

АНТИОКСИДАНТНОЕ И ИММУНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕСЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ В КОМБИНАЦИИ С АНТИГИПОКСАНТАМИ В УСЛОВИЯХ ГИСТОТОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Ангалева М.М.¹, Авдеева Е.В.¹, Быстрова Н.А.²

¹ Кафедра нормальной физиологии им. проф. А.В. Завьялова, ² кафедра биологической химии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: avdeyeva_ev@mail.ru

Изучено влияние неселективного ингибитора аргиназы L-норвалина и его комбинации с цитофлавином, кудесаном и гипоксеном на функциональную активность нейтрофилов, интенсивность ПОЛ и содержание стабильных метаболитов азота в сыворотке крови крыс при интервальной гистотоксической гипоксии. Установлено, что введение L-норвалина и антигипоксантов с различным механизмом действия увеличивает метаболическую активность нейтрофилов, в различной степени повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, увеличивает общую антиоксидантную активность и уменьшает содержание вторичных продуктов ПОЛ. Использование L-норвалина, цитофлавина и гипоксена наиболее эффективно влияет на концентрацию стабильных метаболитов NO в сыворотке крыс, увеличивая данный показатель до уровня контрольных значений.

Ключевые слова: L-норвалин, цитофлавин, кудесан, гипоксен, иммуностропное, антиоксидантное действие, интервальная гистотоксическая гипоксия.

ANTIOXIDANT AND IMMUNOTROPIC ACTION OF A NON-SELECTIVE ARGINASE INHIBITOR IN COMBINATION WITH ANTIHYPOXIC DRUGS IN THE PRESENCE OF HISTOTOXIC HYPOXIA

Angaleva M.M.¹, Avdeyeva E.V.¹, Bystrova N.A.²

¹ Department of Normal Physiology named after Professor Zavyalov A.V., ² Department of Biochemistry
of Kursk State Medical University, Kursk

The influence of a non-selective arginase inhibitor - L-norvaline and its combination with cytoflavin, kudesan, hypoxenum on the functional activity of neutrophils, lipid peroxidation intensity and concentration of stable nitrogen metabolites in rat blood serum under interval histotoxic hypoxia has been studied. It has been determined that the administration of L-norvaline and antihypoxic drugs with different action mechanisms increases the metabolic activity of neutrophils, increases to a various degree neutrophils phagocytic activity, enhances the total antioxidant activity and reduces the content of lipid peroxidation secondary products. The introduction of L - norvaline, cytoflavin and hypoxenum most markedly affects the concentration of stable NO metabolites in the serum of rats, increasing this index to the level of stated values.

Keywords: L - norvaline, cytoflavin, kudesan, hypoxenum, immunotropic, antioxidant action, interval histotoxic hypoxia.

В клинической физиологии считается общепринятым факт решающей роли гипоксии как в возникновении, так и в течении многих заболеваний. Необратимые изменения и гибель клетки при гипоксии обусловлены нарушением многих метаболических путей в цитоплазме и митохондриях, возникновением ацидоза, активацией свободно-радикального окисления, повреждением биологических мембран, затрагивающим как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты [1].

Одной из разновидностей гипоксий является тканевая или гистотоксическая гипоксия – форма кислородной недостаточности, возникающая вследствие нарушения способности тканей поглощать кислород из крови, или связанная с уменьшением эффективности биологического окисления различными ингибиторами, нарушения синтеза ферментов или повреждения мембранных структур клетки, например, при отравлении цианидами, тяжелыми металлами, барбитура-

тами. В случае гистотоксической гипоксии целесообразно использовать соединения с общеукрепляющим действием, обладающие антиоксидантной, антигипоксической и мембранопротекторной активностями [13]. К числу эффективных средств, в значительной степени обладающих указанными свойствами, могут быть отнесены: гипоксен – как корректор нарушенной электронтранспортной функции первого митохондриального ферментного комплекса, представитель «искусственных редокс-систем» [6]; цитофлавин – как корректор цитохромного участка дыхательной цепи, метаболический препарат [8]; кудесан – как компонент дыхательной цепи, выступающий в роли переносчика электронов в электротранспортной цепи митохондрий [6].

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о влиянии гипоксии на состояние иммунной системы неоднозначны. Возможно, это связано с использованием различных моделей гипоксического воздействия, а также различных методических

подходов для количественной и качественной характеристики параметров иммунной системы и, возможно, недостаточным изучением данного вопроса.

Процесс формирования адаптации к гипоксии вовлекает множество систем и механизмов, одним из них является метаболизм оксида азота (NO). NO выполняет много важных функций в организме: является нейромедиатором, вазодилататором, антиагрегантом, мощным фактором гемостаза, а также обеспечивает способность макрофагов убивать опухолевые клетки и бактерии. Кроме того, NO имеет большое значение в регуляции деятельности дыхательной, пищеварительной, мочеполовой и других физиологических систем организма [4]. В организме источником NO является L-аргинин. В цикле мочевины метаболизм L-аргинина протекает по двум путям. Первый путь катализирует фермент аргиназа, под действием которого L-аргинин гидролизуется в орнитин и мочевину. Другой путь превращения L-аргинина – в оксид азота и цитруллин – катализируется NO-синтазой. Оба фермента конкурируют между собой за общий субстрат L-аргинин. Одним из путей увеличения выработки NO является применение ингибиторов аргиназы. Наименее изученным среди неселективных ингибиторов аргиназ остается L-норвалин. Механизм действия L-норвалина сводится к восстановлению NO-синтезирующей функции и к коррекции патологических изменений при гипоксии, что обуславливает применение ингибиторов аргиназы в условиях гипоксии. [15]. В литературе встречается большое количество работ, посвященных изучению влияния L-норвалина на эндотелиальную дисфункцию, его остеопротективных свойств [2, 12, 15]. В то же время вопрос об антиоксидантном и иммуностропном действии L-норвалина в сочетании с антигипоксантами различного механизма действия в условиях гипоксии остается практически не изученным.

Целью настоящего исследования явилось изучение антиоксидантного и иммуностропного действия комбинации L-норвалина с антигипоксантами различного механизма действия в условиях гистотоксической гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 48 крысах Вистар массой 180-200 г. В опытах использовали животных, прошедших карантинный режим вивария Курского государственного медицинского университета и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Все животные содержались в одинаковых условиях, на обычном пище-

вом режиме. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из 8 животных. В контрольные и опытные группы входили животные одного возраста. Разброс в группах по исходной массе не превышал $\pm 10\%$. Все исследования проводили в одно и то же время суток с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Животных умерщвляли обескровливанием под эфирным наркозом через 24 ч после последнего сеанса гипоксии.

Интервальную гистотоксическую гипоксию (ИГТГ) моделировали путем внутрибрюшинного введения раствора натрия нитропруссид в дозе 1 мг/кг (1-4 день) и 25 мг/кг на пятые сутки [7]. L-норвалин (WIRUD GmbH Hamburg, любезно предоставленный д.м.н., профессором М.В. Покровским) вводили внутрибрюшинно пятикратно в дозе 15 мг/кг за 30 мин до гипоксического воздействия. Цитофлавин (80 мг/кг), кудесан (10 мг/кг) вводили внутрибрюшинно, гипоксен (80 мг/кг) вводили внутривентально пятикратно также за 30 мин до гипоксического воздействия. Контрольным животным вводили равные объемы физиологического раствора и натрия нитропруссид (20 мг/кг).

На пятые сутки эксперимента в сыворотке крови животных определяли содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК), вторичных – малонового диальдегида (МДА) [14] и концентрацию стабильных метаболитов азота [10]. Антиоксидантный статус оценивали по активности в сыворотке крови каталазы и вычисляли общую антиоксидантную активность [5].

Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Учет результатов НСТ-теста проводили фотометрически в mOD [3]. Влияние L-норвалина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления среднеарифметической (M) и ошибки средней (m). Достоверность статистических различий средних арифметических величин оценивалась с помощью однофакторного дисперсного анализа – ANOVA, критерия Ньюмена-Кейлса в программном комплексе «БИОСТАТИСТИКА для Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при тканевой гипоксии происходят достоверные изменения уровня концентрации продуктов ПОЛ сыворотки крови животных. Наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение активности каталазы крови с $23,8 \pm 0,7$ мккат/мл у контрольных животных до $15,8 \pm 1,35$ мккат/мл в группе с гипоксией. Это обусловлено тем, что цианиды способны ингибировать данный фермент.

Введение L-норвалина, L-норвалина с цитофлавином, L-норвалина с цитофлавином и кудесаном практически не влияло на сниженную активность каталазы. Введение комбинации L-норвалина, цитофлавина и гипоксена достоверно ($p < 0,05$) увеличивало активность данного фермента на 25% по сравнению с показателями груп-

пы животных с гипоксией (табл. 1).

Гистотоксическая гипоксия сопровождалась достоверным повышением уровня АГП (ДК) и МДА сыворотки крови. По влиянию на концентрацию первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ отмечалась тенденция их уменьшения до уровня данных в группе интактных животных под действием исследуемых препаратов. Причем по влиянию на концентрацию АГП максимальную активность проявляли комбинации L-норвалина и цитофлавина и L-норвалина, цитофлавина и гипоксена – уменьшая данный показатель на 47% и 48% соответственно по сравнению с группой животных с гипоксией. По влиянию на концентрацию МДА в сыворотке крови животных все комбинации, за исключением L-норвалина, проявляли одинаковую активность, достоверно ($p < 0,05$ к контролю) уменьшая данный показатель.

Таблица 1

Влияние L-норвалина и антигипоксантов на антиоксидантный статус и перекисное окисление липидов сыворотки крови крыс в условиях гистотоксической гипоксии

№ п/п	Условия опыта	Каталаза мккат/мл	МДА мкмоль/мл	АГП (ДК) усл.ед	ОАА %
1.	Контроль	$23,8 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,05$	$42,35 \pm 1,41$
2.	Моделирование ИГТГ	$15,8 \pm 1,35^{*1}$	$3,28 \pm 0,04^{*1}$	$0,83 \pm 0,07^{*1}$	$37,38 \pm 1,55^{*1}$
3.	L-норвалин + ИГТГ	$16,89 \pm 1,31^{*1}$	$3,24 \pm 0,42$	$0,67 \pm 0,08^{*1}$	$40,75 \pm 2,02$
4.	L-норвалин + цитофлавин + ИГТГ	$14,59 \pm 0,94^{*1}$	$2,59 \pm 0,11^{*2}$	$0,39 \pm 0,04^{*1,2}$	$40,25 \pm 2,06$
5.	L-норвалин + цитофлавин + кудесан + ИГТГ	$14,71 \pm 1,62^{*1}$	$2,52 \pm 0,05^{*2}$	$0,52 \pm 0,03^{*1,2}$	$42,38 \pm 1,37^{*1}$
6.	L-норвалин + цитофлавин + гипоксен + ИГТГ	$19,72 \pm 1,01^{*1,2}$	$2,51 \pm 0,13^{*2}$	$0,40 \pm 0,06^{*1,2}$	$41,83 \pm 1,22^{*1}$

Примечание: здесь и в табл. 2, и на рис. 1: * – достоверность различий средних арифметических величин, $p < 0,05$; цифры рядом со звездочкой обозначают, по отношению к показателю какой группы эти различия достоверны.

Таблица 2

Влияние L-норвалина и антигипоксантов на функциональную активность нейтрофилов в условиях гистотоксической гипоксии

№ п/п	Условия опыта	НСТ сп., Ед.	НСТ ст., Ед.	ФП%	ФЧ	ИАФ
1.	Контроль	$0,78 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,01$	$77,5 \pm 1,05$	$3,54 \pm 0,04$	$2,74 \pm 0,07$
2.	Моделирование ИГТГ	$0,57 \pm 0,03^{*1}$	$0,30 \pm 0,02^{*1}$	$36,9 \pm 2,41^{*1}$	$2,6 \pm 0,08^{*1}$	$0,95 \pm 0,09^{*1}$
3.	L-норвалин + ИГТГ	$0,60 \pm 0,04^{*1}$	$0,31 \pm 0,03$	$46,0 \pm 2,76^{*1,2}$	$3,3 \pm 0,06^{*1,2}$	$1,52 \pm 0,09^{*1,2}$
4.	L-норвалин + цитофлавин + ИГТГ	$0,54 \pm 0,04^{*1}$	$0,29 \pm 0,02^{*1}$	$46,5 \pm 2,91^{*1,2}$	$3,3 \pm 0,03^{*1,2}$	$2,20 \pm 0,09^{*1,2}$
5.	L-норвалин + цитофлавин + кудесан + ИГТГ	$0,51 \pm 0,03^{*1}$	$0,29 \pm 0,01^{*1}$	$63,8 \pm 1,33^{*1-4}$	$3,42 \pm 0,04^{*2,4}$	$2,18 \pm 0,05^{*1-4}$
6.	L-норвалин + цитофлавин + гипоксен + ИГТГ	$0,69 \pm 0,04^{*2}$	$0,34 \pm 0,02$	$64,1 \pm 2,12^{*1-4}$	$3,47 \pm 0,05^{*2,4}$	$2,22 \pm 0,06^{*1-4}$

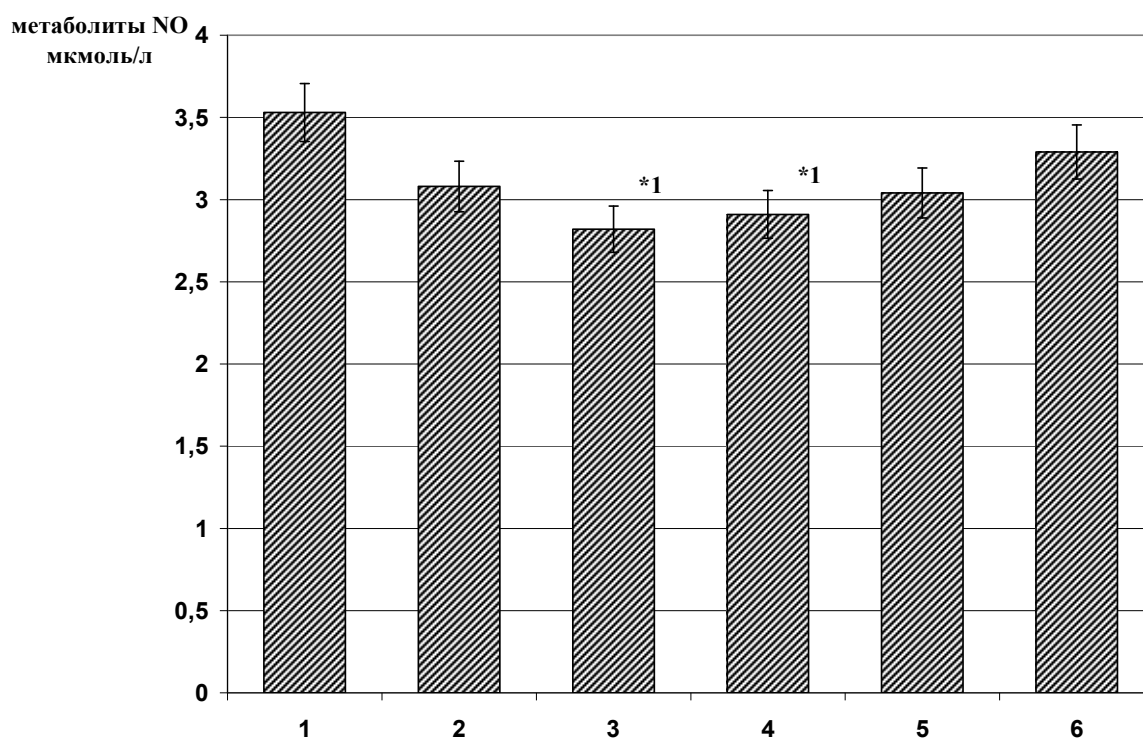


Рис. 1. Влияние L-норвалина и антигипоксантов на уровень стабильных метаболитов NO в условиях гистотоксической гипоксии.

Примечание: 1 – контроль; 2 – ИГТГ; 3 – L-норвалин + ИГТГ; 4 – L-норвалин, цитофлавин + ИГТГ; 5 – L-норвалин, цитофлавин, кудесан + ИГТГ; 6 – L-норвалин, цитофлавин, гипоксен + ИГТГ.

Таким образом, изучение антиоксидантного действия L-норвалина, цитофлавина и гипоксена показало, что в условиях гистотоксической гипоксии данные препараты увеличивают общую антиоксидантную активность сыворотки крови экспериментальных животных. Наибольший эффект проявляла комбинация L-норвалина с гипоксеном и цитофлавином.

Изучена иммуномодулирующая активность L-норвалина и антиоксидантов в условиях тканевой гипоксии. Под воздействием раствора натрия нитропруссиды отмечено снижение функциональной активности полинуклеаров крови крыс. Так, показатель НСТ сп. в группе животных с моделированием ИГТГ уменьшается на 27% по сравнению с показателями контрольной группы животных, а НСТ ст. – на 19% (табл. 2).

Введение L-норвалина, а также комбинации L-норвалина, цитофлавина и кудесана в условиях гистотоксической гипоксии практически не оказывают достоверного влияния на сниженную кислородзависимую активность полиморфноядерных лейкоцитов. Сочетанное применение L-норвалина, цитофлавина и гипоксена увеличивает кислородзависимую активность лейкоцитов на 21% по сравнению с данными группы животных, подвергшихся ИГТГ, и является наиболее активной комбинацией препаратов по данному показателю (табл. 2).

По влиянию на показатель НСТ-теста у нейтрофилов, стимулированных *in vitro* зимозаном, максимальную активность (однако меньшую, чем в контрольной группе животных) проявляет комбинация L-норвалина, цитофлавина и гипоксена, остальные комбинации на эффективность бактерицидной активности нейтрофилов (НСТ ст.) не оказывают достоверного влияния (табл. 2).

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, так же как и их функциональная активность, значительно снижается под воздействием гистотоксической гипоксии. Фагоцитарное число уменьшается под воздействием ИГТГ на 26,5% к контролю, процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, – на 52,4% (табл. 2). Введение L-норвалина и антигипоксантов в различной степени повышает фагоцитарную активность нейтрофилов. Максимальное увеличение фагоцитарного числа, фагоцитарного показателя и ИАФ наблюдалось в группе животных, получавших L-норвалин, цитофлавин и гипоксен. Фагоцитарный показатель в данной группе увеличивался на 42,4% по сравнению с группой животных, подвергшихся гипоксии. Достоверное увеличение данных показателей наблюдалось также при применении L-норвалина, цитофлавина и кудесана. Следует, однако, отметить, что при достоверном увеличении показателей фагоцитоза в экспериментальных группах ($p < 0,05$) по сравне-

нию с группой животных, подвергшихся гипоксии, данные показатели не достигают уровня показателей контрольных животных (табл. 2).

Использование нитропруссид натрия в качестве индуктора гистотоксической гипоксии сопровождалось уменьшением концентрации в сыворотке крови стабильных метаболитов NO. Регуляция активности NO-синтазы идет по конечному продукту через обратную связь, NO способен связываться с гемической группой фермента, снижая тем самым его активность. Нитропруссид натрия является донатором NO, при этом период его полувыведения составляет две минуты. Таким образом, избыточный NO, образующийся при метаболизме нитропруссид натрия, снижает активность собственных NO-синтаз, а благодаря малому периоду полувыведения, через сутки после последнего введения токсиканта, в сыворотке крови определяются только лишь стабильные метаболиты – результат активности ингибированных эндогенных NO-синтаз [11].

При применении комбинации L-норвалина, цитофлавина и гипоксена показатели количества стабильных метаболитов NO приближаются к показателям контрольных животных $3,29 \pm 0,21$ мкмоль/л в эксперименте и $3,53 \pm 0,23$ мкмоль/л у интактных животных. Эффект L-норвалина, цитофлавина и гипоксена связан, скорее всего, с опосредованным влиянием на обмен NO. Тиосульфатная группа гипоксена способна взаимодействовать с цианогруппой и образовывать нетоксичные роданиды, тем самым реактивируя цитохромоксидазу и значительно уменьшая выраженность гистотоксической гипоксии. Использование L-норвалина, цитофлавина и гипоксена, гармонично дополняющих друг друга, наиболее эффективно влияет на концентрацию стабильных метаболитов NO в сыворотке крыс, увеличивая данный показатель до контрольных значений (рис. 1).

Проведенные исследования продемонстрировали, что введение L-норвалина и антигипоксантов с различным механизмом действия в условиях гистотоксической гипоксии увеличивает общую антиоксидантную активность и уменьшает содержание вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови экспериментальных животных, стимулирует метаболическую и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Особенно эффективным оказалось применение комбинации неселективного ингибитора аргиназы – L-норвалина с корректором цитохромного участка дыхательной цепи, метаболическим препаратом – цитофлавином и антиоксидантом, антигипоксантом – гипоксеном, обладающим электронно-акцепторными свойствами. Применение данной комбинации оказывает максимальное

влияние на активность каталазы, достоверно ($p < 0,05$) уменьшает содержание первичных (ДК) и вторичных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов, достоверно ($p < 0,05$) увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов. При применении комбинации L-норвалина, цитофлавина и гипоксена показатели количества стабильных метаболитов NO в сыворотке приближаются к показателям контрольных животных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Грдин Л.А. Современное представление о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии // Журнал «Медицина». – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 45-68. [Gridin L.A. Modern understanding of the physiological and therapeutic and prophylactic effects of actions hypoxia and hypercapnia. Zhurnal "Meditsina". 2016; 4 (3): 45-68. (in Russ.).]
2. Денисюк Т.А., Покровский М.В., Лазарева Г.А., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Осипова О.А., Лазарев А.И., Сернов Л.Н., Демченко С.А. Сочетанное использование статинов и ингибитора аргиназы L-норвалина для коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1. – С. 30-34. [Denisyuk T.A., Pokrovsky M.V., Lazareva G.A., Pokrovskaya T.G., Korokin M.V., Osipova O.A., Lazarev A.I., Sernov L.N., Demchenko S.A. Combined use of statins and inhibitors of arginase l-norvaline for correcting endotoxin-inducing endothelial dysfunction. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2016; (1): 30-34. (in Russ.).]
3. Зинкин В.Ю., Годков М.А. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 8. – С. 26-29. [Zinkin V.Yu., Godkov M.A. A method of quantitative evaluation of oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2004; (8): 26-29 (in Russ.).]
4. Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Иванов А.Н., Мамонтова Н.В. Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза (обзор литературы) // Успехи физиологических наук. – 2008 – Т. 39, № 4. – С. 83-91. [Kirichuk V.F., Andronov E.V., Ivanov A.N. Nitric oxide microcirculatory unit of hemostasis system. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2008; 39 (4): 83-91 (in Russ.).]
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19. [Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Method for determination of catalase activity. Laboratornoye delo. 1988; (1): 16-19 (in Russ.).]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012 – Т. 10,

- № 3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova Ye.V. Pharmacodynamics of antihypoxants and their clinical use. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2012; 10 (3): 3-12 (in Russ.)].
7. Лукьянова Л.Д. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предназначенных для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. – М., 1990. – 18 с. [Luk'yanova L.D. Methodical recommendations for the experimental study of drugs intended for clinical study as antihypoxic agents. M.; 1990: 18 (in Russ.)].
8. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. Роль препарата «цитофлавин» в клинической практике // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – 2010. – № 3. – С. 109-113. [Markevich P.S., Danilenko S.V., Yankin A.V. The role of the drug "Cytoflavin" in clinical practice. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN – Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS, 2010; (3): 109-113 (in Russ.)].
9. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцита // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20. [Medvedev A.N., Chalenko V.V. A method for studying the absorption phase of a phagocyte. Laboratornoye delo. 1991; (2): 19-20 (in Russ.)].
10. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг – метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15-18. [Metelskaya V.A., Gumanova N.G. Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005; (6): 15-18 (in Russ.)].
11. Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Лазаренко В.А., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологическая коррекция. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2010. – 226 с. [Nikolayev S.B., Bystrova N.A., Lazarenko V.A., Konoplya A.I. Immunometabolic disorders in hypoxic conditions and their pharmacological correction. Kursk : GOU VPO KGMU Roszdrava; 2010: 226 (in Russ.)].
12. Соболев М.С., Файтельсон А.В., Гудырев О.С., Раджжумар Д.С.Р., Дубровин Г.М., Мягких В.И. Исследование эндотелио- и остеопротективных свойств розувастатина, L-норвалина и их комбинации при экспериментальном остеопорозе // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 116-121. [Sobolev M.S., Faitelson Alexander V., Gudyrev O.S., Rajkumar D.S.R., Dubrovinn G.M., Myagkih V.I. Study of endothelial protective and osteoprotective properties of rosuvastatin, l-norvaline and their combinations in experimental osteoporosis. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2017; 24 (6): 116-121 (in Russ.)].
13. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 166-170. [Srubilin D.V., Enikeev D.A., Myshki V.A. Antiradical and antioxidant activity of the complex compound of 5-oxy-6-methyluracil with amber acid and its efficacy under hypoxic conditions. Fundamental'nyye issledovaniya. 2011; (6): 166-170 (in Russ.)].
14. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68. [Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Method for the determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. in Modern methods in biochemistry. V.N. Orekhovich, editor. M. : Meditsina; 1977: 66-68 (in Russ.)].
15. Цепелева С.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Денисюк Т.А., Котельникова Л.В., Лопатин Д.В., Титарева Л.В., Черноморцева Е.С., Дудина Э.Н., Коновалова Е.А., Лосенок П.И., Локтионова И.Л., Терехова Е.Г., Бабко С.А. Кардио- и эндотелиопротективные эффекты ингибитора аргиназы L-норвалина при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 185-187. [Tsepeleva S.A., Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G., Korokin M.V., Denisjuk T.A., Kotelnikova L.V., Lopatin D.V., Titareva L.V., Chernomortseva E.S., Dudina E.N., Konovalova E.A., Losenok P.I., Loktionova I.L., Terehova E.G., Babko S.A. Cardio- and endotelioprotective effects of arginase inhibitor l-norvalin at modelling l-name induced deficiency of nitric oxide. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2011; (4): 185-187 (in Russ.)].