

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЭТАНОМ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ КОМПЛЕКСНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

Срубиллин Д.В.¹, Еникеев Д.А.¹, Мышкин В.А.², Гимадиева А.Р.³

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru;

²Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора России, Уфа, e-mail: bakirov@anrb.ru;

³ФГБУН Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, e-mail: chemorg@anrb.ru

Патофизиологические механизмы повреждения эндотелия при длительном поступлении дихлорэтана (ДХЭ) не исследованы. Важными факторами, определяющими функциональное состояние эндотелия, являются нарушения внутриклеточного энергетического обмена, работы окислительно-восстановительных систем тканевого дыхания, выраженность окислительного стресса. Цель работы состояла в оценке влияния комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой, обладающего антигипоксической и антиоксидантной активностью, на состояние эндотелия, выраженности окислительного стресса при хронической интоксикации ДХЭ и в изучении взаимосвязи между данными показателями. Эксперименты проведены на крысах-самцах, у которых моделировали интоксикацию путем внутрижелудочного введения ДХЭ в дозе 0,01 LD₅₀ в течение 60 суток. Проведенные исследования показали, что в условиях применения комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой при хронической интоксикации ДХЭ у крыс снижается интенсивность свободно-радикального окисления, стабилизируется активность супероксиддисмутазы, каталазы, содержания церулоплазмينا, восстановленного глутатиона, а также повышается концентрация стабильных суммарных метаболитов оксида азота, уменьшается содержание эндотелина-1, нитротирозина и циркулирующих эндотелиальных клеток. Корреляционный анализ свидетельствует, что развитие патологического процесса в эндотелии при хронической интоксикации ДХЭ связано с активацией окислительного и нитрозилирующего стресса. Таким образом, восстановление функции эндотелия на фоне применения данного препарата, обладающего противогипоксической активностью и способностью ингибировать генерацию активных форм кислорода, подтверждает роль окислительного и нитрозилирующего стресса в основе повреждения эндотелия у крыс при хронической интоксикации ДХЭ.

Ключевые слова: дихлорэтан, эндотелий, оксид азота, эндотелин-1, перекисное окисление липидов, крысы, корреляция, янтарная кислота.

MECHANISMS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IMPAIRMENT IN RATS AT CHRONIC INTOXICATION WITH DICHLOROETHANE AND ITS CORRECTABILITY BY A COMPLEX COMPOUND OF 5-OXY-6METHYLURACIL WITH SUCCINIC ACID

Srubilin D.V.¹, Enikeev D.A.¹, Myshkin V.A.², Gimadieva A.R.³

¹Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru;

²Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, e-mail: bakirov@anrb.ru;

³RAS Ufa Institute of Organic Chemistry, Ufa, e-mail: chemorg@anrb.ru

Pathophysiological mechanisms of endothelium impairment at long-continued dichloroethane (EDC) delivery are still unresearched. Intracellular energy exchange disorders, malfunction of oxidation-reduction system of tissue respiration, oxidative stress severity are important factors determining functional status of the endothelium. The aim of our work was to assess the impact of a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid having antihypoxic and antioxidative activity to endothelial status, oxidative stress severity at chronic EDC intoxication, and to study interconnection between the aforesaid indicators. We have carried out experiments in male rats, simulating their intoxication by intragastric administration of the EDC at a dose of 0,01 LD₅₀ for 60 days. The conducted research showed that under conditions of applying a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid at chronic EDC intoxication in rats, free-radical oxidation intensity is drawn down, superoxide dismutase and catalase activity is stabilized, ceruloplasmin, reduced glutathione content is secured, while the concentration of stable aggregate nitrogen oxide metabolites is increased, the content of endothelin-1, nitrotyrosine and circulating endothelial cells is decreased. The correlation analysis

testifies that pathogenesis in endothelium at chronic EDC intoxication is associated with oxidating and nitrosylating stress activation. Thus, endothelium function recovery affected by the administration of the aforesaid compound having antihypoxic activity and able to inhibit reactive oxygen intermediates generation, proves the impact of oxidating and nitrosylating stress as the basis of endothelium impairment in rats at chronic EDC intoxication.

Keywords: dichloroethane, endothelium, nitrogen oxide, endothelin-1, lipid peroxidation, rats, correlation, succinic acid.

Развитие химической индустрии ухудшает экологию окружающей среды. В ряду наиболее опасных антропогенных ядов стоят хлорорганические соединения, в частности дихлорэтан (ДХЭ), который широко используется в быту, промышленности и сельском хозяйстве. ДХЭ оказывает токсическое действие как целой молекулой, которая блокирует активные центры многих ферментов и рецепторов, так и более токсичными продуктами своего метаболизма. Метаболиты ДХЭ, независимо от способа его введения, широко распределяются по организму. С практической точки зрения важное значение имеют состояния, которые возникают при хронической интоксикации, без явных клинических проявлений [1, 2].

В предыдущих наших исследованиях выявлены признаки нарушения функции эндотелия и его повреждения при хронической интоксикации ДХЭ, а также установлены активация окислительного стресса и изменения в мембранных структурах, которые ведут к нарушению липид-липидных и липид-белковых взаимодействий [3]. Функциональное состояние эндотелиоцитов в значительной мере зависит от степени нарушения внутриклеточного энергетического обмена. Нарушение работы окислительно-восстановительных систем тканевого дыхания эндотелиоцитов можно корректировать, применяя препараты, ограничивающие активацию окислительного стресса и оказывающие нормализующее влияние на метаболические процессы. Антиоксиданты могут воздействовать на различные звенья развития эндотелиальной дисфункции (ЭД): на систему синтеза и биодоступности NO, гемореологические параметры крови, липидный и углеводный обмен, воспаление, пролиферацию [4]. В ранее выполненных исследованиях нами выявлено соединение, представляющее собой комплекс 5-гидрокси-6-метилурацилом с янтарной кислоты (ЯК), у которого установлена выраженная антиоксидантная и антигипоксическая активность [5, 6]. Для подтверждения ключевой роли окислительного стресса в нарушении состояния эндотелия при хронической интоксикации ДХЭ представляло интерес исследовать действие комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацилом с янтарной кислоты (ЯК) на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержание оксида азота, нитротирозина, эндотелина-1, циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и изучение взаимосвязи между данными показателями.

В этой связи **целью настоящего исследования** явилась оценка влияния комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой на состояние эндотелия и выраженность окислительного и нитрозилирующего стрессов у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном.

Материал и методы исследования

Для экспериментального исследования использовали 48 белых половозрелых крыс-самцов массой 180–220 г. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказов №1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.03 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных». Выделены 3 группы животных: 1-я – контрольная, у крыс 2 и 3 групп моделировали хроническую интоксикацию дихлорэтаном. Дихлорэтан вводили ежедневно энтерально в растворе оливкового масла в дозе 5 мг/кг (0,01 LD₅₀) в течение 60 суток. Контрольные животные получали внутривентрикулярно равный объем оливкового масла. В третьей группе дополнительно для фармакологической коррекции применяли комплексное соединение янтарной кислоты (ЯК) с 5-окси-6-метилурацилом, синтезированное по методике, разработанной в Институте органической химии УНЦ РАН д.х.н. В.П. Кривоноговым. Препарат вводили внутривентрикулярно ежедневно в течение 30 суток в дозе 50 мг/кг, начиная с 30 дня эксперимента в лечебном режиме. За 24 часа до умерщвления животных лишали пищи. При содержании животных исключали внешние источники поступления нитратов. Кровь для исследования собирали из сердца методом кардиопункции на 60 сутки эксперимента.

Об активности ПОЛ судили по количеству диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Диеновые конъюгаты выделяли смесью равных объемов гептана и изопропанола и далее измеряли оптическую плотность проб при длине волны 232 нм по методу, предложенному И.А. Волчегорским (1989). Содержание МДА определяли с помощью стандартного набора фирмы Агат-Мед (Россия). Состояние антиоксидантной защиты оценивали, определяя активность ферментов каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы и содержание церулоплазмينا (ЦП) и восстановленного глутатиона (ВГ), применяя методики, изложенные в руководстве по биохимическим методам исследования и в работе [7].

О содержании оксида азота (NO) в плазме крови судили по количеству стабильных конечных метаболитов NO, а именно NO₂⁻ + NO₃⁻ (UNO_x). Для этого применяли методику, предложенную В.А. Метельской (2005), суть которой заключается в восстановлении нитратов в нитриты хлоридом ванадия (III) и далее проводилась реакция диазотирования

образовавшимся нитритом сульфаниламида. О количестве (UNO_x) судили по интенсивности развития розовой окраски. Количество эндотелина-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора Endotelin (1-21), фирмы «Biomedica» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100. Концентрацию нитротирозина (НТ) определяли с использованием набора для иммуноферментного анализа фирмы Nycult biotech (каталоговый номер НК501-01). Количество ЦЭК в крови определяли по методу, разработанному Н.Н. Петрищевым (2001). Клетки эндотелия изолировали вместе с тромбоцитами и далее с помощью аденозиндифосфата (АДФ) проводили осаждение тромбоцитов. Количество клеток эндотелия подсчитывали в 2 сетках камеры Горяева методом фазово-контрастной микроскопии. Найденное количество клеток соотносили с объемами камеры Горяева, полученной суспензии и плазмы.

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. Нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах определяли тестом Shapiro-Wilk. Определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m). Минимальный уровень статистической значимости различий верифицировали при $p < 0,05$. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Пирсону. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением стандартных пакетов программы Statistica 10.0 (Stat Soft).

Результаты исследования и их обсуждение

Для выяснения механизмов нарушения функции эндотелия у крыс при хронической интоксикации ДХЭ были изучены процессы ПОЛ, система антиоксидантной защиты, состояние эндотелия под влиянием комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой. Результаты наших исследований представлены в таблицах 1 и 2. Активность свободно-радикального окисления, состояние антиоксидантной защиты и эндотелия животных 2-й группы, у которых моделировалась хроническая интоксикация ДХЭ, описаны в предыдущих наших работах [3]. В данных исследованиях было установлено, что ДХЭ повышает активность перекисного окисления липидов, вызывает дисбаланс антиоксидантной системы, нарушает функцию эндотелия, а также вызывает его повреждение. Важно отметить снижение содержания восстановленного глутатиона на 33,1 % ($p < 0,05$) на 60 сутки эксперимента. Известно, что восстановленный глутатион вступает в реакцию с метаболитами ДХЭ, а также является сквенджером активных форм азота, в частности оксида азота и пероксинитрита, образуя с ними комплексы S-нитрозотиолы [8]. При уменьшении содержания восстановленного глутатиона не способен блокировать взаимодействие оксида азота с супероксидным анион-радикалом и тем самым препятствовать образованию пероксинитрита [9]. Образование пероксинитрита ($ONOO^-$) в

значительной степени зависит от редокс-состояния клетки, в поддержании которого участвует глутатион [10, 11]. Конечным продуктом окисления пероксинитрита является нитротирозин и оценка его концентрации свидетельствует о выраженности NO-зависимого повреждения при взаимодействии пероксинитрита с тирозиновыми остатками белков [12]. В проведенном исследовании у крыс на 60 сутки хронической интоксикации ДХЭ уровень нитротирозина увеличивался на 58,2 % ($p < 0,05$). Обобщая результаты ранее выполненных исследований и вновь полученных данных можно заключить, что при хронической интоксикации ДХЭ развивается как окислительный, так и нитрозилирующий стресс, который тесно связан с низким содержанием оксида азота, снижением его биологической доступности, ростом уровня нитротирозина и развитием повреждения эндотелия.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты в крови у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Группы животных		
	1-я группа, контрольная (n=8)	2-я группа, интоксикация ДХЭ (n=8)	3-я группа, интоксикация ДХЭ и коррекция (n=8)
ДК, ($\lambda=232\text{nm}$) усл. ед. на 1мл крови	1,78 \pm 0,17	3,45 \pm 0,27 $P_1=0,00049$	2,45 \pm 0,22 $P_1=0,041$ $P_2=0,013$
МДА, мкмоль на литр плазмы	3,1 \pm 0,18	4,62 \pm 0,35 $P_1=0,0049$	3,54 \pm 0,22 $P_1=0,19$ $P_2=0,0197$
Каталаза, ммоль в мин на 1 мг гемоглобина	92,87 \pm 5,96	114,3 \pm 6,95 $P_1=0,041$	105,49 \pm 6,02 $P_1=0,17$ $P_2=0,36$
СОД, усл. ед. на 1 мг гемоглобина	1,89 \pm 0,13	3,74 \pm 0,23 $P_1=0,000037$	2,55 \pm 0,2 $P_1=0,028$ $P_2=0,0024$
ГбФДГ, нмоль в мин на 1мг гемоглобина	14,25 \pm 0,22	12,2 \pm 0,44 $P_1=0,0019$	17,3 \pm 1,11 $P_1=0,038$ $P_2=0,0027$
Глутатион восстановленный, мкмоль на мл крови	2,6 \pm 0,16	1,74 \pm 0,16 $P_1=0,0028$	2,34 \pm 0,11 $P_1=0,12$ $P_2=0,004$
Церулоплазмин, мг%	16,2 \pm 0,45	41,37 \pm 1,79 $P_1=0,0001$	23,16 \pm 3,65 $P_1=0,13$ $P_2=0,00052$

Примечание: P_1 – достоверность по сравнению с первой (контрольной) группой;
 P_2 – достоверность 3-й группы по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2

Содержание эндотелина-1, стабильных метаболитов оксида азота, нитротирозина и циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Группы животных		
	1-я группа, контрольная (n=8)	2-я группа, интоксикация ДХЭ (n=8)	3-я группа, интоксикация ДХЭ и коррекция (n=8)
UNO _x , мкмоль/л	38,46±2,28	27,9±2,23 P ₁ =0,0052	39,28±4,53 P ₁ =0,87 P ₂ =0,041
Эндотелин-1, фмоль/мл	7,26±0,41	10,08±0,59 P ₁ =0,0015	8,0±0,63 P ₁ =0,34 P ₂ =0,03
ЦЭК, x 10 ⁴ /л	3,7±0,35	6,42±1,0 P ₁ =0,022	4,73±0,68 P ₁ =0,2 P ₂ =0,18
Нитротирозин, нмоль/л	4,86±0,47	7,69±0,64 P ₁ =0,003	4,5±0,6 P ₁ =0,64 P ₂ =0,003

Примечание: P₁ – достоверность по сравнению с первой (контрольной) группой;
P₂ – достоверность 3-й группы по сравнению со 2-й группой.

Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой, которое использовали для фармакологической коррекции у животных 3-й экспериментальной группы, ограничивало развитие окислительного и нитрозилирующего стресса. В частности отмечалось уменьшение содержания ДК на 29 % (p<0,05), МДА на 23,4 % (p<0,05), продукция оксида азота увеличилась на 40,8 % (p<0,05), уровень нитротирозина уменьшился на 41,5 % (p<0,05) по сравнению с животными 2 группы, что свидетельствует об уменьшении выраженности окислительного и нитрозилирующего стрессов. В ранее проведенных нами исследованиях было установлено, что данное соединение является ингибитором свободно-радикального окисления, уменьшает образование супероксидного анион-радикала, а также обладает противогипоксической активностью, ограничивая развитие метаболического ацидоза [5, 6]. В основе повреждающего действия окислительного и нитрозилирующего стрессов лежат изменения физико-химических и структурно-функциональных свойств мембран эндотелиальных клеток. Уменьшая активность ПОЛ, комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой стабилизирует биологические мембраны, улучшает их проницаемость и тем самым возможно облегчает транспорт L-аргинина в эндотелиальные клетки. Известно, что накопление лизофосфатидилхолина и малонового диальдегида, который вызывает окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности, нарушают проникновение L-аргинина в эндотелий [13]. Снижение повышенной активности СОД на 31,8 % (p<0,05) и содержания церулоплазмينا на 44 % (p<0,05) у животных 3-й группы, получавших для коррекции 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой, предполагает уменьшение образования супероксидного анион-радикала. Известно, что данный радикал обладает способностью тормозить экспрессию и активность e-NOS, а

также, связываясь с оксидом азота, образовывать пероксинитрит, который является стойким соединением и обладает реакционной способностью большей чем у оксида азота и супероксидного радикала в отдельности, повреждая клеточное окружение путем окисления или нитризилирования [10]. Важно отметить повышение содержания в сравнении с животными 2-й группы ВГ на 34,5 % ($p < 0,05$), являющегося основным фондом мобильных SH групп клетки и от уровня которого зависит сохранение активности тиол-зависимых ферментов, а также повышение активности ключевого фермента пентозного цикла глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 41,8 % ($p < 0,05$), регулирующего соотношение окисленных и восстановленных форм глутатионовой системы. Восстановленный глутатион под влиянием NO окисляется с образованием нитроэглутатионов, оказывая тем самым цитопротективное действие, препятствуя связыванию оксида азота с супероксидом. Также S-нитроэглутатион, взаимодействуя с пероксинитритом (ONOO-), образует безопасные S-нитрозотиолы (RSNO) и тем самым сохраняет структурную целостность молекулы тирозина в окружении ONOO- [14]. Одной из причин снижения продукции оксида азота при хронической интоксикации ДХЭ, возможно, является алкилирование NO-синтаз продуктами метаболизма ДХЭ. Известно, что ВГ, образуя конъюгаты с продуктами биосинтеза ДХЭ, защищает многие ферменты от повреждения [15]. Таким образом, при хронической интоксикации ДХЭ в условиях коррекции комплексным соединением 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой отмечается снижение выраженности окислительного и нитрозилирующего стресса и уменьшение степени повреждения эндотелия, о чем свидетельствует снижение количества ЦЭК на 26,3 % ($p > 0,05$) и уровня эндотелина-1 на 20,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с животными 2-й группы.

Для уточнения механизма повреждения эндотелия и оценки эффективности действия комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой у крыс при хронической интоксикации ДХЭ был проведен корреляционный анализ. В результате на фоне применения данного соединения обнаружен ряд закономерностей, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3

Корреляция уровня нитротирозина, МДА, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا, активности каталазы и СОД с плазменной концентрацией эндотелина-1, оксида азота и ЦЭК у крыс на 60 сутки хронической интоксикации ДХЭ в условиях коррекции комплексным соединением 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой

Показатель	Связь с уровнем НТ	Связь с уровнем МДА	Связь с уровнем ВГ	Связь с уровнем ЦП	Связь с уровнем Каталазы	Связь с уровнем СОД
Оксид	$r = -0,67$	$r = -0,54$	$r = -0,18$	$r = -0,62$	$r = -0,53^*$	$r = -0,8^*$

азота	P = 0,07	P = 0,17	P = 0,68	P = 0,09	P = 0,02	P = 0,02
Эндотелии н-1	r = 0,96* P = 0,0002	r = 0,89* P = 0,003	r = -0,36 P = 0,38	r = 0,8* P = 0,017	r = 0,88* P = 0,004	r = 0,95* P = 0,0003
ЦЭК	r = 0,89* P = 0,003	r = 0,64 P = 0,087	r = -0,18 P = 0,67	r = 0,85* P = 0,007	r = 0,72* P = 0,044	r = 0,8* P = 0,017

Примечание: * – достоверная корреляционная связь.

Анализ данных свидетельствует, что развитие патологического процесса в эндотелии при хронической интоксикации ДХЭ связано с активацией окислительного и нитрозилирующего стресса, что доказывается благоприятным действием комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой. Таким образом, проведенные исследования показали, что в условиях хронической интоксикации ДХЭ у крыс развивается окислительный и нитрозилирующий стресс. Полученные нами научные факты свидетельствуют о том, что снижение интенсивности свободно-радикального окисления, стабилизация активности СОД, каталазы, содержания ЦП, восстановленного глутатиона на фоне применения комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой повышает концентрацию стабильных суммарных метаболитов оксида азота, уменьшает содержание эндотелина-1, нитротирозина и ЦЭК. Данные эксперимента дают основание считать, что восстановление функции эндотелия на фоне применения данного препарата, обладающего противогипоксической активностью и способностью ингибировать генерацию активных форм кислорода, подтверждает роль окислительного и нитрозилирующего стресса в основе повреждения эндотелия у крыс при хронической интоксикации ДХЭ.

Список литературы

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов / под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.
2. Забродский П.Ф. Нарушение иммунного статуса при хронической интоксикации 1,2-дихлорэтаном и их коррекция полиоксидонием / П.Ф. Забродский, М.С. Громов, И.Х. Яфарова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 8. – С. 35-38.
3. Срубиллин Д.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на проницаемость и липидный спектр мембран эритроцитов у крыс при интоксикации дихлорэтаном / Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 318-323.

4. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции / И.Н. Тюренков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 14-25.
5. Патогенетическое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения и комплексного соединения янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом при экспериментальном перитоните / Д.В. Срубиллин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12-2. – С. 336-343.
6. Влияние комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональное состояние гепатоцитов при хронической интоксикации карбофосом / Д.В. Срубиллин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2016. – № 4; URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-9.pdf> (дата обращения: 31.08.2017).
7. Методы оценки оксидативного статуса: учебное пособие для вузов / Т.И. Рахманова, Л.В. Матасова, А.В. Семенихина и др. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2009. – 61 с.
8. Price, D. T. Redox control of vascular nitric oxide bioavailability / D.T. Price, J. A. Vita, J. F. Keaney // Antioxid. Redox Signall. – 2000. – Vol. 2. No. 4. P. 919-935.
9. Роль нитроксидергической системы в регуляции окислительного стресса в печени у крыс с экспериментальным перитонитом / Д.В. Срубиллин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 724-731.
10. Лыско А.И. Реперфузионное повреждение и феномен «no reflow», роль супероксидного аниона и пероксиднитрита / А.И. Лыско, А.М. Дудченко // Патогенез. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 47-51.
11. Швальб П.Г. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 53-55.
12. Shiffirin E Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase / E. Shiffirin // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 31-32.
13. Изменение биохимических показателей крови на фоне регуляторов экспрессии эндотелиальной NO-синтазы при кобальтовой интоксикации / С.Г. Дзугкоев [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58. – № 4. – С. 66-70.
14. Козина О.В. Метаболизм нитрозотиолов при аллергическом воспалении / О.В. Козина // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 109-116.

15. Глушков С.И. Нарушение системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2006. – 45 с.