

УДК 577.127:616.379-008.64

DOI: 10.15587/2519-8025.2017.83076

ВПЛИВ ОЦТОВОКИСЛОГО ЦИНКУ ТА *TRIGONELLA FOENUM GRAECUM* НА МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ СФОРМОВАНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

© О. В. Сокур, Є. О. Торгалю

Досліджено вплив оцтовокислого цинку та фенугрека (*Trigonella foenum*) на метаболізм оксиду азоту в головному мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю. Показано, що за умов системного споживання алкоголю активуються відповідні ланки циклу NO: NO-синтаза (за рахунок цитокінзалежної iNOS, так і Ca_2^+ залежних ізоформ NO-синтази на початкових термінах досліджень 1–4 тижднів) та депонування NO у вигляді нітрозотіолів

Ключові слова: алкогольна залежність, фенугрек, оцтовокислий цинк, метаболізм, нітрозолі, системне споживання, головний мозок

1. Вступ

В головному мозку хворих на алкоголізм розвиваються порушення, які характеризуються розширенням судин оболонки мозку, периваскулярним набряком, розладом кровообігу, некрозом. Виявляється церебральна і мозочкова дегенерація, яка є основою розвитку деменції і атаксії [1]. Зміни поведінки, мотиваційно-емоційні розлади, симптоми психопатологічних станів, які характерні для алкоголізму, мають прямий зв'язок з порушенням функціонування нейромедіаторних систем. Наслідком таких процесів є збільшення проникності плазматичних мембран, порушення кальцієвого гомеостазу, індукція окисного стресу, що у свою чергу призводить до загибелі нервових клітин [2]. Порушення фізіологічних функцій при алкоголізмі пов'язана також із впливом етанолу на NO-ергічну систему мозку [3]. Оксид азоту (NO) приймає участь у формуванні нейрональної пам'яті, модулює процеси синаптичної передачі, впливає на функціональний стан глутаматних рецепторів, відіграє важливу роль в контролі мозкового кровотоку [4].

2. Літературний огляд

Джерелом NO в ЦНС є нейрони, нейрогліальні клітини (астроцити), клітини мікроглії та ендотелій кровоносних судин [5]. Основними ланками циклу перетворень NO є його окислення до NO_2^- та NO_3^- та нітрозилування білків з утворенням нітрозотіолів, які є певним маркером нітрозативного стресу і однією із форм депонування NO [6]. Тому, порушення функціонування цієї системи, зміни експресії різних ізоформ NO-синтаз, нестача або гіперпродукція NO призводить до дисбалансу вмісту активних форм азоту та кисню і, як наслідок, до нітрозативного та оксидативного стресу [7]. Відомо, що вживання алкоголю призводить до розвитку дефіциту цинку, який є необхідним елементом для нормального функціонування білків, нуклеїнових кислот та антиоксидантної системи [8]. Останнім часом увагу дослідників привернули потенційні протекторні ефекти фенугрека (*Trigonella foenum graecum*), що проявляються у зниженні рівня продуктів перекисного окислення ліпідів, утворення яких характерне за тривалої дії етанолу [9]. Актуальним і перспективним вважається його застосування для ко-

регування метаболічних уражень, які виникають під час розвитку алкоголізму, що може бути основою розробки нових лікувальних протиалкогольних засобів

3. Мета та задачі дослідження

Метою дослідження було дослідити вплив оцтовокислого цинку і фенугрека (*Trigonella foenum graecum*) на функціонування NO-ергічної системи мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі:

1. Дослідити активність NO-синтази та її ізоформ-цитокінзалежної iNOS і Ca_2^+ залежних – cNOS в головному мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю.

2. Визначити вміст NO_2^- , NO_3^- і нітрозотіолів в головному мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю.

3. Дослідити вплив оцтовокислого цинку і фенугрека (*Trigonella foenum graecum*) на активність NO-синтази і її ізоформ – iNOS; –cNOS та вміст NO_2^- , NO_3^- , нітрозотіолів в головному мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю.

4. Матеріали і методи дослідження

Експериментальна модель алкоголізму. Дослідження проведені на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г. Алкогольна залежність у тварин в хронічному експерименті формувалась у умовах вільного вибору між 40 % розчином етанолу та водою протягом 2 місяців [10]. Через місяць після початку експерименту тварин розподіляли на 3 групи. До 1 групи відносили інтактних тварин (контроль), до 2 групи – щурів з сформованою алкогольною залежністю, у яких споживання етанолу протягом доби становило 2 мл та більше, до 3 групи – щури, яким додатково вводили оцтовокислий цинк в дозі 2 мг/кг і фенугрек (*Trigonella foenum graecum*) в дозі 50 мг/кг перорально один раз на добу протягом 28 днів одночасно із подальшим споживанням щурами алкоголю [11]. Лікування починали з 30 доби алкогольною залежністю.

Дослідження метаболізму оксиду азоту. Інтенсивність окисного перетворення L-аргініну, що

супроводжується синтезом оксиду азоту *de novo*, оцінювали за активністю ізоферментів NO-синтаз – кальцій залежної, конститутивної (сNOS) і кальційнезалежної, індукційної (іNOS) синтази [3]. Визначення загальної активності NO-синтази в клітинах мозку щурів проводили стандартним спектрофотометричним методом. Визначення активності NO-синтази засноване на комбінації класичного методу [12] та сучасної його модифікації [3], пристосованої до спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції – L-цитруліну. Водночас в гомогенаті головного мозку визначали вміст стабільних метаболітів оксиду азоту – нітрит-аніонів (NO_2^-) і нітрат-аніонів (NO_3^-). Вміст нітрит-аніонів визначали за допомогою реактиву Гріса за методом Гріна [13]. Вміст нітрат-аніонів обчислювали за бруциновим методом [13]. Для оцінки процесів нітрозилювання визначали вміст нітрозотіолів [13].

5. Результати та їх обговорення

Відомо, що за нормальних умов NO постійно утворюється в головному мозку, забезпечує ендотеліальну цитопротекцію, контролює осциляторну активність нейронів, модулює міжнейрональні комунікації, синаптичну пластичність, стан рецепторів, внутрішньоклітинну передачу сигналів, вивільнення

нейротрансмітерів [14]. В останні роки продемонстрована провідна роль високих концентрацій NO в патогенезі ішемічних/реперфузійних ушкоджень мозку, нейродегенеративних захворювань ЦНС [15]. Тому, дослідження функціонування NO-ергічної системи мозку має не тільки теоретичне, але і практичне значення, оскільки надає можливість розробки методів направленої фармакотерапії патологічних станів і корекції метаболічних порушень, викликаних хронічним надходженням етанолу.

У результаті досліджень нами було встановлено, що системне споживання алкоголю призводило до зростання активності NO-синтази в клітинах мозку щурів на 280 % (4 тиждень експерименту) у порівнянні із контролем (табл. 1). В подальші терміни досліджень (5–8 тижднів) активність ферменту залишалась підвищеною і на 8 тиждень експерименту перевищувала контрольні показники на 170 %.

Механізми ушкодження нейронів при гіперпродукуванні NO універсальні [16]. Надлишкова кількість оксиду азоту пригнічує ферменти дихального ланцюга, циклу Кребса і синтез ДНК. Фрагментація ДНК стимулює активність ядерного ферменту полірибозосинтетази (PARS), що сприяє швидкому виснаженню енергетики клітини та її загибель шляхом некрозу [17].

Таблиця 1

Вплив оцтовокислого цинку і фенугреку на NO-синтазну активність в головному мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю

Групи тварин	Загальна активність NOS (мкмоль цитруліну/ хв.·мг білка)		Активність іNOS (мкмоль цитруліну/ хв.·мг білка)		Активність сNOS (мкмоль цитруліну/ хв.·мг білка)	
	Алкогольна інтоксикація	Цинк і фенугрек		Цинк і фенугрек		Цинк і фенугрек
контроль	2,65±0,18		1,14±0,07		1,51±0,13	
4тижні	7,34±0,49*		3,26±0,24*		4,08±0,71*	
5 тижнів	6,48±0,32*	4,86±0,23*	2,69±0,25*	2,65±0,22*	3,79±0,35*	2,21±0,20*
6 тижнів	6,05±0,51*	3,57±0,29*	2,33±0,10*	1,36±0,11	3,71±0,43*	2,20±0,19*
7 тижнів	5,83±0,41*	2,86±0,21	2,09±0,17*	1,69±0,14	3,73±0,31*	1,17±0,09
8 тижнів	4,58±0,38*	2,26±0,26	0,68±0,05*	1,32±0,07	3,98±0,43*	1,65±0,10

Примітка: * – вірогідність відміни показника відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

Встановлена нами активація NO-синтази в мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю може відбуватись за рахунок індукції різних ізоформ ферменту: іNOS (індуцибельна NO-синтаза), яка продукує значно більше NO· у порівнянні з конститутивними ізоформами сNOS (еNOS-ендотеліальна NO-синтаза та nNOS-нейрональна NO-синтаза).

В результаті проведених досліджень нами було встановлено, що на 4 тиждень експерименту активність іNOS та сNOS перевищували контрольні показники на 286 % і 270 % відповідно. Таким чином виявлено активацію як цитокінзалежної іNOS, так і Ca_2^+ залежних ізоформ NO-синтази (еNOS та nNOS). В подальші терміни досліджень (5–8 тижднів) нами встановлено, що активність іNOS знижувалась і на 8 тиждень експерименту була нижче контрольних показників на 40 %, тоді як активність сNOS переви-

щувала контроль на 245–264 % відповідно протягом всіх термінів досліджень.

Відомо, що активність індукційної синтази (іNOS) зростає за умов запалення і індукується запальними цитокінами, інтерлейкіном β , інтерфероном γ . Виявлено тісний зв'язок системи NO та транскрипційного ядерного фактора κB (NF- κB) [18]. Показано, що опосередкована через гліальні клітини нейротоксичність пов'язана з NF- κB -залежною індукцією іNOS з подальшою продукцією активних форм кисню [19]. Внаслідок активації індукційної (іNOS) продукується значна кількість оксиду азоту, який при взаємодії з вільними радикалами кисню (супероксид-аніоном) утворює ще більш потужний цитотоксичний радикал – пероксинітрит (ONOO^-) який може самостійно реагувати з компонентами клітини або розкладатись до гідроксирадикалу (OH) – найбільш

реакційноздатного кисневого радикала. Ці сполуки здатні окиснювати білки, нуклеїнові кислоти, мембранні ліпіди, що порушує функції клітини та її цілісність. З іншого боку, утворення ONOO⁻ призводить до різкого підвищення рівня Ca₂⁺ в цитоплазмі, порушення дихальної функції мітохондрій. Високий рівень оксиду азоту в мітохондріях разом із підвищенням в них вмісту Ca₂⁺ перешкоджає поглинанню кисню, призводить до виснаження енергетичних запасів клітини, знижує утворення та утилізацію АТФ, інактивує комплекс дихального ланцюга та подальшої активації нітрозативного стресу та апоптозу [20]. Саме з активністю iNOS найчастіше пов'язують продукцію великої кількості NO, здатного ініціювати гіпоксичний і вільнорадикальний некробіоз у тканині головного мозку за умов його гіпоксії, ішемії/реперфузії, запалення [15].

Встановлена нами активація NO-синтази на початкових етапах формування алкогольної залежності пов'язана як з індукцією механізмів запалення, так і посиленого надходження Ca₂⁺ до клітинного матриксу. В подальші терміни досліджень нами встановлена активація тільки Ca₂⁺-залежних ізоформ ферменту.

Подальше інгібування активності iNOS пов'язано також з розвитком гіпоксії головного мозку. Було показано, що в процесі адаптації до гіпоксії відбуваються зміни в експресії генів, які кодуєть різні ізоформи NO-синтаз. Важка гіпоксія індукє експресію гена iNOS, тоді як адаптація до неї не впливає на цей процес, а збільшує в мозку і судинах експресію eNOS [21]. Крім того, адаптивна реакція, яка розвивається при хронічній алкогольній інтоксикації супроводжується збільшенням числа NMDA рецепторів на постсинаптичних мембранах нейронів. Надмірна стимуляція NMDA рецепторів приводить до зростання току іонів Ca₂⁺ у клітину і запуску механізмів клітинного пошкодження [22]. Тому, найбільш вірогідним є залучення в процесі NO-опосередкованої вазодилатації двох ізоформ ферменту-ендотеліальної і нейрональної.

Комплексне застосування оцтовокислого цинку та фенугрека (28 діб) одночасно із подальшим споживанням щурами алкоголю призводило до стабілізації загальної активності NO-синтази та її ізоформ (iNOS та cNOS) до контрольних величин. Виявлений ефект зумовлений властивостями оцтовокислого цинку, який є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів та властивостями фенугрека котрий, як відомо, володіє гепатопротекторними, анальгетичними, антиоксидантними та імунomodulatory ефектами [23].

Основними ланками циклу перетворень NO є його окиснення до NO₂⁻ і NO₃⁻ та нітрозилування білків до нітрозотіолів. В результаті визначення стабільних метаболітів нітрит- і нітрат аніонів (NO₂⁻, NO₃⁻) та нітрозотіолів нами показано збільшення їх вмісту на всіх етапах досліджень [24]. Так, на 4 тиждень пул NO₂⁻ і NO₃⁻ перевищував контрольні показники в 6,5 і 6 разів. Посилення всіх ланок метаболізму активних форм азоту проявляється також в збільшенні депонування NO у вигляді нітрозотіолів, пул яких зростає в 3 рази. В подальші терміни експерименту (5–8 тиждень) вміст нітрит- і нітрат аніонів та нітрозотіолів

знижувався, але перевищував контрольні показники в 4,4; 3,9 та 2,3 рази відповідно (табл. 2).

Крім киснезалежного синтезу NO (окиснення L-аргініну) може активуватись киснезалежний ретутилізаційний шлях утворення NO (відновлення нітрату нітратредуктазою до нітриту, а останнього нітритредуктазою до NO) [25]. Але, в умовах гіпоксії утворення нітрат-аніона при ферментативному окисненні NO є маловірогідним, тому можливо припустити, що його утворення залежить від деградації пероксинітриту [26]. Враховуючи ці факти, а також те, що пероксинітрит утворюється лише при одночасній генерації як NO, так і [•]O₂⁻ підвищення вмісту нітрат-аніона свідчить не лише про активацію синтезу NO, але і активацію генерації супероксидного аніона (що неминує призводить до утворення H₂O₂ і [•]OH). Отже, одночасно з нітрозативним розвивається і оксидативний стрес [27]. Збільшення пулів нітрит-аніона, може мати адаптивне захисне значення, спрямоване на нейтралізацію високого вмісту пероксинітриту, що утворюється внаслідок високих рівнів генерації як АФК (оксидативного стресу), так і гіпервисоких рівнів синтезу NO (нітрозативний стрес). За умов хронічного споживання алкоголю зростають пули нітрозотіолів (які є в основному нітрозоглутатионом та нітрозильованими білками), при цьому може знижуватись вміст глутатиону, який є потужним низькомолекулярним антиоксидантом і певним чином зміюватись функції білків. Нітрозотіоли розглядають як буферну систему, яка грає важливу роль в збереженні і транспорті оксида азоту, тому нітрозотіоли розглядаються як основне депо NO [7].

Комплексне застосування оцтовокислого цинку та фенугрека (28 діб) одночасно із подальшим споживанням щурами алкоголю не призводило до стабілізації вмісту NO₂⁻, NO₃⁻ і нітрозотіолів в головному мозку щурів. Так, вміст NO₂⁻, NO₃⁻ і нітрозотіолів перевищував рівень контрольних показників на 252 %, 33 % і 56 %.

Таким чином, отримані в результаті наших досліджень дані про метаболізм оксиду азоту за вмістом нітрит- і нітрат аніонів (NO₂⁻/NO₃⁻) та продуктів нітрозилування АФА- нітрозотіолів (в основному глутатиону і продуктів нітрозилування SH-груп білків) дають підстави стверджувати, що формування алкогольної залежності супроводжується утворенням пероксинітриту і свідчить про прояви нітрозативного і оксидативного стресу в головному мозку щурів. На нашу думку, гіперпродукція оксиду азоту на початкових етапах формування алкогольної залежності (4 тиждень) може розглядатися як наслідок прямої вазотоксичної дії алкоголю на судини головного мозку та відігравати провідну роль у порушенні судинного тонуусу з формуванням стійкої вазодилатації. Зростання вмісту нітрит- і нітрат аніонів (NO₂⁻/NO₃⁻) може розглядатися як індикатор інтенсивності синтезу NOS (iNOS та cNOS) в макрофагах, ендотелію судин і відповідних відділах головного мозку. За участю нітрат- та нітритредуктазних реакцій в організмі нітрат- та нітрит-аніони відновлюються до NO і таким чином, формується цикл оксиду азоту. Захисною реакцією клітин від ушкоджуючого впливу алкоголю є депонування оксиду азоту у вигляді стабільних метаболітів з накопиченням нітро-

зотіолів, які виконують функції внутрішньоклітинного депо та міжклітинного транспорту оксиду азоту до клітин-мішеней [28]. Нітрозотіоли, зв'язуючи вільний NO, перешкоджають його взаємодії з аніонами супероксиду і таким чином здатні знижувати рівень утворення пероксинітриду. Але, надмірне утворення NO, нітрозотіолів та пероксинітриду викликає блокаду внутрішньоклітинного дихання, пригнічення активності ферментів циклу Кребса та синтезу ДНК, порушує

зв'язки між компонентами мембран клітин і цитоплазматичних білків та поглиблює енергетичний дисбаланс. Комплексне застосування оцтовокислого цинку та фенугрека (28 діб) одночасно із подальшим споживанням шурами алкоголю призводило до стабілізації загальної активності NO-синтази та її ізоформ (iNOS та cNOS), тоді як вміст NO_2^- , NO_3^- і нітрозотіолів перевищував рівень контрольних показників на 252 %, 33 % і 56 %.

Таблиця 2

Вплив оцтовокислого цинку і фенугреку на вміст NO_2^- , NO_3^- і нітрозотіолів в головному мозку щурів із сформованою алкогольною залежністю

Групи тварин	NO_2^- (пмоль/хв·мгбілка)		NO_3^- (нмоль/хв·мгбілка)		нітрозотіоли (пмоль/хв·мгбілка)	
	Алкогольна інтоксикація	Цинк і фенугрек		Цинк і фенугрек		Цинк і фенугрек
контроль	168,32±13,60		34,26±3,11		164,40±18,88	
4тижні	1088,41±98,31*		209,66±16,15*		529,33±39,89*	
5 тижнів	1037,90±82,07*	585,47±66,48*	198,42±13,62*	121,03±11,01*	469,01±28,40*	399,84±21,40*
6 тижнів	957,18±57,14*	538,35±39,92*	181,13±17,80*	132,53±12,03*	427,61±24,77*	280,21±21,50*
7 тижнів	881,87±70,15*	585,90±43,11*	159,64±19,12*	131,10±13,01*	389,22±31,47*	297,43±26,30*
8 тижнів	740,01±56,04*	425,42±33,62*	134,62±11,39*	103,44±9,56*	376,29±17,63*	292,14±28,19*

Примітка: * – вірогідність відміни показника відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

6. Висновки

Таким чином, за умов хронічного споживання алкоголю в головному мозку щурів активуються відповідні ланки циклу NO: NOS та депонування NO у вигляді нітрозотіолів. Підвищення продукції оксиду азоту може відігравати важливу роль у патогенезі алкогольної інтоксикації, оскільки на фоні розвитку оксидативного і нітрозативного стресу створюються усі передумови до продукції значної кількості пероксинітриду, реалізації його цитотоксичної дії. Про утворення пероксинітриду свідчить зрос-

тання рівня нітрат-аніону та нітрозотіолів. В той же час, у подальшому, накопичення оксиду азоту може бути одним із факторів посилення токсичної дії етанолу, який реалізується шляхом вторинного утворення токсичних аніон-радикалів. Отримані результати свідчать на користь комплексного використання оцтовокислого цинку та фенугрека для корекції метаболічних порушень, викликаних хронічним надходженням етанолу і дає підстави для їх подальших досліджень як потенційного лікувального засобу.

Література

1. Анохина, И. П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ [Текст] / И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 40–59.
2. Пиголкин, Ю. И. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами [Текст] / Ю. И. Пиголкин. – М.: МИА, 2006. – 576 с.
3. Сагач, В. Ф. Пригнічення оксидативного та нітрозативного стресу як механізм кардіо- і вазопротекторної дії екдистерону за умов експериментального цукрового діабету I типу [Текст] / В. Ф. Сагач, Ю. П. Коркач, А. В. Коцюруба, О. Д. Присяжна // Фізіол. журн. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 46–54.
4. Coyle, J. T. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders [Text] / J. T. Coyle, P. Puttfarcken // Science. – 1993. – Vol. 262, Issue 5134. – P.689–695. doi: 10.1126/science.7901908
5. Fadda, F. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration [Text] / F. Fadda // Progress in Neurobiology. – 1998. – Vol. 56, Issue 4. – P. 385–431. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00032-x
6. Dahchour, A. Effects of Acamprosate on Excitatory Amino Acids During Multiple Ethanol Withdrawal Periods [Text] / A. Dahchour, P. De Witte // Alcoholism: Clinical & Experimental Research. – 2003. – Vol. 27, Issue 3. – P. 465–470. doi: 10.1097/01.alc.0000056617.68874.18
7. Викторов, И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга [Текст] / И. В. Викторов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 5–10.
8. Bredt, D. S. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum [Text] / D. S. Bredt, S. H. Snyder // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1989. – Vol. 86, Issue 22. – P. 9030–9033. doi: 10.1073/pnas.86.22.9030
9. Зозуля, Ю. Мультифункциональность и метаболизм оксида азота в центральной нервной системе [Текст] / Ю. Зозуля, Л. Сенько // Ж. Акад. мед. наук України. – 2000. – № 1. – С. 3–26.
10. Реутов, В. П. Циклическое превращение оксида азота в организме млекопитающих [Текст] / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицин. – М.: Наука, 1998. – 159 с.
11. Ванин, А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиоли – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биологических системах [Текст] / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 924–938.

12. Харченко, Н. К. Роль изменений функциональной активности катехоламиновой и опиатной систем в механизме формирования и развития алкогольной зависимости [Текст] / Н. К. Харченко // Архив психиатрии. – 1998. – № 1 (16). – С. 123–128.
13. Chin, S. Increased activity and expression of Ca²⁺ – dependent NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats [Text] / S. Chin, K. Pandey, S. Shi et. al. // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277, Issue 5. – P. F797–F804.
14. Гарматина, О. Ю. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца [Текст] / О. Ю. Гарматина, М. Н. Ткаченко, А. А. Мойбенко // Журнал АМН Украины. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 645–659.
15. Salter, M. Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent nitric oxide synthases [Text] / M. Salter, R. G. Knowles, S. Moncada // FEBS Letters. – 1991. – Vol. 291, Issue 1. – P. 145–149. doi: 10.1016/0014-5793(91)81123-p
16. Зарицька, М. В. Участь різних ізоформ NO-синтази в регуляції метаболізму оксиду азоту при стрептозоточинному діабеті [Текст] / М. В. Зарицька, Н. О. Сибірна // Лаб. діаг. – 2001. – № 4. – С. 22–25.
17. Green, L. C. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids [Text] / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski, P. L. Skipper, J. S. Wishnok, S. R. Tannenbaum // Analytical Biochemistry. – 1982. – Vol. 126, Issue 1. – P. 131–138. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x
18. Syapin, P. J. Alcohol and nitric oxide production by cells of the brain [Text] / P. J. Syapin // Alcohol. – 1998. – Vol. 16, Issue 2. – P. 159–165. doi: 10.1016/s0741-8329(97)00186-9
19. Куровська, В. О. Роль оксиду азоту в ішемічних і ішемічнореперфузійних ушкодженнях головного мозку [Текст] / В. О. Куровська, В. П. Пішак, С. С. Ткачук // Буковинськ. мед. вісн. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 143–149.
20. Максимович, Н. Е. Особенности формирования уровня оксида азота в плазме крови крыс при ишемических и реперфузионных повреждениях головного мозга [Текст] / Н. Е. Максимович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 3. – С. 55–60.
21. Малышев, И. Стресс, адаптация и оксид азота [Текст] / И. Малышев, Е. Манухина // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 992–1006.
22. Дереча, Л. Н. Алкоголь и его действие на организм: обзор литературы [Текст] / Л. Н. Дереча // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: біологія. – 2007. – № 2. – С. 7–16.
23. Горрен, А. К. Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота [Текст] / А. К. Ф. Горрен, Б. Майер // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 870–880.
24. Башкатова, В. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата [Текст] / В. Башкатова, К. Раевский // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 1020–1028.
25. Moibenko, O. O. Fundamental mechanisms of action of nitric oxide on the cardiovascular system, as the basis of pathogenetic treatment of diseases [Text] / O. O. Moibenko, V. F. Sagach, M. M. Tkachenko et. al. // Fiziol. Zh. – 2004. – Issue 1. – P. 11–30.
26. Lee, C. Regulation of xanthine oxidase by nitric oxide and peroxynitrite [Text] / C. Lee // Journal of Biological Chemistry. – 2000. – Vol. 275, Issue 3. – P. 9369–9376. doi: 10.1074/jbc.275.13.9369
27. Sharinov, R. R. Induction of oxidative stress in heart mitochondria by focal ischemia – reperfusion brain and protective effect of ecdysterone [Text] / R. R. Sharinov, A. V. Ko-tsiuruba, B. S. Kopyak, V. F. Sagach // Fiziol. Zh. – 2014. – Issue 3. – P. 11–17.
28. Greenberg, S. S. Ethanol metabolism is not required for inhibition of LPS- stimulated transcription of inducible nitric oxide synthase [Text] / S. S. Greenberg, J. Xie, J. Ouyang, X. Zhao // Alcohol. – 1999. – Vol. 17, Issue 3. – P. 203–213. doi: 10.1016/s0741-8329(98)00048-2

Дата надходження рукопису 18.10.2016

Сокур Леся Вадимівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, Заступник директора з наукової роботи, Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: dolesya60@mail.ru

Торгало Єлизавета Олександрівна, кандидат біологічних наук, науковий співробітник, Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: torgaloelizabeth@gmail.com