

АНОТАЦІЯ

Акімов О.Є. Механізми метаболічних порушень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція ентеросорбентами. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (14.03.04 – патологічна фізіологія). Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020.

Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, яке полягає у встановленні молекулярних механізмів патогенної дії нітрат-іонів та фторид-іонів в умовах їх поєднання на слизову оболонку шлунка щурів та експериментального обґрунтування корекції поєднаної інтоксикації ентеросорбентами.

Робота була проведена на 90 білих щурах обох статей лінії «Вістар» масою 185-240 г. У роботі використано експериментальні (моделювання хронічної нітратної, фторидної та нітратно-фторидної інтоксикацій на щурах), біохімічні (спектрофотометричне визначення активності ензимів: синтази оксиду азоту, нітрат- і нітритредуктази, аргінази, орнітиндекарбоксілази, супероксиддисмутази та каталази; концентрації пероксинітритів лужних та лужноземельних металів; швидкості продукції пероксинітритів лужних та лужноземельних металів; швидкості продукції супероксидного аніон-радикала; концентрацій гідроперекисів ліпідів: дієнових, октадієнових та трієнових кон'югатів; концентрації ТБК-активних продуктів та їх приріст після інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині; вмісту окисно-модифікованих білків, вільного L-оксипроліну та глікозаміногліканів; концентрацію гепарин-гепаранової, кератан-дерматанової та хондроїтинової фракції глікозаміногліканів) та математико-статистичні методи дослідження.

Встановлено, що хронічне надлишкове надходження нітрату натрію

призводить до гіперпродукції монооксиду азоту (NO) за рахунок L-аргінін незалежного нітрат-нітритредуктазного шляху його утворення, сприяє розвитку оксидативного стресу та посиленню процесів перекисного окиснення ліпідів, а в сполучній тканині слизової оболонки шлунка щурів посилює процеси колагенолізу та зменшує вміст двох протизапальних фракцій глікозаміногліканів. Концентрація пероксинітриту та його продукція в умовах хронічного надходження нітрату натрію у дозі 500 мг/кг статистично значуще знижується.

Виявлено, що хронічне надлишкове надходження фториду натрію у дозі 10 мг/кг призводить до гіперпродукції монооксиду азоту за рахунок нітрат-нітритредуктазного шляху та NO-синтазного шляхів його утворення, сприяє розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та посиленню процесів перекисного окиснення ліпідів, а в сполучній тканині слизової оболонки шлунка щурів посилює процеси колагенолізу та зменшує вміст двох протизапальних фракцій глікозаміногліканів.

Взаємодія нітратів та фторидів підчас їх поєднаного впливу призводить до: посилення активності нітритредуктаз, збільшення базової продукції супероксидного аніон-радикалу, знижує його продукцію від мікросомального електронно-транспортного ланцюга, збільшує розпад аморфної речовини сполучної тканини слизової оболонки шлунка щурів та призводить до збільшення концентрації протизапальних та посилюючих регенерацію фракцій глікозаміногліканів.

Встановлено, що фторидний компонент поєднаної інтоксикації має наступні ефекти: посилює активність NO-синтаз, знижує активність аргіназ та орнітиндекарбоксилази, збільшує продукцію та вміст пероксинітриту, збільшує вміст нітритів, посилює продукцію супероксидного аніон-радикалу від НАДФН₂-оксидази фагоцитів, знижує активність супероксиддисмутази, інтенсифікує оксидативну модифікацію білків та процеси колагенолізу.

Нітратний компонент поєднаної інтоксикації має наступні ефекти: знижує активність NO-синтаз, підвищує активність аргіназ та

орнітиндекарбоксілази, збільшує активність нітратредуктаз, знижує продукцію та вміст пероксинітриту, збільшує продукцію супероксидного аніон-радикалу від мітохондріального електронно-транспортного ланцюга, обмежуючи при цьому продукцію супероксидного аніон-радикалу від НАДФН₂-оксидази фагоцитів, знижує активність каталази, інтенсивність оксидативної модифікації білків та накопичення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Встановлено, що стать щурів статистично значуще не впливає на досліджувані параметри в умовах фторидної, нітратної та поєднаної нітратно-фторидної інтоксикацій.

Виявлено, що введення суспензії нанодисперсного оксиду кремнію та карболайну є ефективним засобом корекції надмірної продукції NO, яка спостерігається в умовах хронічної нітратно-фторидної інтоксикації, оскільки знижується активність NO-синтаз, нітрат-нітритредуктаз та вміст нітриту в слизовій оболонці шлунка щурів. Застосування лігніну гідролізного призводить до збільшення продукції NO в слизовій оболонці шлунка щурів за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації.

Застосування досліджуваних ентеросорбентів в умовах хронічної нітратно-фторидної інтоксикації призводить до зниження базової продукції супероксидного аніон-радикала, підвищується активність супероксиддисмутази та каталази, зменшується концентрація первинних (дієнових, октадієнових та трієнових кон'югатів) та вторинних (які реагують із тіобарбітуровою кислотою) продуктів перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці шлунка щурів. Проте використання карболайну призводить до збільшення продукції супероксидного аніон-радикала від мікросомального електронно-транспортного ланцюга, а лігніну гідролізного до збільшення продукції супероксидного аніон-радикала від мітохондріального електронно-транспортного ланцюга в слизовій оболонці шлунка щурів за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації.

Ентеросорбенти, які використовували для корекції хронічної нітратно-

фторидної інтоксикації призвели до зменшення нестимульованої продукції пероксинітриту та вмісту окисно-модифікованих білків в слизовій оболонці шлунка щурів. Проте застосування карболайну збільшує вміст пероксинітритів в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації.

Корекція хронічної поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації нанодисперсним оксидом кремнію викликає зменшення вмісту глікозаміногліканів, карболайном – викликає збільшення вмісту глікозаміногліканів в слизовій оболонці шлунка щурів. Застосування досліджуваних ентеросорбентів призводить до зменшення інтенсивності процесів колагенолізу в слизовій оболонці шлунка щурів за умов хронічної поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше встановлено, що під час поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації спостерігається гіперпродукція оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів, нітратний компонент поєднаної інтоксикації посилює продукцію оксиду азоту нітрат-нітритредуктазним шляхом, у той час коли фторидний компонент збільшує продукцію оксиду азоту від NO-синтаз. Активність аргіназ в умовах поєднаної інтоксикації зростає.

Виявлено, що поєднана нітратно-фторидна інтоксикація призводить до розвитку оксидативно-нітрозативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів, що супроводжується збільшенням продукції активних форм кисню та азоту, зниженням активності антиоксидантних ферментів та посиленням ПОЛ. Встановлена взаємодоповнююча пригнічуюча дія нітратів та фторидів, при їх поєднанні, на ферментативну ланку антиоксидантної системи (активність супероксиддисмутази та каталази).

Вперше доведено, що поєднана нітратно-фторидна інтоксикація призводить до посилення деградації сполучної тканини слизової оболонки шлунка щурів. Інтенсивність процесів колагенолізу залежить переважно від фторидного компоненту поєднаної інтоксикації. Розпад аморфної речовини

сполучної тканини супроводжується зростанням протизапальних фракцій глікозаміногліканів.

Вперше досліджено вплив ентеросорбентів на функціональний стан системи оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидній інтоксикації. Встановлено, що застосування суспензії нанодисперсного оксиду кремнію є ефективнішим методом корекції надмірної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці шлунка щурів при порівнянні із суспензіями лігніну гідролізного та карболайну.

Встановлено, що введення ентеросорбентів попереджає розвиток оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації. Застосування суспензії нанодисперсного оксиду кремнію ефективніше запобігає розвитку оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації у порівнянні із суспензіями лігніну гідролізного та карболайну.

Виявлено, що використання ентеросорбентів в умовах поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації зменшує деградацію сполучної тканини слизової оболонки шлунка щурів.

Уперше доведено, що застосування суспензії нанодисперсного оксиду кремнію усуває негативний вплив хронічної поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації на слизову оболонку шлунка щурів. Суспензія карболайну зменшує фторидні ефекти, а суспензія лігніну обмежує нітратні ефекти поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації в слизовій оболонці шлунка щурів.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати можуть використовуватися як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів попередження та корекції оксидативного стресу, що викликаний поєднаною нітратно-фторидною інтоксикацією. Одержані результати можуть використовуватися як експериментальне обґрунтування доцільності проведення подальших клінічних досліджень ефективності нанодисперсного оксиду кремнію в якості засобу терапії хронічної надлишкового надходження нітратів та фторидів до

організму. Розроблені методи діагностики функціонального стану системи оксиду азоту (патенти України на корисну модель № 111874, № 111232, № 120064).

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі патофізіології Національного фармацевтичного університету, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету та на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 31 наукову працю, із них 5 статей у фахових наукових виданнях України (1 у виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus), 6 – у міжнародних виданнях (1 у виданні в країні Євросоюзу; 1 у виданні що входить до наукометричної бази Scopus та знаходиться на території Євросоюзу); 17 тез у збірниках наукових праць. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

Ключові слова: нітрат натрію, фторид натрію, ентеросорбенти, слизова оболонка шлунка.

SUMMARY

Akimov O. Ye. Mechanisms of metabolic disorders in rat gastric mucosa under conditions of combined excessive intake of sodium nitrate and sodium fluoride and their correction by enterosorbents. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy Degree in Specialty 222 “Medicine” (14.03.04 - Pathological Physiology). Ukrainian medical stomatological academy, Poltava, 2019.

Ukrainian medical stomatological academy, Poltava, 2019.

The thesis presents the theoretical generalization and solution of a scientific problem, which consists from establishment of molecular mechanisms of pathogenic action of nitrate ions and fluoride ions in the conditions of their combination on the gastric mucosa of rats and the experimental substantiation of its correction

enterosorbents.

The work was carried out on 90 white rats of both genders of the Wistar line weighting 185-240 g. Experimental (simulations of chronic nitrate, fluoride and nitrate-fluoride intoxication in rats), biochemical (spectrophotometric determination of enzyme activity: nitric oxide synthase, nitrate and nitrite reductase, arginase, ornithine decarboxylase, superoxide dismutase and catalase; production rates and concentration of alkali and alkaline earth metal peroxinitrites; superoxide anion radical production rates; lipid hydroperoxide concentrations: diene, octadiene and triene conjugates; concentrations of TBA-reactants and their increase after incubation in iron-ascorbate buffer solution; content of oxidation-modified proteins, concentration of free L-xyproline and glycosaminoglycans; concentration of heparin-heparan, keratan-dermatan and chondroitin fraction of glycosaminoglycans) and mathematical-statistical methods of research were used.

It was established that chronic excessive intake of sodium nitrate leads to hyperproduction of nitrogen monoxide (NO) due to activation of the L-arginine independent nitrate-nitrite reductive pathway of its formation, contributes to the development of oxidative stress and enhances the processes of lipid peroxidation, collagenolysis and reduces the content of two anti-inflammatory fractions of glycosaminoglycans. The concentration and production of peroxynitrite under conditions of excessive intake of sodium nitrate at a dose 500 mg / kg decreases significantly.

It was revealed that chronic excessive intake of sodium fluoride at a dose of 10 mg / kg leads to the overproduction of nitrogen monoxide due to activation of the nitrate-nitrite reductive and NO-synthase pathways of its formation, promotes the development of oxidative-nitrosative stress, and enhances the processes of lipid peroxidation (LPO), enhances collagenolysis processes and reduces the content of two anti-inflammatory glycosaminoglycan fractions in gastric mucosa of rats.

The interaction of nitrates and fluorides during their combined effect leads to: increased activity of nitrite reductase, increased basic production of superoxide anion radical, reduces its production from the microsomal electron transport chain,

increases the decay of the amorphous substance of the connective tissue of the mucous membrane increased concentration of anti-inflammatory and regeneration boosting glycosaminoglycan fractions in gastric mucosa of rats.

We established that the fluoride component of combined intoxication has the following effects: enhances the activity of NO-synthases, decreases activity of arginases and ornithine decarboxylase, enhances production and concentration of peroxynitrite, increases the content of nitrite, increases production of superoxide anion radical from NADPH oxidase of phagocytes, decreases superoxide dismutase activity, increases oxidative protein modification and collagenolysis in rats gastric mucosa.

The nitrate component of combined intoxication has the following effects: reduces the activity of NO-synthases, increases the activity of arginases and ornithine decarboxylase, increases the activity of nitrate reductase, reduces the production and content of peroxynitrite, increases the production of superoxide anion radical from the mitochondrial electron transport chain, while limiting the production of superoxide anion radical from NADPH oxidase of phagocytes, reduces the activity of catalase, intensity of oxidative modification of proteins and accumulation of secondary products of lipid peroxidation.

It was established that the rat sex had no statistically significant effect on the studied parameters under conditions of fluoride, nitrate and combined nitrate-fluoride intoxication.

It has been found out that the administration of a suspension of nanosized silicon oxide and carboline are effective means for correction of excessive NO production observed during chronic nitrate-fluoride intoxication in rats gastric mucosa, as they reduced the activity of NO synthases, nitrate and nitrite reductases and nitrite concentration. The usage of hydrolysed lignin leads to an increase in NO production in the rat gastric mucosa under chronic nitrate-fluoride intoxication. However, carboline usage leads to an increase in the production of superoxide anion radical from the microsomal electron transport chain, and hydrolysed lignin usage leads to an increase in the production of superoxide anion radical from the

mitochondrial electron transport chain in the mucous membrane of the rat gastric mucosa during chronic nitrate-fluoride intoxication.

Enterosorbents used for the correction of chronic nitrate-fluoride intoxication led to a decrease in unstimulated production of peroxynitrite and to lowered the content of oxidation-modified proteins in the gastric mucosa of rats. However, carboline usage increased the content of peroxynitrite in the gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication.

Correction of chronic combined nitrate-fluoride intoxication with nanodisized silicon oxide causes a decrease in the concentration of glycosaminoglycans, correction with carboline causes an increase in the concentration of glycosaminoglycans in the gastric mucosa of rats. The usage of the investigated enterosorbents leads to a decrease in the intensity of collagenolysis processes in the rat gastric mucosa under the conditions of chronic combined nitrate-fluoride intoxication.

Scientific novelty of the obtained results. It was first established that during combined nitrate-fluoride intoxication there was a hyperproduction of nitric oxide in the gastric mucosa of rats, the nitrate component of combined intoxication enhances the production of nitric oxide by nitrate-nitrite reductive pathway, while the fluoride component increases the production of nitric oxide from NO synthases. The activity of arginases under conditions of combined intoxication in rat gastric mucosa increases.

It was revealed that combined nitrate-fluoride intoxication leads to the development of oxidative-nitrosative stress in the gastric mucosa of rats, which is accompanied by an increase in the production of reactive oxygen and nitrogen species, a decrease in the activity of antioxidant enzymes and an increase in LPO. A complementary inhibitory effect of nitrates and fluorides, when combined, on the enzymatic link of the antioxidant system (superoxide dismutase and catalase activity) has been established.

It has been demonstrated for the first time that combined nitrate-fluoride intoxication leads to increased degradation of the connective tissue of the gastric

mucosa of rats. The intensity of the collagenolysis processes depends mainly on the fluoride component of the combined intoxication. The disintegration of the amorphous substance of the connective tissue is accompanied by an increase in the anti-inflammatory fractions of glycosaminoglycans.

The effect of enterosorbents on the functional state of the nitric oxide system in the gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication was investigated for the first time. It has been found that the usage of a suspension of nanosized silicon oxide is a more effective method of correction of excessive production of nitric oxide in the gastric mucosa of rats when compared to suspensions of hydrolysed lignin and carboline.

It has been found out that the introduction of enterosorbents prevents the development of oxidative stress in the rat gastric mucosa under conditions of combined nitrate-fluoride intoxication. The use of a suspension of nanosized silicon oxide more effectively prevents the development of oxidative stress in the gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication compared to suspensions of hydrolysed lignin and carboline.

It was proved that the use of enterosorbents under conditions of combined nitrate-fluoride intoxication reduces the degradation of the connective tissue of the gastric mucosa of rats.

It has been first demonstrated that the use of a suspension of nanosized silicon oxide eliminates the negative effects of chronic combined nitrate-fluoride intoxication on the gastric mucosa of rats. Carboline suspension reduces fluoride effects, and lignin suspension limits the nitrate effects of combined nitrate-fluoride intoxication in the gastric mucosa.

The practical significance of obtained results. The obtained results can be used as an experimental basis for the development of pathogenetically sound methods of prevention and correction of oxidative stress, caused by combined nitrate-fluoride intoxication. The established results can be used as an experimental justification for the feasibility of further clinical studies of the effectiveness of nanosized silicon dioxide as a treatment for chronic excessive nitrate and fluoride

intake. Methods of diagnostics of the functional state of the nitric oxide system have been developed (patents of Ukraine for utility model № 111874, № 111232, № 120064).

The results of the work were introduced into the educational process at the Department of Pathophysiology of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, the Department of Pathophysiology of the National Pharmaceutical University, the Department of Pathological Physiology of Zaporizhzhya State Medical University and the Department of Pathological Physiology named after DO. Alpern of Kharkiv National Medical University.

Publications. On the topic of the dissertation 31 scientific works have been published, 5 of them are in professional scientific editions of Ukraine (1 in the Scopus science database); 6 - in international journals (1 in edition in EU country; 1 in edition in Scopus science base and located in EU territory); 17 abstracts in the collections of scientific works. Received 3 patents of Ukraine for utility model.

Keywords: sodium nitrate, sodium fluoride, enterosorbents, gastric mucosa.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Публікації в яких були опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. Ukr.Biochem.J. 2016; 88(6): 70-75. DOI: 10.15407/ubj88.06.070 (*Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, статистична обробка результатів, написання розділу результати та обговорення, відповідь рецензентам*)

2. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Вплив різних карбонових сорбентів на функціонування циклу оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації. Актуальні проблеми сучасної

медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017; 17(2): 5-8. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, статистична обробка результатів, написання розділу результати та обговорення, відповідь рецензентам)*

3. Акімов ОЄ, Міщенко АВ, Костенко ВО. Корекція оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів ентеросорбентами різних класів за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 19(2): 103-106. DOI 10.31718/2077-1096.19.2.103. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, написання розділу результати та обговорення)*

4. Akimov OYe, Kovalova IO, Kostenko VO. Correction of destructive changes in connective tissues of different organs during chronic nitrate and fluoride intoxication by nanosized silica oxide. Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9(5): 547-555. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3238594>. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, статистична обробка результатів)*

5. Akimov OYe, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. Archives of the Balkan Medical Union. 2019; 54(3):11-15. DOI. 10.31688/ABMU.2019.54.3.03. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, написання розділу результати та обговорення, відповідь рецензентам)*

6. Akimov OYe, Kostenko VO. Superoxide and peroxynitrite production in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16(6): 730-734. *(Особистий внесок*

здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, статистична обробка результатів, написання розділу результати та обговорення, відповідь рецензентам)

7. Акимов ОЕ, Мищенко АВ, Костенко ВА. Генерация свободных радикалов и процессы пероксидного окисления липидов в слизистой оболочке желудка крыс в условиях сочетанной нитратной и фторидной интоксикации. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2016; 3: 42-46. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, написання розділу результати та обговорення)*

8. Акимов ОЕ, Мищенко АВ, Костенко ВА. Влияние суспензии нанодисперсного кремнезема на функционирование цикла оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс при сочетанной нитратной и фторидной интоксикации. Вестник Белорусского государственного медицинского университета. 2017; 1: 40-44. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, статистична обробка результатів, написання розділу результати та обговорення)*

9. Акимов ОЕ, Костенко ВА. Влияние фтора на продукцию оксида азота в крови и слизистой оболочке желудка крыс. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2017; 7: 22-34. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення біохімічних аналізів в слизовій оболонці шлунка, аналіз результатів, статистична обробка результатів, написання розділу результати та обговорення)*

2) Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Акимов ОЕ, Влияние нанодисперсного кремнезёма на генерацию супероксидного анион-радикала в слизистой оболочке желудка крыс при сочетанной нитратной и фторидной интоксикации. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику»

охорони здоров'я»; 2016 гру 9; Полтава. Полтава: ВДНЗУ УМСА; 2016, с.84.

11. Акімов ОЄ, Вплив нанодисперсного кремнезему на стан антиоксидантних систем слизової оболонки шлунка щурів. Збірник матеріалів VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю: «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції»; 2016 жов 5-7; Харків. Харків: НФаУ; 2016; с.29.

12. Акімов ОЄ, Вплив суспензії нанодисперсного кремнезему на оксидативний стресс в слизовій оболонці шлунка за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації. Збірник матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції Студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини»; 2016 кві 21-22; Суми. Суми: СумДУ; 2016; с.55.

13. Акімов ОЕ, Влияние нанодисперсного кремнезема на функционирование NO-синтазного и аргиназного пути метаболизма L-аргинина в слизистой оболочке желудка крыс при сочетанной фтористой и нитратной интоксикациях. Сборник материалов XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье»; 2016 апр 23; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ; 2016; с.25-26.

14. Акімов ОЄ, Вплив хронічної нітратно-фторидної інтоксикації на регенераторний потенціал слизової оболонки шлунка. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2017 лис 17; Полтава. Полтава: ВДНЗУ УМСА; 2017; с.58.

15. Akimov OYe, Free radicals production in rat's gastric mucosa during chronic nitrate intoxication. Proceedings of 4th International Congress on "Drug Discovery, Designing and Development"; 2017 nov 2-3; Chicago. Chicago: Journal of Pharmacology and Therapeutic Research; 2017; Vol.2(1); p.52.

16. Акімов ОЄ, Вплив сорбенту на основі активованого вугілля на NO-ергічну систему слизової оболонки шлунка щурів за умов нітратно-фторидної

інтоксикації. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку»; 2017 січ 27-28; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2017; с.69-72.

17. Акимов ОЕ, Влияние нанодисперсного оксида кремния на процессы пероксидации в слизистой оболочке желудка крыс при нитратно-фторидной интоксикации. Материалы XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». 2017 апр 22; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ; 2017; с.26.

18. Акімов ОЄ, Вплив суспензії «Карболайн» на процеси пероксидації в слизовій оболонці шлунка щурів за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2018 лис 16; Полтава. Полтава УМСА; 2018; с.41-42.

19. Akimov OYe, Influence of chronic nitrate intoxication on the concentration of lipid hydroperoxides in the gastric mucosa. Матеріали VII Пленуму наукового товариства патофізіологів «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики»; 2018 жов 11-12; Полтава. Полтава: УМСА; 2018; с.134-135.

20. Акимов ОЕ, Влияние энтеросорбентов на продукцию оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс при сочетанной нитратно-фторидной интоксикации. Сборник материалов XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». 2018 апр 14; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ; 2018; с.19-20

21. Акимов ОЕ, Костенко ВА, Коррекция гиперпродукции оксида азота в слизистой оболочке желудка при нитратно-фторидной интоксикации энтеросорбентами разных классов. Материалы 66 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной

медицине»; 2018 ноя 23; Душанбе. Душанбе: ТГМУ; 2018; Т2; с.63-64.

22. Akimov OYe, Influence of carboline on reactive oxygen and nitrogen species production in gastric mucosa of rats under chronic nitrate-fluoride intoxication. Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»; 2018 жов 18; Харків. Харків: НФаУ; 2018; с.15-16.

23. Акімов ОЄ, Вплив суспензії на основі активованого вугілля на процеси деструкції сполучної тканини в слизовій оболонці шлунка за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації. Матеріали I Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2019 трав 15; Харків. Харків: НФаУ; 2019; с. 37-39.

24. Акімов ОЕ, Влияние разных энтеросорбентов на развитие оксидационного стресса в слизистой оболочке желудка при хронической нитратно-фторидной интоксикации. Сборник материалов XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». 2019 апр 20; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ; 2019; с.24-25.

25. Акімов О.Е., Роль полового признака в развитии оксидативного стресса в слизистой оболочке желудка крыс при хронической нитратно-фторидной интоксикации. Матеріали II Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція». 2019 лис 21; Харків. Харків: Видавництво НФаУ; 2019; 66-68.

26. Акімов О.Є., Корекція дезорганізації сполучної тканини в слизовій оболонці шлунка в умовах хронічної нітратно-фторидної інтоксикації різними карбоновими сорбентами. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 лис 22; Полтава. Полтава УМСА; 2019; с.41-42.

3) Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

27. Акімов ОЄ, Костенко ВО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник; Спосіб визначення загальної аргіназної активності в гомогенаті м'яких тканин. Україна, патент на корисну модель UA № 111874. 2016 Лис 25. *(Особистий внесок здобувача – ідея та експериментальне обґрунтування)*

28. Акімов ОЄ, Костенко ВО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник; Спосіб визначення загальної нітрат- та нітритредуктазної активності в гомогенаті м'яких тканин. Україна, патент на корисну модель UA № 111232. 2016 Лис 10. *(Особистий внесок здобувача – ідея та експериментальне обґрунтування)*

29. Акімов ОЄ, Костенко ВО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, власник; Спосіб кількісного визначення концентрації пероксинітриту в гомогенаті м'яких тканин. Україна, патент на корисну модель UA № 120064. 2017 Жов 25. *(Особистий внесок здобувача – ідея та експериментальне обґрунтування)*

30. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Ковальова ІО, Міщенко АВ, Френкель ЮД. Молекулярні механізми впливу фторидів на організм ссавців. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18(1): 303-8. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно молекулярних механізмів впливу фторидів на слизову оболонку шлунка)*

31. Акімов ОЕ. Современные подходы к поиску препаратов для дезинтоксикационной терапии при хронической интоксикации нитратами и фторидами. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2015; 15(2): 232-237.