

чали содержание адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в крови крыс иммуноферментным методом. Профилактически-лечебное введение соединения Э-38 в дозе 12 мг/кг внутрь повышало содержание норадреналина и серотонина в крови. Такие изменения моноаминов достоверно отражают их количество в ЦНС, поэтому можно утверждать, что соединение уменьшает проявления нейромедиаторного дисбаланса при депрессивноподобном состоянии.

### Summary

INFLUENCE OF ETHYL ESTER 4-[2-HYDROXY-2-(2-OXO-1,2-DIHYDRO-3-ILIDEN)-ACETAMINO]-BUTIRIC ACID ON THE LEVEL OF SERUM MONOAMINES IN CHRONIC MODERATE STRESS

Lutsenko R.V., Bobyrev V.N., Vesnina L.E., Sydorenko A.G., Devyatkina T.A. Mykytyuk M.V.

Key words: a 2-oxoindolin, chronic moderate stress, monoamines.

Versatility of the mechanisms of depressive disorders determined the necessity of the development of new effective anti-depressants that are able to correct the numerous links in the pathogenesis of depression. Objective: to investigate the effect of ethyl 4-[2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3-iliden)-acetamino]-butiric acid (compound E-38) on monoamines levels in rat blood after the simulation of chronic moderate stress on 32 white sexually mature Wistar rats weighing 180-230 g. Under the conditions of chronic moderate stress we studied the contents of adrenaline, noradrenaline, dopamine and serotonin in the rats' blood by ELISA. Preventive and therapeutic administration of compound E-38 at a dose of 12 mg / kg increased the content of serotonin and norepinephrine in the blood. Such changes of monoamines faithfully reflect their number in the central nervous system, therefore it can be argued the compound reduces the manifestation of neurotransmitter imbalance in depressions.

УДК 616.316-001-092.9:547.271

Нагорняк І.В., Костенко В.О.

## РОЛЬ NO-СИНТАЗ ТА ЇХ СУБСТРАТУ У МЕХАНІЗМАХ ПОРУШЕНЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ФУНКЦІЙ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ МЕТИЛОВОГО ЕФІРУ МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У експерименті на 50 білих щурах досліджено вплив інгібіторів та субстрату NO-синтаз (NOS) на стан вільнорадикальних процесів і білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз (СЗ) за умов 30-денної аплікації 1 % розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота. Показано, що введення за умов експерименту селективного інгібітора нейрональної NOS 7-нітроіндазолу супроводжується порушенням білоксинтезуючої функції СЗ, гіперпродукцією у тканинах супероксидного аніон-радикала НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортним ланцюгом, активацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) без істотного впливу на активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази. Призначення селективного інгібітора індукційної NOS аміногуанідину збільшує активність ферменту неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази у СЗ, покращує їхню білоксинтезуючу функцію, обмежує продукцію у них супероксидного аніон-радикала (НАДФН- і НАДН-залежними електронно-транспортними ланцюгами) та ПОЛ, підвищує антиоксидантний потенціал. Введення тваринам L-аргініну за умов експеримента суттєво не впливає на активність NOS, орнітиндекарбоксилази та білоксинтезуючу функцію СЗ, обмежує у них вироблення супероксидного аніон-радикала (НАДФН-залежними електронно-транспортними ланцюгами) та ПОЛ, підвищує антиоксидантний потенціал без істотного впливу на активність супероксиддисмутази та каталази.

Ключові слова: метиловий ефір метакрилової кислоти, оксид азоту, NO-синтази, L-аргінін, супероксидний аніон-радикал, пероксидне окиснення ліпідів, слинні залози.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Для виготовлення знімних конструкцій зубних протезів використовують метиловий ефір метакрилової кислоти, кількість якого у пластмасі у вільному стані становить 5-8 % [6]. Вплив цієї сполуки на функцію слинних залоз (СЗ) є багатфакторним та, в першу чергу, призводить до різкого зниження рівня їхньої секреції [1,6,8].

Відомо, що у патогенезі уражень СЗ за умов механічного пошкодження та інтоксикацій важливу роль відіграє цитотоксична дія надлишкової кількості оксиду азоту (NO). Структури СЗ ви-

явилися досить чутливими до дефіциту або надлишку NO, що утворюється за участю різних ізоформ NO-синтаз (NOS), нітритредуктаз, неферментативних реакцій відновлення нітрит-іонів [3].

У той же час ендогенний NO бере участь у забезпеченні процесу секреції слини, регуляції кровопостачання СЗ, нейротрансмісії, утворенні гістогематичного бар'єру, впливає на проліферацію та диференціювання glanduloцитів [11,18].

Проте роль ізоформ NO-синтаз у механізмах порушень окиснювальних процесів і функцій великих СЗ при вивільненні метилового ефіру метакрилової кислоти із ортопедичних конструкцій залишається нез'ясованою.

Метою роботи було вивчення впливу інгібіторів та субстрату NOS на стан вільнорадикальних процесів і білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних СЗ щурів за умов тривалої аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 50 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г у 5-ти серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після 30-денної аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота, у третій, четвертій і п'ятій – поряд з аплікацією 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота (протягом 30 діб) тваринам вводили відповідно селективний інгібітор нейрональної NO-синтази (nNOS) – 7-нітроіндазол (7-NI), селективний інгібітор індукбельної NO-синтази (iNOS) – аміногуанідин та субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін.

Зазначені вище сполуки вводили 2 рази на тиждень протягом часу відтворення дисфункції СЗ: 7-NI – 30 мг/кг [13], аміногуанідин – 20 мг/кг [17], L-аргінін – 500 мг/кг [2]. Для дослідження під ефірним наркозом вилучали піднижньощелепні СЗ у комплексі з великими під'язиковими. Останні відсепаровували, після чого не, виводячи тварин з наркозу, проводили евтаназію тварин методом дислокації шийних хребців.

Активність ферменту окисного шляху метаболізму L-аргініну – NOS – визначали за різницею концентрації нітрит-йонів ( $\text{NO}^2$ ) до та після

інкубації гомогенату піднижньощелепних СЗ у середовищі, що містить L-аргінін та НАДФН [12]. Активність ферменту неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксілази (ОДК) – визначали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі [9].

Утворення супероксидного аніон-радикала ( $\text{O}^{\cdot -}$ ) у тканинах піднижньощелепних СЗ оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з такими індукторами: НАДН – для оцінки продукції  $\text{O}^{\cdot -}$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ); НАДФН – для

оцінки продукції  $\text{O}^{\cdot -}$  мікросомальним ЕТЛ та NOS [10]. Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу [4]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [4]. Активність  $\alpha$ -амілази визначали за методикою Каравея за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика». Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

При внесенні селективного інгібітора nNOS 7-NI за умов тривалої аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота активність NOS і кон-

центрація  $\text{NO}^2$  у тканинах СЗ зменшуються – відповідно на 15,9% ( $p < 0,05$ ) та 23,7% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив інгібіторів та субстрату NOS на показники системи NO та білоксинтезуючої функції СЗ за умов 30-денної аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота (M $\pm$ m, n=25)

Показники	Інтактні тварини	Аплікація 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти			
		Контроль	+ 7-NI	+ аміногуанідин	+ L-аргінін
NOS, мкмоль $\text{NO}^2$ /г·хв.	4,25 $\pm$ 0,24	9,02 $\pm$ 0,42 *	7,59 $\pm$ 0,32 */**	3,78 $\pm$ 0,40 **	8,57 $\pm$ 0,53 *
Вміст $\text{NO}^2$ , мкмоль/г	0,119 $\pm$ 0,011	0,160 $\pm$ 0,006 *	0,122 $\pm$ 0,007 **	0,082 $\pm$ 0,005 */**	0,110 $\pm$ 0,007 **
ОДК, нмоль/г·хв.	264,9 $\pm$ 14,5	200,0 $\pm$ 12,8 *	259,6 $\pm$ 28,6	277,2 $\pm$ 19,1 **	226,3 $\pm$ 23,0
$\alpha$ -Амілаза, мг/ч $\times$ г	75,8 $\pm$ 1,8	58,6 $\pm$ 1,5 *	47,3 $\pm$ 2,0 */**	66,5 $\pm$ 1,0 */**	61,4 $\pm$ 2,6 *

Примітка (у табл. 1-2): \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з даними інтактних щурів, \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з даними другої серії.

Нейрональна NOS відіграє важливу роль у секреції СЗ білків і, зокрема,  $\alpha$ -амілази через NO/цГМФ-залежний сигнальний шлях [16].

Дійсно, за нашими даними, при застосуванні за умов експерименту 7-NI активність  $\alpha$ -амілази знижується - на 19,3% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії. У той же час, введення 7-NI за умов експерименту вірогідно не впливає на активність ОДК у порівнянні з даними другої серії.

Застосування селективного інгібітора iNOS аміногуанідину за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота зменшує активність

NOS і концентрацію  $\text{NO}^2$  у тканинах СЗ – відповідно на 58,1% ( $p < 0,001$ ) та 48,7% ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з даними другої серії. Активність ОДК за цих умов, навпаки, збільшується - на 38,6% ( $p < 0,01$ ).

ОДК є ферментом конкурентного щодо NOS неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну, має ключове значення у механізмі синтезу поліамінів, які регулюють процеси реплікації та транскрипції ДНК, біосинтезу білків і проліферації клітин [14]. За даними літератури, неокисний (аргіназний) шлях конкурує з NOS за субстрат, тобто може обмежувати продукцію NO [19].

Примітно, що при введенні аміногуанідину за умов експерименту підвищується активність  $\alpha$ -амілази - на 13,5% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії, що свідчить про покращення білоксинтезуючої функції СЗ.

Введення L-аргініну достовірно не впливає на

активності NOS, ОДК та  $\alpha$ -амілази, проте на 31,2% ( $p < 0,01$ ) зменшує вміст нітрит-йонів, що, вочевидь, свідчить про ефективну авторегуляцію рівня NO в організмі при функціонуванні "циклу оксиду азоту" [7].

Введення щурам 7-NI за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота істотно не

впливає на генерацію  $O^2$  НАДФН-залежними ЕТЛ (табл. 2), але підвищує його вироблення НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – на 15,8% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії.

Таблиця 2

Вплив інгібіторів та субстрату NOS на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту за умов 30-денної аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота ( $M \pm m$ ,  $n=25$ )

Показники	Інтактні тварини	Аплікація 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти			
		Контроль	+ 7-NI	+ аміногуанідин	+ L-аргінін
Продукція $O^2$ , нмоль/г·с					
НАДФН-залежними ЕТЛ	14,8 $\pm$ 0,44	23,07 $\pm$ 1,26 *	24,4 $\pm$ 0,62 *	16,67 $\pm$ 0,73 **	19,87 $\pm$ 0,44 */**
НАДН-залежними ЕТЛ	16,13 $\pm$ 0,39	28,8 $\pm$ 0,68 *	33,34 $\pm$ 0,60 */**	19,2 $\pm$ 0,49 */**	28,27 $\pm$ 1,05 *
Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/кг	25,96 $\pm$ 0,90	40,38 $\pm$ 0,90 *	46,63 $\pm$ 1,23 */**	34,62 $\pm$ 1,23 */**	36,06 $\pm$ 0,76 */**
Приріст концентрації ТБК-реактантів, мкмоль/кг	9,62 $\pm$ 1,52	19,23 $\pm$ 2,01 *	18,27 $\pm$ 1,44 *	9,62 $\pm$ 1,07 **	10,58 $\pm$ 1,44 **
СОД, од. акт.	0,29 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,02 *	0,17 $\pm$ 0,04 *	0,27 $\pm$ 0,03 **	0,24 $\pm$ 0,04
Каталаза, мккатал/кг	2,79 $\pm$ 0,18	1,8 $\pm$ 0,16 *	1,67 $\pm$ 0,24 *	2,55 $\pm$ 0,15 **	2,07 $\pm$ 0,21 *

Застосування аміногуанідину за умов експерименту знижує продукцію  $O^2$  НАДФН і НАДН-залежними ЕТЛ – відповідно на 27,7% ( $p < 0,01$ ) та 33,3% ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з даними другої серії.

Обмеження продукції цієї активної форми кисню НАДФН-залежними (мікосомальним та NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ при дії аміногуанідину відображає здатність цитотоксичної кількості NO, що виробляється iNOS, порушувати у клітинах функціонування цих ланцюгів (інактивувати НАДН- та НАДФН-залежні оксидоредуктази, руйнувати FeS-кластери) [15]. У той же час з функціонуванням pNOS, очевидно, пов'язано вироблення NO, що виявляє сигнальні властивості [3].

Введення L-аргініну за умов експерименту істотно не впливає на генерацію  $O^2$  НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ, але знижує його вироблення НАДФН-залежними ЕТЛ – на 13,9% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з даними другої серії.

Застосування 7-NI за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота підвищує концентрацію ТБК-активних продуктів – на 15,5% ( $p < 0,01$ ), що вказує на активацію ПОЛ у тканинах СЗ. Проте приріст концентрації цих сполук за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині та величини активності СОД і каталази суттєво не змінюються.

Введення щурам аміногуанідину за умов експерименту зменшує концентрацію ТБК-активних продуктів – на 14,3% ( $p < 0,01$ ). Величина приросту концентрації цих сполук за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині – знижується на 50,0% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії. Це вказує на здатність селективного інгібітора iNOS обмежувати зниження АО потенціалу, що підтверджується підвищенням у тканинах активності АО ферментів. Так, активність СОД і каталази збільшується – відповідно на 92,9% ( $p < 0,01$ ) та 41,7% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії.

Відомо, що NO здатний взаємодіяти з йонами міді активного центру СОД та блокувати йони заліза в активному центрі каталази [15].

Введення L-аргініну за умов експерименту також зменшує концентрацію ТБК-активних продуктів та їх приріст за час інкубації – відповідно на 10,7% ( $p < 0,01$ ) та 45,0% ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними другої серії.

У модельних системах L-аргінін пригнічує за умов гіпоксії утворення активних форм кисню, зменшує вміст продуктів ПОЛ in vitro і in vivo [5]. Показана роль pNOS у продукції NO з сигнальними властивостями, спрямованими на обмеження ПОЛ та підсилення антиоксидантного потенціалу тканин за умов механічного та токсичного ураження СЗ [3].

## Висновки

1. Селективне пригнічення pNOS за умов тривалої аплікації 1% розчину метилового ефіру

метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота супроводжується порушенням білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз, гіперпродукцією у тканинах супероксидного аніон-радикала НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортним ланцюгом, активацією пероксидного окиснення ліпідів без істотного впливу на активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

2. Селективне пригнічення iNOS за умов експерименту збільшує активність ферменту неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази у піднижньощелепних слинних залозах, покращує їх білоксинтезуючу функцію, обмежує продукцію у них супероксидного аніон-радикала НАДФН і НАДН-залежними електронно-транспортними ланцюгами та пероксидне окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал та активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

3. Введення тваринам L-аргініну за умов експерименту суттєво не впливає на активність NOS, орнітиндекарбоксилази та білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз, обмежує у них вироблення супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними електронно-транспортними ланцюгами та пероксидне окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал без істотного впливу на активність супероксиддисмутази та каталази.

### Література

1. Дорошенко О.М. Цитотоксична дія метилового ефіру метакрилової кислоти зі зшивагентом / О.М. Дорошенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 1. – С. 13-14.
2. Дробінська О. Вплив L-аргініну на ураження в слизовій оболонці шлунка, спричинені серотоніном / О. Дробінська, Л. Остапченко, О. Цирюк [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. – 2004. – Вип. 38. – С. 201-204.
3. Костенко В.О. Роль слинних залоз у механізмах ауторегуляції рівня оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушень / В.О. Костенко, А.М. Єліньська, Л.І. Ляшенко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 10-14.
4. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.] ; За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
5. Милютіна Н.П. Антирадикальний і антиоксидантний ефект аргініна і його вплив на активність перекисного окислення ліпідів при гіпоксії / Н.П. Милютіна, А.А. Ананян, В.С. Шугалей // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1990. – Т. 60, № 3. – С. 263-265.
6. Палков Т.А. Вивчення вмісту залишкового мономера при полімеризації трьох видів пластмас хімічної ініціації, які використовуються для виготовлення тимчасових коронок та мостоподібних протезів / Т.А. Палков, Ю.В. Вовк, О.В. Суберляк [та ін.] // Галиц. лікар. вісн. – 2003. – Т. 10, № 1, [ч. 2]. – С. 126-128.
7. Реутов В.П. Цикл оксиду азота як механізм стабілізації содержания NO і продуктів його превращения в організмі млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокіна, А.И. Гоженко [и др.] // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2008. – № 1. – С. 22-28.
8. Сенчакович Ю.В. Вплив метакрилату на функцію слинних залоз / Ю.В. Сенчакович, Г.А. Єрошенко, К.С. Казакова [та ін.] // Світ мед. та біол. – 2014. – № 1. – С. 181-185.
9. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 4. – С. 14-15.
10. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 96-97.
11. Cal C. Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins / C. de la Cal, A. Lomniczi, C.E. Mohn [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2006. – V. 13, № 1. – P. 19-27.

12. Hevel J.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, № 34. – P. 22789-22791.
13. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – V. 284, № 6. – P. H2053-H2060.
14. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J.P. de Bandt // Clin. Nutr. – 2005. – V. 24, № 2. – P. 184-197.
15. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / L.J. Ignarro ed. – [2nd ed.]. – N.Y. : Science Press, 2009. – 845 p.
16. Sayardoust S. Nitric oxide-dependent in vitro secretion of amylase from innervated or chronically denervated parotid glands of the rat in response to isoprenaline and vasoactive intestinal peptide / S. Sayardoust, J. Ekström // Exp. Physiol. – 2003. – V. 88, № 3. – P. 381-387.
17. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // Life Sci. – 2007. – Vol. 80, № 4. – P. 329-336.
18. Uğar-Cankal D. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases / D. Uğar-Cankal, N. Ozmeric // Clin. Chim. Acta. – 2006. – V. 366, № 1-2. – P. 90-100.
19. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // Amino Acids. – 2009. – V. 37, № 1. – P. 153-168.

### References

1. Doroshenko O.M. Tsytotoksychna diya metylovoho efiru metakrylovoyi kysloty zi zshyvahentom / O.M. Doroshenko // Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya. – 2009. – № 1. – S. 13-14.
2. Drobins'ka O. Vplyv L-argininu na urazhennya v slizoviyi obolonci shlunka, sprychyneni serotoninom / O. Drobins'ka, L. Ostapchenko, O. Tsyryuk [ta in.] // Visn. L'viv. un-tu. Ser. biol. – 2004. – Vyp. 38. – S. 201-204.
3. Kostenko V.O. Rol' slynykh zaloz u mekhanizmax autorehulyatsiyi rivnya oksydu azotu v orhanizmi ssavtsiv ta yikh porushen' / V.O. Kostenko, A.M. Yelins'ka, L.I. Lyashenko [ta in.] // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrainys'koyi med. stomatol. akademiyi. – 2013. – T. 13, № 2. – С. 10-14.
4. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni / [L.V. Berkalo, O.V. Bobovych, N.O. Bobrova ta in.] ; Za red. I.P. Kaydasheva. – Poltava, 2003. – 320 s.
5. Milyutina N.P. Antiradikal'nyy i antioksidantnyy effekt arginina i yego vliyaniye na aktivnost' perekisnogo oksileniya lipidov pri gipoksii / N.P. Milyutina, A.A. Ananyan, V.S. Shugaley // Byul. eksp. biol. i med. – 1990. – T. 60, № 3. – S. 263-265.
6. Palkov T.A. Vyvchennya vmistu zalyshkovoho monomeru pry polimeryzatsiyi trokh vydiv plastmas khimichnoyi initsiatsiyi, yakiy vykorystovuyut'sya dlya vyhotovlennya tymchasovykh koronok ta mostopodibnykh proteziv / T.A. Palkov, Yu.V. Vovk, O.V. Suberlyak [ta in.] // Halys. likar. visn. – 2003. – T. 10, № 1, [ch. 2]. – S. 126-128.
7. Reutov V.P. Tsykl oksyda azota kak mekhanizm stablyzatsyyi soderzhannya NO y produktov yego prevrashcheniya v orhanizmi mlekopytuyushchykh / V.P. Reutov, E.H. Sorokyna, A.Y. Hozhenko [y dr.] // Aktual. probl. трансп. мед. – 2008. – № 1. – S. 22-28.
8. Senchakovych Yu.V. Vplyv metakrylatu na funktsiyu slynykh zaloz / Yu.V. Senchakovych, H.A. Yeroshenko, K.S. Kazakova [ta in.] // Svit med. ta biol. – 2014. – № 1. – S. 181-185.
9. Khramov V.A. Prostoy metod opredeleniya aktivnosti ornitindekarboksylazy v smeshannoy sljune cheloveka / V.A. Khramov // Klin. lab. dyagnostyka. – 1997. – № 4. – S. 14-15.
10. Tsebrzhinskiy O.I. Differentsirovannoye spektrofotometricheskoye opredeleniye produktsii superoksida v tkanyakh NST-testom / O.I. Tsebrzhinskiy // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrainys'koyi med. stomatol. akademiyi. – 2002. – T. 2, № 1. – С. 96-97.
11. Cal C. Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins / C. de la Cal, A. Lomniczi, C.E. Mohn [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2006. – V. 13, № 1. – P. 19-27.
12. Hevel J.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, № 34. – P. 22789-22791.
13. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – V. 284, № 6. – P. H2053-H2060.
14. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J.P. de Bandt // Clin. Nutr. – 2005. – V. 24, № 2. – P. 184-197.
15. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / L.J. Ignarro ed. – [2nd ed.]. – N.Y. : Science Press, 2009. – 845 p.
16. Sayardoust S. Nitric oxide-dependent in vitro secretion of amylase from innervated or chronically denervated parotid glands of the rat in response to isoprenaline and vasoactive intestinal peptide / S.

- Sayardoust, J. Ekström // *Exp. Physiol.* – 2003. – V. 88, № 3. – P. 381-387.
17. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et all.] // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80, № 4. – P. 329-336.
18. Uğar-Cankal D. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases / D. Uğar-Cankal, N. Ozmeric // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – V. 366, № 1-2. – P. 90-100.
19. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et all.] // *Amino Acids.* – 2009. – V. 37, № 1. – P. 153-168.

### Реферат

РОЛЬ NO-СИНТАЗ И ИХ СУБСТРАТА В МЕХАНИЗМЕ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ФУНКЦИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Нагорняк И.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: метиловый эфир метакриловой кислоты, оксид азота, NO-синтазы, L-аргинин, супероксидный анион-радикал, пероксидное окисление липидов, слюнные железы.

В эксперименте на 50 белых крысах исследовано влияние ингибиторов и субстрата NO-синтаз (NOS) на состояние свободнорадикальных процессов и белоксинтезирующей функции поднижнечелюстной слюнных желез (СЖ) при 30-дневной аппликации 1% раствора метилового эфира метакриловой кислоты на слизистую оболочку полости рта. Показано, что введение в условиях эксперимента селективного ингибитора нейрональной NOS 7-нитроиндазола сопровождается нарушением белоксинтетической функции СЖ, гиперпродукцией в тканях супероксидного анион-радикала НАДН-зависимой (митохондриальной) электронно-транспортной цепью, активацией пероксидного окисления липидов (ПОЛ) без существенного влияния на активность антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы и каталазы. Назначение селективного ингибитора индуцибельной NOS аминоксидина увеличивает активность фермента неокислительного (аргиназного) пути метаболизма L-аргинина - орнитиндекарбоксилазы в СЖ, улучшает их белоксинтезирующую функцию, ограничивает продукцию в них супероксидного анион-радикала НАДФН- и НАДН-зависимыми электронно-транспортными цепями и ПОЛ, повышает антиоксидантный потенциал. Введение животным L-аргинина существенно не влияет на активность NOS, орнитиндекарбоксилазы и белоксинтезирующую функцию СЖ, ограничивает в них выработку супероксидного анион-радикала (НАДФН-зависимыми электронно-транспортными цепями) и ПОЛ, повышает антиоксидантный потенциал без существенного влияния на активность супероксиддисмутазы и каталазы.

### Summary

ROLE OF NO-SYNTASES AND THEIR SUBSTRATE IN THE MECHANISMS OF DISTURBANCES OF FREE RADICAL PROCESSES AND SALIVARY GLAND FUNCTIONING IN RATS UNDER METHACRYLIC ACID METHYL ESTER APPLICATION

Nahornjak I.V., Kostenko V.A.

Key words: methacrylic acid methyl ester, nitric oxide, NO-synthases, L-arginine, superoxide anion radical, lipid peroxidation, salivary glands.

This research was aimed to study the effect of NO-synthase (NOS) inhibitors and substrate on the state of free radical processes and protein-synthesizing function of submandibular salivary glands (SG) in 50 white rats under 30-days applications of 1% solution of methacrylic acid methyl ester onto the oral mucosa. It has been found out the administration of selective inhibitor of neuronal NOS 7-nitroindazole during the experiment is accompanied by the impairment of SG protein synthesis, by overproduction of superoxide anion radical by NADH-dependent (mitochondrial) electron transport chain in the tissues, and by activation of lipid peroxidation (LP) with no significant effect on the activity of antioxidant enzymes as superoxide dismutase and catalase. Administration of selective inhibitor inducible NOS aminoguanidine increases the activity of ornithine decarboxylase, an enzyme of non-oxidative (arginase) pathway of L-arginine metabolism, improves SG protein-synthesizing function, limits the production of superoxide anion radical (NADPH- and NADH-dependent electron transport chain) and lipid peroxidation, enhances antioxidant capacity. Introduction of L-arginine does not significantly affect the activity of NOS, ornithine decarboxylase, SG protein-synthesizing function, limits the production of superoxide anion radical (NADPH-dependent electron transport chain) and lipid peroxidation, increases antioxidant capacity producing no significant effect on the activity of superoxide dismutase and catalase.