

Volyanska A. Стимулирующее влияние нитрата натрия на формирование посттравматических спаек у самок крыс = The stimulating effect of sodium nitrate on the formation of post-traumatic adhesions in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(1):315-326. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.45398>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3366>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/710938>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.01.2016. Revised 12.01.2016. Accepted: 31.01.2016.

УДК 617.55-001-007.274-092.9-02:549.751.11

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НИТРАТА НАТРИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СПАЕК У САМОК КРЫС

THE STIMULATING EFFECT OF SODIUM NITRATE ON THE FORMATION OF POST-TRAUMATIC ADHESIONS IN FEMALE RATS

А. Г. Волянская

A. Volyanska

Одесский национальный медицинский университет, Одесса
Odessa National Medical University

Summary

Rationale of the present article is stipulated by the fact that the role of nitrates - the main product of oxidation of NO in the pathogenesis of post-surgical adhesions formation is not well understood. The objective - to study the peculiarities of the formation of post-traumatic adhesions in rats at the background of long-term appointment of sodium nitrate aqueous solution. In the group of animals treated with talc, moderate signs of inflammation of the uterus, manifested in a diffuse lymphoplasmacytic infiltration, hyperemia of blood vessels and perivascular edema myometrium, against the backdrop of a distinct inflammatory reaction and fibrosis of the rectum have been recorded. It was found that the use of sodium nitrate in the experiment has a stimulating effect on the formation of post-traumatic adhesions. While prosecting of abdominal cavity adhesions occurred in 8 animals (80%) (95% CI: 55.20-104.79), OR = 36.00 (95% CI: 2.72-476.29). As a result of the analysis of ROC-AUC 0.61 (95% CI: 0.08-1,0). The pronounced manifestation of inflammatory responses by inducing a mild uterine fibrosis and remodeling of blood vessels body has been determined. Combined designation of talc and sodium nitrate also leads to bowel tissue sclerosis and significant strengthening of inflammation. The experiment carried out allowed to identify the main pathogenetic stages of development of adhesions, such as inflammation, angiogenesis and the formation of connective tissue elements.

Keywords: adhesive process, white rat, uterus, sodium nitrate.

Реферат

Актуальность темы обусловлена тем, что роль нитратов – основного продукта реакций окисления NO в патогенезе постхирургического спайкообразования изучена недостаточно. Цель работы – изучить особенностей формирования посттравматических

спаек у крыс на фоне продолжительного назначения водного раствора нитрата натрия. В группе животных, получавших тальк, регистрируются умеренные признаки воспаления тканей матки, проявляющиеся в диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрации, гиперемии кровеносных сосудов миометрия и периваскулярном отеке, на фоне четко выраженной воспалительной реакции и фиброза прямой кишки. Установлено, что применение в эксперименте нитрата натрия оказывает стимулирующее влияние на процесс образования посттравматических спаек. При вскрытии брюшной полости спаечный процесс имел место у 8 животных (80%) (95% ДИ : 55,20-104,79), ОШ = 36,00 (95% ДИ : 2,72-476,29). По результатам ROC-анализа ППК 0,61 (95% ДИ 0,08-1,0). Определяется ярко выраженная манифестация воспалительных реакций, индуцируя умеренный фиброз матки и ремоделирование кровеносных сосудов органа. Комбинированное назначение крысам талька и нитрата натрия также приводит к склерозированию тканей кишечника и существенному усилению признаков воспаления. Проведенное экспериментальное исследование позволило определить основные патогенетические этапы развития спаечного процесса, такие как, воспалительный процесс, неоангиогенез и образование элементов соединительной ткани.

Ключевые слова: спаечный процесс, белые крысы, матка, нитрат натрия.

Актуальность исследования путей поступления и кинетики в организме человека экзогенных нитратов обусловлена токсичностью данных соединений и способностью индуцировать опасные заболевания [13]. Эндогенное происхождение нитратов, присутствующих в биологических жидкостях организма, обусловлено процессами окисления молекулы оксида азота (NO). В тканях нитриты и нитраты могут вновь восстанавливаться до NO, являясь, по сути, транспортной формой молекулы оксида азота [4]. Справедливость такого предположения подтверждают результаты исследований, акцентирующие внимание на фармакологических, биохимических и патофизиологических аспектах данной проблемы. С одной стороны, существует тесная взаимосвязь между уровнем секреции NO и интенсивностью образования эндогенных нитратов, с другой стороны механизмы формирования эндогенного пула нитритов и нитратов тесно вовлечены в адаптивные реакции организма к условиям гипоксии [8]. Сведения о характере влияния нитритов и нитратов на ткани и органы носят достаточно противоречивый характер. Активация индуцибельной NO-синтазы и усиление продукции эндогенных нитритов и нитратов является одним из базовых механизмов индукции спаечного процесса в гинекологической практике [15], сопряженного с изменением фенотипа фибробластов тканей матки [10]. При этом роль

нитратов – основного продукта реакций окисления NO в патогенезе постхирургического спайкообразования требует дальнейшего изучения.

Цель работы – изучение особенностей формирования посттравматических спаек у крыс на фоне продолжительного назначения водного раствора нитрата натрия.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на самках беспородных белых крыс с массой тела 180-200 г. На протяжении всего эксперимента животные получали стандартный рацион питания при свободном доступе к питьевой воде. В качестве экспериментальной модели спаечного процесса было выбрано внутрибрюшинное введение водной суспензии талька [1]. Животных путем случайного отбора разделили на 2 группы. В первую группу (n=10) были отобраны животные, подвергавшиеся воздействию талька – индуктора спаечного процесса (группа сравнения). Водную суспензию талька (20% в весовом соотношении) готовили на воде для инъекций и однократно вводили шприцем в область малого таза. Крысам второй группы (n=10), кроме введения талька, назначали водный раствор нитрата натрия (натрий азотнокислый). Животные получали нитрат натрия в составе питьевой воды, концентрация нитрата натрия составляла 500 мг/л. Через 7 суток крыс выводили из эксперимента путем декапитации под легкой эфирной анестезией и собирали пробы тканей матки для дальнейших патоморфологических исследований. Полученные образцы ткани фиксировали в 10% растворе формалина. Далее материал обрабатывали по общепринятой методике с последующей заливкой в парафин. Срезы тканей толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления в срезах коллагеновых волокон соединительной ткани использовалась окраска по ван-Гизон [2].

Результаты

В группе с тальком спаечный процесс был у 19 (95%) (95% ДИ : 80,08-105,91) животных, ОШ = 133,00 (95% ДИ : 4,81-3674,45). По результатам ROC-анализа ППК 0,50 (95% ДИ : 0,0-1,0).

При вскрытии брюшной полости у животных данной группы спайки отсутствовали в одном случае (5 %). У 6 (30 %) крыс наличие спаек в брюшной полости соответствовало классификации О. И. Блиникова [5] – 3 стадии, у 13 (65%) крыс – 4 стадии.

На 7-е сутки эксперимента в матке крыс, получавших только тальк, регистрируется четко выраженный отек миометрия, диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Сосуды миометрия находятся в состоянии гиперемии, наблюдается средней выраженности периваскулярный отек. Стенка прямой кишки крыс данной

группы имеет признаки выраженного интерстициального межмышечного отека, отмечается частичное отслаивание эпителия, а так же массивные кровоизлияния по типу геморрагического пропитывания. При этом коллагеновые волокна одинаково хорошо развиты в собственной пластинке слизистой кишечника и в строме кишечных ворсин.

При вскрытии брюшной полости у экспериментальных животных, получавших тальк и нитрат натрия, спаечный процесс имел место в 8 (80%) случаях (95% ДИ : 55,20-104,79), ОШ = 36,00 (95% ДИ : 2,72-476,29). По результатам ROC-анализа ППК 0,61 (95% ДИ 0,08-1,0).

Наличие спечного процесса 4 стадии была отмечена только у 2-х животных (20%), у 6 крыс (60%) спайки отмечались в более, чем двух анатомических областях, но менее, чем в 1/2 части брюшной полости.

На 7-е сутки эксперимента в образцах тканей животных, получавших тальк и нитрат натрия, наблюдается очаговая, в разной степени выраженная у разных животных экспериментальной группы, лейкоцитарная инфильтрация стенок влагалища, которая распространяется на рога матки. Основной локализацией воспалительного инфильтрата является эндометрий (рис.1), в гораздо меньшей степени – те слои миометрия, которые непосредственно прилежат к базальному слою эндометрия.

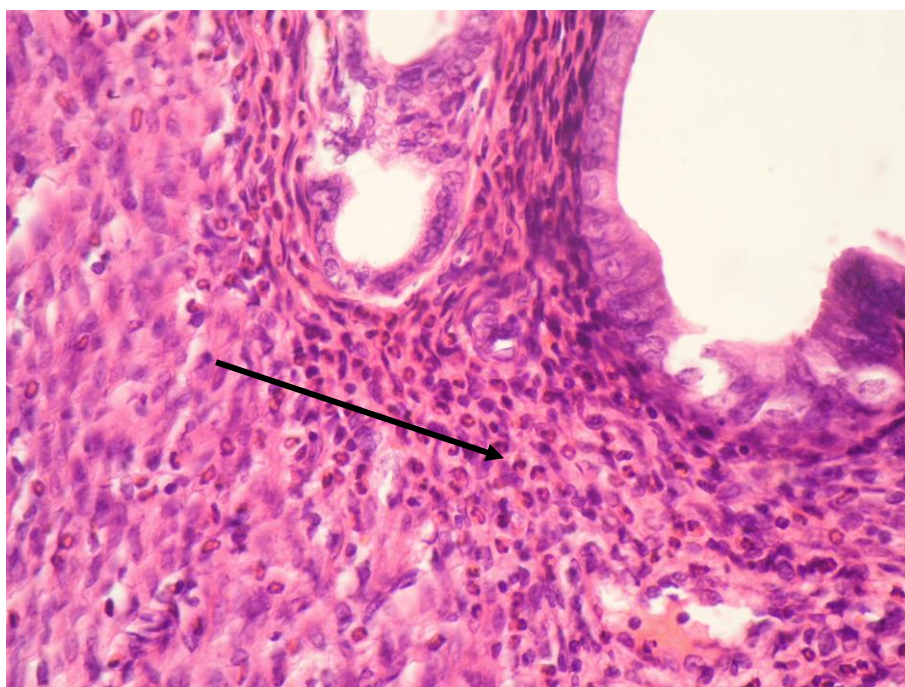


Рис. 1. Очаговая выраженная инфильтрация эндометрия полиморфно-ядерными лейкоцитами у животных 2-ой группы. Окр. гематоксилином и эозином. X200.

В миометрии и маточной связке регистрируется умеренно выраженный интерстициальный отек, воспалительная гиперемия и расширение лимфатических сосудов. Преобладающие полиморфноядерные нейтрофилы инфильтрируют матку в большей степени до ее ветвления. Признаки воспаления, выраженные в меньшей степени, можно обнаружить в рогах матки лишь у 2 (20%) экспериментальных животных. В ткани эндометрия выявляются вновь образованные сосуды. Кроме того, в миометрии имеет место развитие соединительной ткани за счет пролиферации фибробластов и образования тонкопетлистой сети коллагеновых волокон (рис. 2).

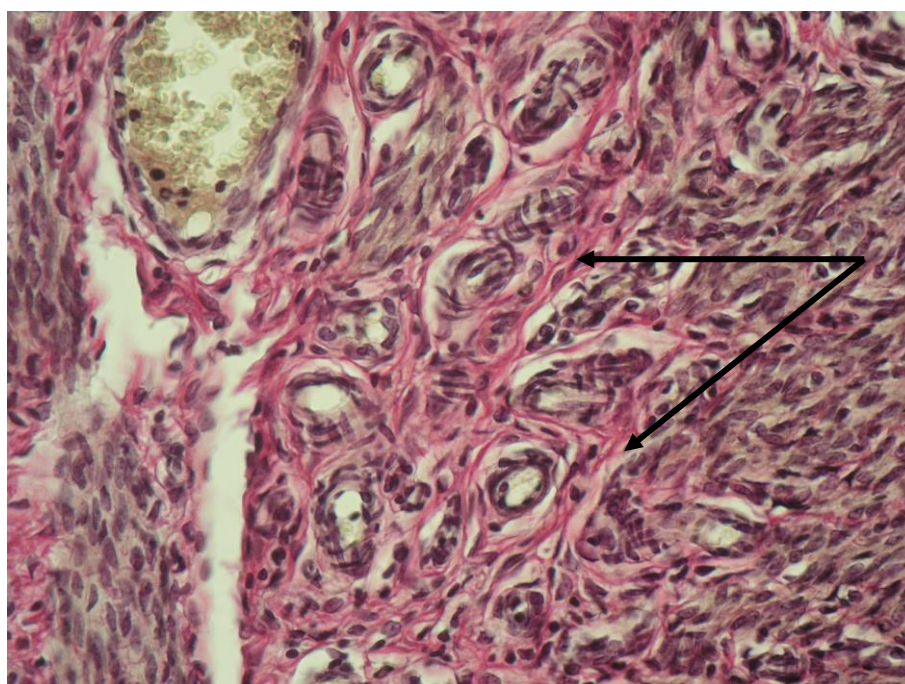


Рис. 2. Сосудистый слой миометрия с коллагенизацией стромы у крыс 2-ой группы. Окр. по Ван Гизону. X200.

Степень развития фиброза в мышечном слое матки экспериментальных животных невелика и не приводит к значительному нарушению его структуры. В 20% случаев регистрируется образование фиброзных спаек между маткой и кишкой, сформированных вновь образованной соединительной тканью. Лимфогистиоцитарная инфильтрация распространяется вместе с фиброзом на всю толщину миометрия. При этом мышечный слой кишечника полностью замещается фиброзной тканью. Строма кишечных ворсин имеет очаговую лейкоцитарную инфильтрацию, которая распространяется и на кишечный эпителий.

Обсуждение. Принимая решение о выборе используемых в эксперименте доз нитратов мы руководствовались опубликованными результатами исследований о соотношении уровней эндогенных нитратов в биологических жидкостях (плазма крови, моча) крыс в норме и при экспериментальной патологии. Также использовали данные о рекомендуемых фармакологических дозах нитратов, учитывая тот факт, что кинетика физиологически мало активного нитрат-аниона характеризуется высокими темпами выведением из организма за счет ренального клиренса [3,8]. В литературе мы находим подтверждение такой точки зрения, указывающее на то, что эндогенные нитраты – это основной конечный метаболит оксида азота, независимо от того, является ли субстратом для образования NO аргинин или нитрит-анион [14]. Нитраты, так же, как и нитриты, могут использоваться в качестве субстрата в процессах ресинтеза NO. По данным анализа кинетики эндогенных и экзогенных нитратов в организме человека установлено, что более половины экзогенных нитратов, потребляемых в составе пищевых продуктов, подвергаются восстановлению до нитритов нитрат-редуктазами микрофлоры полости рта, а оставшаяся невосстановленной часть нитратов подвергается конверсии в нитрит-анион энзиматическими комплексами в тканях [8]. Однако существенным для данных исследований есть сообщения о роли гипоксии, как стимулятора утилизации нитратов в цикле оксида азота [4].

Таким образом, во-первых, восстановление нитратов до оксида азота возможно, причем, данный процесс протекает с образованием промежуточного продукта – нитритов. Во-вторых, условия гипоксии стимулируют аргинин-независимый путь образования NO, что сопровождается повышением удельной доли нитратов в качестве используемого субстрата. Придерживаясь таких рассуждений, вполне логично предположить, что анализ наиболее важных звеньев механизмов адаптации к условиям гипоксии, сопряженных с нитрит (нитрат)-редуктазными системами ресинтеза NO, позволяет сформировать объективную характеристику процессов, выявленных во 2-ой группе животных. С таких позиций, на наш взгляд, к числу наиболее приоритетных следует отнести публикации о роли нитрит-редуктазных механизмов в обеспечении структурной целостности митохондрий [16]. По мнению некоторых исследователей, цитохром C обладает способностью к восстановлению неорганических метаболитов оксида азота до NO в то время, как физиологические уровни нитритов в условиях гипоксии могут ингибировать гем-содержащие протеины электрон-транспортных цепей митохондрий (дыхательных комплексов и монооксигеназных систем), подавляя апоптоз и генерирование активных форм кислорода [6]. Вместе с тем, состояние

митохондриальных путей метаболизма нитритов, нитратов и оксида азота, по мнению некоторых авторов, может иметь решающее значение в запуске адаптивных реакций клеток к условиям гипоксии. При этом высокие концентрации неорганических метаболитов NO вызывают необратимые структурные повреждения митохондрий, которые нарастают в течение последующей реперфузии органа. Как свидетельствуют данные литературы, еще одним важным событием в цепи адаптивных реакций организма к условиям гипоксии, является активация гемоглобин-зависимого восстановления неорганических метаболитов NO, а так же изменение нитрит (нитрат)-редуктазной активности различных ферментов в просвете кровеносных сосудов [8]. Возможно, перечисленные нитрит (нитрат)-зависимые патофизиологические механизмы адаптации к условиям ишемии ткани и ее повреждению тесно взаимосвязаны между собой, что подтверждается сопоставлением параметров динамики митохондриального обмена неорганических метаболитов оксида азота, степенью повреждения кровеносных сосудов и интенсивностью процессов неоангиогенеза в последующий период репарации поврежденных тканей [11].

Приведенные выше аргументы, в известной мере, могут пояснить структурные изменения тканей матки крыс, регистрируемые в ходе исследования. Поскольку, отмечаемые признаки фиброза органа, чаще всего, рассматриваются в качестве маркера нарушений естественного течения репаративных процессов, ведущих к формированию спаек [15]. Соблюдая объективность, скажем, что совершенно определенная интерпретация результатов, полученных в рамках выбранного направления исследований, требует более глубокого междисциплинарного изучения всех аспектов проблемы. Мы же, опираясь на собственные данные и сопоставляя их с имеющимися в литературе сведениями можем констатировать, что у большинства авторов не вызывает сомнения тот факт, что травматическое повреждение ткани приводит к резкому росту экспрессии индуцибельной NO-синтазы [10], деятельность которой сопровождается стремительным усилением локальной продукции нитратов. Какова роль разнообразных метаболитов оксида азота в анализируемых патогенетических механизмах, зачастую остается невыясненным. Повышение ферментной активности индуцибельной NO-синтазы в повреждаемых органах является одним из фундаментальных событий, инициирующих каскадный рост продукции медиаторов воспаления и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), цитокина, обладающего выраженным просклерозирующим действием. Данный процесс реализуется в тесном взаимодействии с молекулой оксида азота, способной подавлять гидролитические свойства матричных

металлопротеиназ через регуляцию экспрессии генов селективных ингибиторов металлопротеиназ. Кроме того, ТФР- β 1 – мощный иммуносупрессор и состояние его метаболизма оказывает влияние на формирование очагов хронического воспаления [12].

В дополнение к сказанному следует прокомментировать участие химически стабильных неорганических метаболитов оксида азота в регуляции процессов воспаления. Данное направление исследований представлено в литературе единичными сообщениями, поэтому, с точки зрения собственных результатов исследования, представляют интерес сведения о том, что резкая активация индуцибельной NO-синтазы в острый период воспаления – основной источник повышенного уровня нитритов/нитратов, положительно коррелирующего с манифестацией воспалительной реакции, напротив, селективная ингибция индуцибельной NO-синтазы обеспечивает снижение выработки медиаторов воспаления [7]. Установлено, что механизмы взаимодействия индуцибельной NO-синтазы и фактора индуцируемого гипоксией (HIF-1 α) играют важную роль в перестройке обменных процессов в клетках в острую фазу воспаления и в условиях хронического воспаления [9]. Острая воспалительная реакция травматического или инфекционного генеза, приводит к усилению экспрессии индуцибельной NO-синтазы и повышенной секреции HIF-1 α . При этом метаболический клиренс молекулы HIF-1 α подавляется стремительным приростом секреции NO. Резкое повышение секреции NO и HIF-1 α инициирует перестройку экспрессии макрофагов и клеток прилежащих тканей, направленную на переключение энергетического обмена с окислительного фосфорилирования на гликолиз. Тем самым формируя существенный дефицит в балансе молекул АТФ и приводя к запуску программируемой гибели клеток. Поддержание высоких значений активности индуцибельной NO-синтазы обеспечивается, как HIF-1 α , так и основными провоспалительными цитокинами [9].

Таким образом, анализ изложенных фактов позволяет заключить, что большинство рассмотренных сообщений содержит прямые указания на важное значение индуцибельной NO-синтазы в патогенезе нарушений посттравматических процессов регенерации ткани и формировании спаек. Многие авторы отводят индуцибельной NO-синтазы решающую роль в инициации процессов перекисного окисления, генерирования медиаторов воспаления и образования основных химически стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов. Также у большинства исследователей не вызывает сомнения тот факт, что нитраты являются важным субстратом, используемым в ресинтезе NO, при этом, регуляторное значение нитрит

(нитрат)-редуктазного пути образования NO резко усиливается в условиях гипоксии органа, вызванного травматическим или инфекционным повреждением. Однако, сведения о физиологической и патофизиологической роли нитрит (нитрат)-редуктазного контура продукции NO носят противоречивый характер, поскольку наряду с данными о цитопротекторной роли нитритов встречаются результаты, свидетельствующие о негативном влиянии избыточного уровня нитрит-аниона на функциональное состояние органов. Вместе с тем, в литературе имеются единичные указания на то, что нитраты могут использоваться в реакциях ресинтеза оксида азота, хотя большинство авторов рассматривают нитрат-анион, как конечный, физиологически неактивный метаболит оксида азота. Собственные результаты исследований показывают, что обогащение нитратами рациона питания крыс оказывает влияние на течение репаративных процессов в поврежденных тканях матки. С нашей точки зрения, для объективной интерпретации собственных результатов следует исходить из того факта, что в условиях посттравматической ишемии органа нитраты так же могут активно утилизироваться в обменных реакциях цикла оксида азота, восстанавливаясь до нитритов и NO.

ВЫВОДЫ

1. В группе животных, получавших тальк, регистрируются умеренные признаки воспаления тканей матки, проявляющиеся в диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрации, гиперемии кровеносных сосудов миометрия и периваскулярном отеке, на фоне четко выраженной воспалительной реакции и фиброза прямой кишки.

2. Установлено, что применение в эксперименте нитрата натрия оказывает стимулирующее влияние на процесс образования посттравматических спаек.

3. Установлено, что назначение нитрата натрия сопровождается ярко выраженной манифестацией воспалительных реакций, индуцируя умеренный фиброз матки и ремоделирование кровеносных сосудов органа.

4. Показано, что комбинированное назначение крысам талька и нитрата натрия приводит к склерозированию тканей кишечника и существенному усилению признаков воспаления.

Литература

1. Бежин А. И. Выбор способа моделирования спаечной болезни / А. И. Бежин, В. А. Липатов, В. В. Григорян // Материалы второй Российской науч.–прак. конф. «Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины»

под ред. Ф. С. Авдеева, И. А. Андреева, П. А. Яковлева, 26–27 апреля 2001 г. – г. Орел. – С. 52–53.

2. Горальский Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патологіях. Навчальний посібник. – Житомир: «Полісся», 2005. с. 70-71.

3. Запорожан В.Н., Долوماتов С.И. Влияние тироксина на состояние почечного транспорта нитритов и нитратов у крыс//Экспериментальная и клиническая фармакология.-2007(а).-Т.70,№1.-С.34-39.

4. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.:Наука, 1998. 156с.

5. Чекмазов И. А. Спаечная болезнь брюшины / И. А. Чекмазов. – М. : Медицина, 2008. – 160 с.

6. Basu S., Azarova N.A., Font M.D. et al. Nitrite Reductase Activity of Cytochrome c//J. Biol. Chem.-2008.-V.283,N47.-P.32590-32597.

7. Crawford J.H., Chacko B.K., Pruitt H.M. et al. Transduction of NO-bioactivity by the red blood cell in sepsis: novel mechanisms of vasodilation during acute inflammatory disease//Blood.-2004.-V.104,N5.-P.1375-1382.

8. Dezfulian C., Raat N., Shiva S., Gladwin M.T. Role of the anion nitrite in ischemia-reperfusion cytoprotection and therapeutics//Cardiovascular Research.-2007.-V.75,N2.-P.327-338.

9. Garedew A., Moncada S. Mitochondrial dysfunction and HIF1-alpha stabilization in inflammation//Journal of Cell Science.-2008.-V.121.-P.3468-3475.

10. Jiang Z.L., Fletcher N.M., Diamond M.P. et al. Hypoxia regulates iNOS expression in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts through nuclear factor kappa B activation mechanism//Fertil Steril.-2009.-V.91,№2.-P.616-621.

11. Kumar D., Branch B.G., Pattillo Ch. B. et al. Chronic sodium nitrite therapy augments ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2008.-V.105,N21.-P.7540-7545.

12. Lyakh L.A., Sanford M., Chekol S. et al. TGF-beta and Vitamin D₃ Utilize Distinct Pathways to Suppress IL-12 Production and Modulate Rapid Differentiation of Human Monocytes into CD83⁺ Dendritic Cells//The Journal of Immunology.-2005.-V.174.-P.2061-2070.

13. Mensinga T.T., Speijers G.J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds//Toxicol. Rev.-2003.-V.22,N1.-P.41-51.

14. Nagababu E., Ramasamy S., Abernethy D.R., Rifkind J.M. Active Nitric Oxide Produced in the Red Cell under Hypoxic Conditions by Deoxyhemoglobin-mediated Nitrite Reduction//J. Biol. Chem.-2003.-V.278,N47.-P.46349-46356.

15. Saed G.M., Zhao M., Diamond M.P., Abu-Soud H.M. Regulation of inducible nitric oxide synthase in post-operative adhesions//Human Reproduction.-2006.-V.21,№6.-P.1605-1611.

16. Shiva S., Sack M.N., Greer J.J. et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer//The Journal of Experimental Medicine.-2007.-V.204,N9.-P.2089-2102.

References in transliteration

1. Bezhin A. I. Vybor sposoba modelirovaniya spaечноj bolezni / A. I. Bezhin, V. A. Lipatov, V. V. Grigorjan // Materialy vtoroj Rossijskoj nauch.–prak. konf. «Aktual'nye problemy jekologii, jeksperimental'noj i kliničeskoj mediciny» pod red. F. S. Avdeeva, I. A. Andreeva, P. A. Jakovleva, 26–27 aprelja 2001 g. – g. Orel. – S. 52–53.

2. Goral'skij L.P., Homich V.T., Konons'kij O.I. Osnovi gistologičnoï tehniki i morfofunkcional'ni metodi doslidzhen' u normi ta pri patologih. Navchal'nij posibnik. – Zhitomir: «Polissja», 2005. s. 70-71.

3. Zaporozhan V.N., Dolomatov S.I. Vlijanie tiroksina na sostojanie počechnogo transporta nitritov i nitratov u kryс//Jeksperimental'naja i kliničeskaja farmakologija.-2007(a).-T.70,#1.-S.34-39.

4. Reutov V.P., Sorokina E.G., Ohotin V.E., Kosicyn N.S. Cikličeskie prevrashhenija oksida azota v organizme mlekopitajushhih. M.:Nauka, 1998. 156s.

5. Chekmazov I. A. Spaechnaja bolezni brjushiny / I. A. Chekmazov. – M. : Medicina, 2008. – 160 s.

6. Basu S., Azarova N.A., Font M.D. et al. Nitrite Reductase Activity of Cytochrome c//J. Biol. Chem.-2008.-V.283,N47.-P.32590-32597.

7. Crawford J.H., Chacko B.K., Pruitt H.M. et al. Transduction of NO-bioactivity by the red blood cell in sepsis: novel mechanisms of vasodilation during acute inflammatory disease//Blood.-2004.-V.104,N5.-P.1375-1382.

8. Dezfulian C., Raat N., Shiva S., Gladwin M.T. Role of the anion nitrite in ischemia-reperfusion cytoprotection and therapeutics//Cardiovascular Research.-2007.-V.75,N2.-P.327-338.

9. Garedeew A., Moncada S. Mitochondrial dysfunction and HIF1-alpha stabilization in inflammation//*Journal of Cell Science*.-2008.-V.121.-P.3468-3475.
10. Jiang Z.L., Fletcher N.M., Diamond M.P. et al. Hypoxia regulates iNOS expression in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts through nuclear factor kappa B activation mechanism//*Fertil Steril*.-2009.-V.91,#2.-R.616-621.
11. Kumar D., Branch B.G., Pattillo Ch. B. et al. Chronic sodium nitrite therapy augments ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis//*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.-2008.-V.105,N21.-P.7540-7545.
12. Lyakh L.A., Sanford M., Chekol S. et al. TGF-beta and Vitamin D3 Utilize Distinct Pathways to Suppress IL-12 Production and Modulate Rapid Differentiation of Human Monocytes into CD83+ Dendritic Cells//*The Journal of Immunology*.-2005.-V.174.-P.2061-2070.
13. Mensinga T.T., Speijers G.J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds//*Toxicol. Rev*.-2003.-V.22,N1.-P.41-51.
14. Nagababu E., Ramasamy S., Abernethy D.R., Rifkind J.M. Active Nitric Oxide Produced in the Red Cell under Hypoxic Conditions by Deoxyhemoglobin-mediated Nitrite Reduction//*J. Biol. Chem*.-2003.-V.278,N47.-P.46349-46356.
15. Saed G.M., Zhao M., Diamond M.P., Abu-Soud H.M. Regulation of inducible nitric oxide synthase in post-operative adhesions//*Human Reproduction*.-2006.-V.21,#6.-R.1605-1611.
16. Shiva S., Sack M.N., Greer J.J. et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer//*The Journal of Experimental Medicine*.-2007.-V.204,N9.-P.2089-2102.