

ных расстройств кишечника, в частности в раннем послеоперационном периоде, когда активно используются средства, способные блокировать холинергические и серотонин-ергические механизмы регуляции.

## ВЫВОДЫ

1. Экзогенный серотонин оказывает мощное стимулирующее воздействие на моторику толстой кишки благодаря взаимодействиям серотонинреактивных структур с различными звеньями вегетативной регуляции.

2. Блокада холинергических и адренергических механизмов способствует проявлению усиливающих эффектов серотонина на моторику толстой кишки.

3. Усиление сокращений восходящей ободочной кишки обеспечивается серотонинреактивными структурами, деятельность которых опосредована 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных // Хирургия. — 2003. — №3. — С. 76 — 80.
2. Смирнов В.М., Мясников И.Л., Свешников Д.С. Исследования механизма усиления сокращений двенадцатиперстной кишки, возникающих при раздражении симпатического ствола // Бюлл. эксп. биол. — 1994. — №10. — С. 355 — 359.
3. Borman R., Tilford N., Harmer D. et al. 5-HT<sub>2B</sub> receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 135. — №5. — P.1144 — 1151.
4. Gershon M.D., Liu M.-T. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders // Neurogastroenterol Motil. — 2007. — Vol. 19. — Suppl 2. — P. 19 — 24.
5. Neal K.B., Parry L.J., Bornstein J.C. Strain-specific genetics, anatomy and function of enteric neural serotonergic pathways in inbred mice // J. Physiol. — 2009. — Vol. 587 (Pt 3). — P. 567 — 586.
6. Talley N. Serotonergic neuroenteric modulators // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 2061 — 2068.
7. Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves // Neurogastroenterol Motil. — 2007. — Vol. 19. — Suppl 2. — P. 5 — 12.

УДК 615.225.2: 615.015.43: 612.084

## ФЕРМЕНТНЫЙ СОСТАВ КРОВИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ БЕНЗОФУРОКСАНОВ

Руфия Габдельхаевна Каримова\*, Талгат Валирахманович Гарипов

Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана

### Реферат

**Цель.** Определение активности ряда ферментов в сыворотке крови белых крыс при длительном поступлении бензофуроксанов — доноров оксида азота в организм.

**Методы.** Активность ферментов сыворотки крови определялась спектрофотометрическим кинетическим методом с использованием наборов Ranbox на 10, 20 и 30-й дни эксперимента при ежедневном внутрижелудочном введении исследуемых соединений в дозе 1 мг/кг в виде 0,1% суспензии.

**Результаты.** Введение тримиксана в течение 30 дней сопровождалось анаэробным сдвигом клеточного обмена веществ: индекс ферментемии достоверно снижался в 1,32 раза. При ежедневном поступлении хлорфузана в количестве 1 мг/кг в организм белых крыс отмечался смешанный тип ферментемии. При поступлении фениксана в организм индекс ферментемии к 20-му дню эксперимента достоверно снижался в 1,42 раза.

**Выводы.** NO-донорская активность бензофуроксанов коррелировала с их анаболическим эффектом.

**Ключевые слова:** ферменты, бензофуроксаны, сыворотка крови, крысы, оксид азота.

### ENZYME COMPOSITION OF BLOOD DURING PROLONGED ADMINISTRATION OF BENZOFUROXANS.

R.G. Karimova, T.V. Garipov. Kazan State Academy of Veterinary Medicine in the name of N.E. Bauman **Aim.** To determine the activity of several enzymes in the blood serum of white rats during prolonged administration of benzofuroxans — donors of nitric oxide. **Methods.** The activity of blood serum enzymes was determined by the spectrophotometric kinetic method using Ranbox kits on the 10th, 20th and 30th days of the experiment with daily intragastric administration of the compounds at a dose of 1 mg/kg in 0.1% suspension. **Results.** Introduction of trimixan for the duration of 30 days was accompanied by an anaerobic shift of cellular metabolism: the fermentation index significantly decreased by 1.32 times. With daily administration of khlozufan in a dose of 1 mg/kg to white rats observed was a mixed type of fermentation. During phenixan administration the index of fermentation by the 20th day of the experiment significantly decreased by 1.42 times. **Conclusions.** The NO-donor activity of benzofuroxans correlated with their anabolic effect. **Key words:** enzymes, benzofuroxans, blood serum, rats, nitric oxide.

Известно, что некоторые соединения фуроксанового ряда являются донорами оксида азота и активаторами растворимой гуанилатциклазы [8]. Соединения, содержа-

щие в качестве фрагмента фуроксановый цикл, проявляют α1-адреноблокирующую активность, NO-вазодилатирующее действие, активность, свойственную антагонистам кальция [1]. Медленная трансформация фуроксанов в организме позволяет избежать раз-

\*Автор для переписки: Ruffiya77@yandex.ru

вития нитратной толерантности, и в этом их большая значимость (Sankaranarayanan A., 2003). Установлено, что 4-хлор-6,7-фуросанобензофуразан (хлофузан), смесь 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана, 5,7-дихлор-6-нитробензофуросана и 5,7-дихлор-4-нитробензофуросана (тримиксан) и 5,7-бис(4-гидроксифениламино)-4,6-динитробензофуросан (фениксан) повышают активность нитроксидергической системы, так как являются экзогенным источником оксида азота (NO) [3, 4]. Недостаточно изучено состояние ферментного состава крови, отражающего характер метаболизма, при длительном поступлении соединений фуросанового ряда в организм животных.

Цель исследования — определение динамики активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, общей альфа-амилазы и общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови белых крыс при длительном введении бензофуросанов.

Исследования проводились на 40 белых нелинейных крысах обоего пола живой массой 220 — 250 г, подразделенных на четыре равные группы. Ежедневно животным первой группы вводили дистиллированную воду внутривентриально в объеме 3 мл (контроль), второй — тримиксан (смесь 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана, 5,7-дихлор-6-нитробензофуросана и 5,7-дихлор-4-нитробензофуросана), третьей — хлофузан (4-хлор-6,7-фуросанобензофуразан) и четвертой — фениксан (5,7-бис(4-гидроксифениламино)-4,6-динитробензофуросан) в течение 30 дней в дозе 1 мг/кг в виде 0,1% суспензии. Активность аланин- и аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, общей альфа-амилазы определяли спектрофотометрическим кинетическим методом с использованием наборов Ranbox на 10, 20 и 30-й дни эксперимента. Статистическую обработку результатов эксперимента производили с использованием критерия Стьюдента.

У интактных крыс активность общей альфа-амилазы в крови составляла  $475,95 \pm 29,16$  Ед/л. В контрольной группе животных, ежедневно получавших дистиллированную воду внутривентриально в объеме 3 мл, активность изучаемого фермента снизилась в 1,2 раза ( $p = 0,06$ ) на 10-й день эксперимента. Тенденция к снижению сохранялась и на 20-й день. На 30-й день исследований наблюдалась обратная картина: активность общей альфа-амилазы повышалась в 1,21 раза

на уровне тенденции. Поскольку на 10-й день эксперимента концентрация глюкозы была снижена в 1,4 раза ( $5,04 \pm 0,42$  ммоль/л против  $7,07 \pm 0,35$  ммоль/л,  $p = 0,02$ ), мы можем сделать вывод, что на ежедневное введение дистиллированной воды с предварительной фиксацией и введением зонда в желудок организм крыс отвечает повышением утилизации глюкозы в тканях. Diego M.A. et al. (2005) сообщают о том, что раздражение кожных рецепторов стимулирует активность парасимпатической нервной системы [7]. Следовательно, ежедневная фиксация в течение 30 дней способствует активации парасимпатических центров и повышению анаболизма углеводов. На 20-й день эксперимента сохранялась аналогичная картина, но менее выраженная, что свидетельствует о проявлении компенсаторных реакций организма. Гиперамилаземия, отмечаемая на 30-й день эксперимента, по-видимому, связана со сниженной концентрацией глюкозы в крови ( $5,81 \pm 0,31$  ммоль/л против  $7,07 \pm 0,35$  ммоль/л,  $p = 0,06$ ) в течение длительного времени, на что организм отвечает ростом активности фермента.

На фоне ежедневного введения тримиксана на 10-й день активность общей альфа-амилазы снижалась в 1,36 раза ( $p = 0,005$ ), на 20-й день — в 1,45 раза ( $p = 0,004$ ), на 30-й день — в 1,38 раза ( $p = 0,001$ ) по сравнению с исходной. Известно, что оксид азота ограничивает выброс симпатических медиаторов [1]. Так как введение тримиксана повышает образование оксида азота в организме, возможен вывод, что гипоамилаземия при введении тримиксана объясняется снижением тонуса симпатической и повышением тонуса парасимпатической нервной систем. Это подтверждается и снижением концентрации глюкозы в крови при введении тримиксана на 10-й день в 1,72 раза ( $p = 0,0001$ ), на 20-й — в 1,15 раза ( $p = 0,04$ ), на 30-й — в 1,11 раза ( $p = 0,02$ ).

На 10-й день введения хлофузана (1 мг/кг) активность сывороточной альфа-амилазы снизилась в 1,47 раза ( $p = 0,09$ ), т.е. интенсивнее, чем в контроле и группе крыс, получавших тримиксан. Такие результаты можно объяснить тем, что хлофузан увеличивает концентрацию нитрозотиилов (депонированная форма оксида азота) в 2,87 раза, тогда как тримиксан — только в 2,22 раза. На 20-й день эксперимента содержание альфа-амилазы восстанавливалось до исходного уровня ( $464,35 \pm 40,34$  Ед/л), а на 30-й день появлялась тенденция к ее повышению. Длительное по-

ступление в организм доноров оксида азота, инициирующих образование NO более чем в 2,5 раза, ингибирует активность NO-синтазы по механизму отрицательной обратной связи [5]. В результате возрастает тонус симпатической нервной системы, подтверждаемый увеличением концентрации глюкозы в крови с  $4,79 \pm 0,31$  ммоль/л на 10-й день исследования до  $5,39 \pm 0,6$  ммоль/л на 20-й и, как следствие, повышением активности общей альфа-амилазы.

На поступление фениксана организм отвечал тенденцией к снижению активности общей альфа-амилазы в крови в 1,21 раза на 10-й день исследования и в 1,11 раза на 30-й. Незначительность такого изменения объясняется повышением содержания нитрозотриолов только в 1,72 раза после введения в организм фениксана, тогда как после тримиксана и хлофузана — более чем в 2 раза.

В сыворотке крови интактных белых крыс активность щелочной фосфатазы составляла  $339,39 \pm 20,93$  Ед/л и не изменялась до 10-го дня эксперимента. Тенденция к его снижению появлялась на 20 и 30-й дни введения. На 10-й день введения тримиксана была прослежена тенденция к повышению активности общей щелочной фосфатазы по сравнению с исходной, сохранявшейся и на 20-й день (в 1,16 раза выше исходной). На 30-й день содержание щелочной фосфатазы уменьшилось в 1,63 раза ( $p = 0,02$ ). Оксид азота является физиологическим регулятором метаболизма кальция [5], ускоряет освобождение его из депо, чем и объясняется снижение концентрации щелочной фосфатазы — фермента остеобластов в ответ на длительное введение тримиксана в организм.

Ежедневное введение хлофузана (1 мг/кг) в организм сопровождалось тенденцией к снижению активности сывороточной щелочной фосфатазы в 1,16 раза, тогда как после тримиксана наблюдался обратный эффект. Следовательно, интенсивное образование оксида азота способствует более быстрому снижению концентрации фермента. На 30-й день эксперимента активность щелочной фосфатазы снизилась в 1,24 раза ( $p = 0,03$ ).

На длительное поступление фениксана организм отвечал снижением активности щелочной фосфатазы в 1,49 раза ( $p = 0,03$ ) на 10-й день, в 1,57 раза ( $p = 0,01$ ) на 20-й день и тенденцией к снижению на 30-й день. Отмечалась обратная зависимость между кратностью повышения концентрации нитрозотриолов в сыворотке крови после введения доноров NO и кратностью снижения

активности щелочной фосфатазы. Так, при введении фениксана количество нитрозотриолов увеличилось в 1,72 раза и сопровождалось снижением активности щелочной фосфатазы в 1,57 раза, а при введении хлофузана увеличение содержания нитрозотриолов в 2,87 раза приводило к снижению активности щелочной фосфатазы только в 1,24 раза.

У интактных белых крыс активность лактатдегидрогеназы в крови составляла  $362,20 \pm 17,24$  Ед/л. В контрольной группе животных ее активность на 10-й день эксперимента увеличилась до  $416,44 \pm 24,67$  Ед/л, после 20-го дня снизилась с возвращением к исходной к 30-му дню. Лактатдегидрогеназа является ферментом конечной реакции гликолиза, что объясняет повышение ее активности на 10-й день эксперимента при снижении активности общей альфа-амилазы в сыворотке крови.

У крыс, получавших тримиксан (1 мг/кг), на 10-й день эксперимента появилась тенденция к повышению активности лактатдегидрогеназы, сохранявшаяся таковой и на 20-й день, а в заключительный день исследований она увеличилась в 1,51 раза ( $p = 0,02$ ). После введения тримиксана, как и у крыс контрольной группы, она отрицательно коррелировала с активностью общей альфа-амилазы ( $r = -1$ ,  $p < 0,01$ ).

На введение хлофузана в течение 10 дней организм реагировал снижением активности сывороточной лактатдегидрогеназы в 1,27 раза ( $p = 0,07$ ), тогда как при введении тримиксана наблюдался обратный эффект. Это позволяет предположить, что интенсивное образование оксида азота приводит к компенсаторному снижению активности фермента. На 20 и 30-й дни эксперимента сохранялась тенденция к снижению активности лактатдегидрогеназы соответственно в 1,27 и 1,05 раза.

При поступлении фениксана в организм активность лактатдегидрогеназы повысилась в 1,23 раза ( $p = 0,008$ ) к 10-му дню исследования и в 1,26 раза ( $p = 0,006$ ) к 20-му. Следовательно, увеличение концентрации нитрозотриолов в сыворотке крови менее чем в 2 раза сопровождается повышением активности лактатдегидрогеназы, а в 2 и более раза — обратным эффектом.

У интактных крыс активность креатинфосфокиназы в крови составляла  $449,39 \pm 20,93$  Ед/л. В контрольной группе животных, получавших ежедневно дистиллированную воду внутривентрикулярно, отмечалось повышение активности изучаемого фер-

мента на 10-й день эксперимента, а затем ее снижение в 1,09 раза ( $p = 0,08$ ) к 30-му дню. Известно, что активность сывороточной креатинфосфокиназы уменьшается при снижении тонуса мышц, слабой мышечной активности. Исходя из этого можно предположить, что повышение тонуса парасимпатической нервной системы также ведет к снижению активности данного фермента в сыворотке крови.

Ежедневное поступление в организм тримиксана на 10-й день сопровождалось повышением активности креатинфосфокиназы по сравнению с исходной ( $p = 0,03$ ), а на 20 и 30-й дни — в 1,24 раза и 1,06 раза ниже исходной ( $p = 0,075$ ). К 10-му дню внутрижелудочного введения хлорфузана (1 мг/кг) активность сывороточной креатинфосфокиназы снижалась в 1,56 раза ( $p = 0,001$ ), тогда как при введении тримиксана наблюдалась противоположная реакция. Следовательно, интенсивное образование оксида азота способствовало быстрому снижению активности фермента без предварительного повышения. На 20-й день эксперимента активность креатинфосфокиназы снизилась в 1,21 раза ( $p = 0,04$ ), а на 30-й день — в 1,17 раза ( $p = 0,001$ ). На введение фениксана организм отвечал снижением активности фермента в 1,61 раза ( $p=0,001$ ) на 10-й день, в 1,21 раза ( $p = 0,01$ ) на 20-й и в 1,12 раза ( $p = 0,09$ ) на 30-й дни исследования.

Следовательно, активность креатинфосфокиназы снижается при поступлении в организм доноров оксида азота и при этом выявляется следующая зависимость: при повышении содержания в крови метаболитов оксида азота в 2 и более раза (при введении хлорфузана и фениксана) активность изучаемого фермента снижается в течение всего периода исследования, а менее чем в 2 раза — с предварительным ее повышением в первые 10 дней.

У интактных белых крыс активность АСТ в крови составляла  $100,96 \pm 6,42$  Ед/л. В контрольной группе животных, получавших ежедневно дистиллированную воду, на 20-й день отмечалось повышение активности АСТ, а к 30-му дню оно сменилось снижением до  $93,38 \pm 1,24$  Ед/л. У крыс, ежедневно получавших тримиксан, концентрация АСТ в течение эксперимента не изменялась. После ежедневного введения хлорфузана (1 мг/кг) ее активность к 10-му дню исследования снизилась в 1,56 раза ( $p = 0,001$ ), к 20-му дню повысилась в 1,31 раза ( $p = 0,03$ ) и к 30-му дню возвратилась к исходной. При поступлении

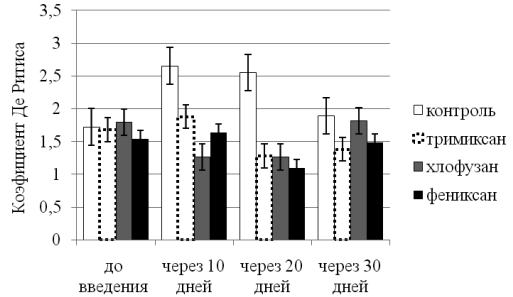


Рис. 1 Коэффициент Де Ритиса при ежедневном введении бензофуранов (1 мг/кг) белым крысам.

фениксана в организм динамика активности АСТ соответствовала таковой при введении хлорфузана: на 10-й день она снизилась в 1,24 раза ( $p = 0,09$ ), на 20-й повысилась до  $101,7 \pm 5,45$  Ед/л и на 30-й день возвратилась к исходной. Большая степень снижения активности АСТ у крыс после введения фениксана по сравнению с таковой у животных, получавших хлорфузан, объясняется более интенсивным повышением содержания метаболитов оксида азота в крови.

В сыворотке крови интактных белых крыс активность АЛТ в крови составляла  $58,45 \pm 3,05$  Ед/л. В контрольной группе животных с 10-го дня эксперимента она снизилась к 20-му дню в 1,26 раза ( $p = 0,025$ ) и сохранялась таковой к 30-му дню. У крыс, получавших тримиксан, на 10-й день эксперимента активность АЛТ по сравнению с исходной не изменялась, на 20-й — повысилась в 1,54 раза ( $p = 0,001$ ), на 30-й — снизилась в 1,28 раза ( $p=0,06$ ) по сравнению с таковой на 20-й день. Такая же картина наблюдалась и при ежедневном введении хлорфузана в организм. На 20-й день эксперимента активность АЛТ повысилась в 1,73 раза ( $p = 0,006$ ), на 30-й день возвратилась к исходной. При поступлении фениксана в организм наблюдалась следующая динамика активности АЛТ: на 10-й день снижение в 1,32 раза ( $p = 0,02$ ), на 20-й — повышение до  $91,86 \pm 7,63$  Ед/л и к 30-му дню восстановление исходных показателей.

Коэффициент Де Ритиса (рис. 1) как показатель типа метаболизма у крыс контрольной группы повысился в 1,54 раза ( $2,65 \pm 0,43$  против  $1,72 \pm 0,02$  до введения,  $p = 0,09$ ), на 20-й день — в 1,48 раза ( $p = 0,04$ ), а к 30-му — на уровень тенденции ( $1,89 \pm 0,19$  против  $1,72 \pm 0,02$  до введения). Высокий коэффициент Де Ритиса за счет снижения концентрации АЛТ в сыворотке крови на 10 и 20-й дни эксперимента свидетельствует о торможении периферических путей обмена (гликолиза, цикла Кори и т.д.) в клетке при



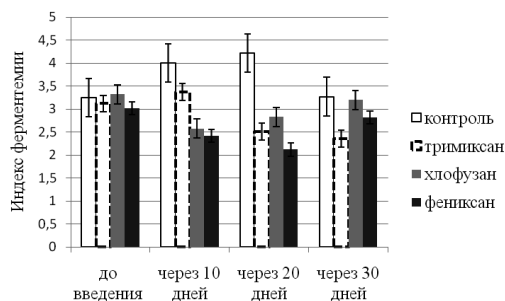


Рис. 2. Индекс ферментации при ежедневном введении бензофуросанов (1 мг/кг) белым крысам.

неизменных центральных путей обмена веществ. Этот факт является дополнительным доказательством активации процессов анаболизма и, следовательно, парасимпатической нервной системы при ежедневной фиксации животных.

У крыс, получавших тримиксан, на 10-й день эксперимента коэффициент Де Ритиса повысился в 1,2 раза на уровне тенденции, на 20-й — снизился в 1,31 раза ( $p = 0,03$ ), на 30-й — в 1,22 раза по сравнению с исходной. Введение тримиксана сопровождалось повышением активности периферических путей обмена, тогда как активность цикла трикарбоновых кислот оставалась неизменной. При ежедневном введении хлофузана в организм на 10 и 20-й дни эксперимента отмечалось снижение коэффициента Де Ритиса в 1,42 раза ( $1,26 \pm 0,07$  против  $1,79 \pm 0,2$  до введения,  $p = 0,07$ ), а на 30-й день его возвращение на исходный уровень. Повышение активности как АЛТ, так и АСТ при поступлении хлофузана в организм свидетельствует об усилении интенсивности обмена веществ в клетке как в цитоплазме, так и в митохондриях, что объясняется более сильной NO-донорской активностью хлофузана по сравнению с таковой тримиксана. При поступлении фениксана в организм на 10-й день коэффициент Де Ритиса повысился в 1,06 раза до уровня тенденции, на 20-й — снизился в 1,4 раза ( $p = 0,007$ ), а на 30-й день — вновь до уровня тенденции ( $1,49 \pm 0,13$  против  $1,54 \pm 0,03$  до введения). Следовательно, сдвиг метаболизма оксида азота в сторону образования нитратов и нитритов способствует снижению интенсивности клеточного обмена (10-й день эксперимента) с последующим компенсаторным повышением (20-й день).

Для оценки общего состояния и направленности течения обменных процессов определяли индекс ферментации (рис. 2). У крыс контрольной группы на 10-й день эксперимента он повысился в 1,23 раза на

уровне тенденции ( $4,00 \pm 0,42$  против  $3,25 \pm 0,12$  до введения), на 20-й день — в 1,3 раза ( $p = 0,1$ ), а к 30-му дню этот показатель возвратился к исходному уровню ( $3,27 \pm 0,22$ ). Повышение индекса ферментации свидетельствует об аэробном сдвиге клеточного метаболизма за счет снижения активности анаэробных механизмов.

У крыс, получавших тримиксан, на 10-й день эксперимента индекс ферментации повышался в 1,08 раза на уровне тенденции, на 20-й — снижался в 1,24 раза ( $p = 0,06$ ), а на 30-й — в 1,32 раза ( $p = 0,03$ ) по сравнению с исходным уровнем. Следовательно, введение тримиксана сопровождается анаэробным сдвигом клеточного обмена веществ. При ежедневном поступлении хлофузана в организм белых крыс этот показатель достоверно не изменялся, что свидетельствовало о смешанном типе ферментации. При поступлении фениксана в организм наблюдалась следующая динамика: на 10-й день — снижение в 1,25 раза ( $p = 0,01$ ), на 20-й — в 1,42 раза ( $p = 0,004$ ), на 30-й день — на уровень тенденции ( $2,82 \pm 0,14$  против  $3,02 \pm 0,1$  до введения).

Таким образом, при длительном поступлении в организм бензофуросанов — доноров оксида азота обмен веществ клетки сдвигается в сторону анаболизма (анаэробная ферментация), при этом NO-донорская активность соединения коррелирует с его анаболическим эффектом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Экзогенные доноры оксида азота (химический аспект) // Изв. АН. Сер. хим. — 2002. — № 8. — С. 1268 — 1311.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М., 2001. — 88 с.
3. Каримова Р.Г. Содержание оксида азота и нитрозилов в крови крыс под влиянием замещенного бензодифуразана // Вестн. Урал. мед. акад. — 2009. — № 2 (25). — С. 231.
4. Каримова Р.Г., Гарипов Т.В. Нитроксидагическая система: влияние препаратов фуросанового ряда // Ветеринарная медицина домашних животных / Сб. статей. — Казань, 2009. — С. 85 — 88.
5. Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Капилович Л.В., Медведев М.А. Роль оксида азота в регуляции электрической и сократительной активности гладких мышц // Бюлл. сиб. мед. — 2004. — № 1. — С. 12 — 20.
6. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Журн. АМН Украины. — 2004. — Т.10. — №2. — С. 339 — 351.
7. Diego M.A., Field T., Hernandez-Reif M. Vagal activity, gastric motility, and weight gain in massaged preterm neonates // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 147. — P. 50 — 55.
8. Ferioli R., Folco G.C. et al. A new class of furoxan derivatives as NO donors: mechanism of action and biological activity // Brit. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 114. — P. 816 — 820.