

Р. М. Рябушко, М. М. Рябушко, В. О. Костенко

Вплив водорозчинної форми кверцетину на метаболізм оксиду азоту в серці щурів після хірургічної травми на тлі експериментального посттравматичного стресового розладу

Полтавський державний медичний університет,
м. Полтава

Ключові слова: кверцетин, транскрипційні фактори, посттравматичний стресовий розлад, оксид азоту, нітрозативний стрес, серце

Стрімке зростання кількості випадків посттравматичного стресового розладу (ПТСР) в Україні, зокрема серед учасників бойових дій, жертв насильства та катастроф, робить дослідження впливу цього стану на здоров'я надзвичайно актуальним [1]. Останні дослідження свідчать, що ПТСР не лише впливає на психоемоційний стан пацієнтів, але й спричиняє значні патологічні зміни в організмі, особливо внаслідок впливу на серцево-судинну систему. Пацієнти з ПТСР мають значно вищий ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та інших серцево-судинних порушень порівняно з загальною популяцією [2].

Виявлено, що хронічний стрес при ПТСР стимулює підвищення в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини-альфа, також гострофазовий С-реактивний протеїн [3, 4], що відіграють центральну роль у розвитку системної запальної відповіді (СЗВ) [5]. Підтверджено зв'язок між підвищеним рівнем запальних маркерів і серцево-су-

динними ризиками в пацієнтів із ПТСР [6, 7].

Нещодавно показано, особи з ПТСР мають високі показники СЗВ, що вважається важливим чинником ендотеліальної дисфункції [8]. У разі розвитку ПТСР хронічне запалення та оксидативний стрес ушкоджують ендотеліальні клітини, наслідком чого є зниження продукції оксиду азоту (NO) і порушення балансу між вазодилататорними та вазоконстрикторними механізмами [9]. Цей дисбаланс є основою розвитку ендотеліальної дисфункції, яка вважається раннім маркером серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, атеросклероз та ішемічна хвороба серця [10].

Експериментальне відтворення як ПТСР, так і хірургічної травми (лапаротомії, ентеротомії) супроводжується гіперактивацією в серці щурів індукцибельної ізоформи NO-синтази (iNOS) [11].

Це призводить до суттєвих патологічних змін, розвиток яких пов'язують з утворенням такого потужного окиснювача, як пероксинітрит, руйнуванням ендотеліальних клітин, прогресуванням хронічного запалення низької інтенсивності, порушенням скорочень серцевого м'яза й індукцією апоптозу його клітин [12, 13].

Важливим напрямом сучасних досліджень є вивчення впливу кверцетину як модулятора ядерного фактору капа В (NF-κB) та ядерного чинника еритроїдного 2-спорідненого фактору 2 (Nrf2), які відіграють ключову роль у патогенезі СЗВ [5].

Однак, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених антиоксидантним і протизапальним властивостям цього препарату, його вплив на метаболізм оксиду азоту (NO) за умов хірургічної травми та ПТСП залишається недостатньо вивченим. Більшість наукових праць зосереджувалися на загальних механізмах дії кверцетину, водночас комплексний вплив стресових чинників, таких як хірургічне втручання та тривалий психоемоційний стрес, не був належним чином врахований.

Мета дослідження – з'ясувати вплив кверцетину на метаболізм оксиду азоту в серці щурів після хірургічної травми на тлі експериментального ПТСП.

Матеріали та методи. У дослідженні використано 21 білого щура-самця лінії Вістар масою 210–230 г, розподілених на 3 групи: 1 група – інтактні тварини (контроль I); щурам інших груп після виконання лапаротомії та відтворення одноразового тривалого стресу (ОТС) як експериментальної моделі ПТСП протягом 7 діб щоденно внутрішньошлунково (в/ш) через зонд вводили 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду («плацебо», контроль II) або кверцетин (в/ш) у вигляді водорозчинного комплексу з полівінілпіролідом (препарат «Корвітин», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у денній дозі 100 мг/кг [14].

Для моделювання ОТС щурів іммобілізували на металевій пластині протягом 2 год із фіксацією кінцівок хірургічним скотчем, після чого піддавали примусовому плаванню у плекси-

гласовому циліндрі, наповненому водою з температурою 24 °С, а потім піддавали впливу парів севофлурану (препарат «Севоран», AbbVie S.r.l., Італія) до втрати свідомості. Після цього щурів поміщали по дві тварини в клітки та залишали в спокої на 7 діб [15]. Згідно з джерелами літератури, ОТС призводить до поведінкових і функціональних змін, подібних до порушень при ПТСП [16, 17].

Лапаротомію виконували за стандартною методикою [18] під внутрішньоочеревинним наркозом тіопенталом натрію (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у дозі 50 мг/кг. Після антисептичної обробки шкіри робили розріз довжиною 1 см у нижній частині живота, розсікали м'язи, фасції та очеревину, виводили петлю тонкої кишки, яку масажували протягом 10 с, після чого кишку повертали в черевну порожнину, а рану зашивали пошарово полігліколідною ниткою з атравматичною голкою. Евтаназію щурів проводили через 7 діб після лапаротомії під тіопенталовим наркозом.

Усі експериментальні дослідження проводили згідно з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.).

Загальну (NOS) та конститутивну (сNOS) NO-синтазу активність у гомогенаті серця визначали з використанням спектрофотометра Ulab 101 (Китай) [19]. Активність іNOS обчислювали як різницю між загальною активністю NOS та активністю сNOS. Концентрацію пероксинітриду визначали за вмістом пероксинітридів лужних і лужно-земельних металів у гомогенаті серця [19].

Отримані результати були статистично опрацьовані за допомогою пакета програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019.

Для перевірки нормальності дисперсій використовувався тест Шапіро-Уїлка. Оскільки всі вибірки відповідали нормальному розподілу, то було застосовано параметричний метод дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. Для запобігання виникненню феномену множинних порівнянь використовували поправку Дана-Шідака. Різниця між показниками вважалася статистично значущою в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Моделювання хірургічної травми за умов ОТС призводило до достовірного підвищення загальної та індукованої активності NOS у гомогенаті серця на 110 % і 136 % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з результатами контролю I (таблиця). Активність cNOS, навпаки, достовірно знижувалася на 55,1 %

($p < 0,01$), тоді як концентрація пероксинітриду, що утворюється внаслідок реакції супероксидного аніон-радикала з NO, збільшувалася в гомогенаті серця на 71,0 % ($p < 0,001$).

Підвищення активності iNOS є типовою реакцією в механізмах кардіометаболічних порушень, що супроводжуються нітрозативним стресом, і сприяє надмірному утворенню NO, що вже було підтверджено сучасними дослідженнями [20]. Водночас зниження активності cNOS може бути зумовлене дефіцитом основних субстратів, таких як L-аргінін і тетрагідробіоптерин, що викликає порушення супряження cNOS і переходу цього ізоферменту на продукцію супероксидного аніон-радикала замість NO, що спостерігали за подібних експериментальних умов раніше [11]. Несупряжений стан cNOS також сприяє оксидативному стресу, оскільки

Таблиця

Показники системи оксиду азоту в гомогенаті серця щурів при моделюванні хірургічної травми за умов одноразового тривалого стресу та впливу кверцетину на ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини (контроль I)	Виконання лапаротомії після відтворення одноразового тривалого стресу	
		введення «плацебо» (контроль II)	введення кверцетину
Загальна активність NOS, мкмоль $\text{NO}_2^- / \text{г} \cdot \text{хв}$	$3,53 \pm 0,21$	$7,42 \pm 0,28^*$	$5,06 \pm 0,29^*, **$
Активність cNOS, мкмоль $\text{NO}_2^- / \text{г} \cdot \text{хв}$	$0,49 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,07^*$	$0,32 \pm 0,02^*$
Активність iNOS, мкмоль $\text{NO}_2^- / \text{г} \cdot \text{хв}$	$3,04 \pm 0,18$	$7,20 \pm 0,27^*$	$4,74 \pm 0,29^*, **$
Вміст пероксинітриду, мкмоль/г	$1,38 \pm 0,04$	$2,36 \pm 0,02^*$	$1,84 \pm 0,04^*, **$

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно зі значеннями контролю I, ** $p < 0,05$ порівняно зі значеннями контролю II.

ки надлишковий супероксид взаємодіє з NO, утворюючи пероксинітрит, що призводить до пошкодження тканин. Збільшення концентрації пероксинітриту в гомогенаті серця підтверджує ймовірність цих подій. Подібне накопичення активних форм азоту характерне для патологічних станів, що супроводжуються нітрозативним стресом і СЗВ, і воно було зафіксовано в останніх дослідженнях, які вивчали серцево-судинні захворювання та посттравматичні процеси [11, 20].

Одержані результати виявили значні зміни в функціонуванні системи NO під впливом кверцетину за умов хірургічної травми й експериментальної моделі ПТСП. Так, застосування цього препарату зменшувало загальну активність NOS на 31,8 % ($p < 0,01$) порівняно зі значенням 2 групи, хоча активність NOS залишалася підвищеною щодо контролю I на 43,3 % ($p < 0,01$). Це свідчить про помітний гальмівний ефект цієї сполуки. Водночас кверцетин суттєво не впливав на активність cNOS у гомогенаті серця.

Застосування цього біофлавоноїду спричиняло вірогідне зниження активності iNOS на 34,2 % ($p < 0,001$) порівняно з результатами 2 групи. Водночас уміст пероксинітриту зменшувався на 22,0 % ($p < 0,001$) щодо значень 2 групи.

Одержані результати показали значні зміни у функціонуванні системи NO під впливом кверцетину за умов хірургічної травми на тлі експериментального ПТСП. Модуляція сигнальних шляхів, що асоційовані з NF-κB і Nrf2, є важливою стратегією патогенетичної терапії СЗВ, оскільки вони відіграють ключову роль у регуляції оксидативно-нітрозативного стресу, який є критичним чинником у механізмах розвитку травматичного процесу та ПТСП [5].

Зменшення загальної й індукованої активності NOS при застосуванні кверцетину узгоджується з даними попередніх досліджень, які показують, що блокування NF-κB може обмежувати нітрозативний стрес [21]. Специфічний інгібітор активації NF-κB амоній піролідиндитіокарбамат пригнічує шлях NF-κB, який є важливим регулятором транскрипції iNOS, що знижує синтез цього ферменту та, відповідно, продукцію NO [22].

Індуктори Nrf2-сигналізації також спричиняють зниження активності iNOS. Наприклад, сульфорафан активує шлях Nrf2, який не тільки знижує активацію NF-κB, але й посилює антиоксидантні механізми захисту клітин [23]. Тобто, модуляція NF-κB і Nrf2 може вважатися ефективним підходом до зниження ознак нітрозативного стресу.

Проте кверцетин не виявив значного впливу на активність cNOS, що узгоджується з його основним ефектом на iNOS через NF-κB- і Nrf2-залежні механізми [24, 25]. Зменшення концентрації пероксинітриту в гомогенаті серця при застосуванні кверцетину за умов експерименту вказує на те, що інгібування ним iNOS зменшує утворення NO, а отже й ймовірність його взаємодії з супероксидним аніон-радикалом для утворення пероксинітриту. Подібні висновки були підтверджені в сучасних дослідженнях, які демонструють, що зниження вмісту пероксинітриту може обмежувати наслідки нітрозативного стресу та ризик серцево-судинних ускладнень [26].

Отже, отримані результати демонструють позитивний вплив кверцетину на систему NO та нітрозативний стрес, що відкриває можливості для подальшого дослідження його потенційного терапевтичного застосування при хірургічних травмах та ПТСП.

Висновки

1. Застосування водорозчинної форми кверцетину спричиняє значні зміни в функціонуванні системи оксиду азоту в серці щурів за умов відтворення хірургічної травми на тлі експериментального ПТСР. Цей біофлавоноїд ефективно знижує активність індукцибельної ізоформи NO-синтази та вміст пероксинітриду в гомогенаті серця, що свідчить про здатність кверцетину обмежувати нітрозативний стрес.
2. Кверцетин має кардіопротективний потенціал для застосування в терапії станів, які пов'язані з системною запальною відповіддю та нітрозативним стресом, зокрема в разі хірургічних травм на тлі ПТСР.

1. The association between negative war-related beliefs and probable PTSD and complex PTSD among Ukrainians during the 2022 Russian invasion. M. Ben-Ezra, S. Mor-Ben-Ishai, Y. Hamama-Raz et al. *Psychiatry Res.* 2024. V. 339. Art. 116051. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116051>.
2. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular diseases: a cohort study of men and women involved in cleaning the debris of the World trade center complex. M. Remch, Z. Laskaris, J. Flory et al. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2018. V.11 (7). Art. e004572. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004572>.
3. C-reactive protein: marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. S. F. Friend, R. Nachnani, S. B. Powell, V. B. Risbrough. *Eur. J. Neurosci.* 2022. V. 55 (9–10). P. 2297–2310. <https://doi.org/10.1111/ejn.15031>.
4. Association of pro-inflammatory cytokines with trauma and post-traumatic stress disorder visiting a tertiary care hospital in Kathmandu. R. Koirala, H. C. D. Aass, E. G. I. Sjøgaard et al. *PLoS One.* 2023. V. 18 (2). Art. e0281125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281125>.
5. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. V. Kostenko, O. Akimov, O. Gutnik et al. *Heliyon.* 2023. V. 9 (5). Art. e15551. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15551>.
6. Edmondson D., von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry.* 2017. V. 4 (4). P. 320–329. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30377-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30377-7).
7. Association of systemic inflammation with posttraumatic stress disorder after a myocardial infarction. P. T. Buto, A. Shah, B. D. Pearce et al. *Brain Behav. Immun. Health.* 2023. V. 30. Art. 100629. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100629>.
8. Cross-sectional and longitudinal associations of chronic posttraumatic stress disorder with inflammatory and endothelial function markers in women. J. A. Sumner, Q. Chen, A. L. Roberts et al. *Biol. Psychiatry.* 2017. V. 82 (12). P. 875–884. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.020>.
9. Posttraumatic stress disorder is associated with worse endothelial function among veterans. S. M. Grenon, C. D. Owens, H. Alley et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. V. 5 (3). P. e003010. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003010>.
10. Allbritton-King J. D., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction in cardiac disease: driver or consequence? *Front. Cell Dev. Biol.* 2023. V. 11. Art. 1278166. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1278166>.
11. Riabushko R. M., Boyarska Z. O., Kostenko V. O. Laparotomy enhances the production of reactive nitrogen species in the heart of rats exposed to a single prolonged stress. *Проблеми екології та медицини.* 2023. Т. 27 (5–6). С. 26–30. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.04>.
12. Ahmad R. Peroxynitrite induced cytotoxicity and detection in cardiovascular, neurodegenerative and inflammatory disorders. *Int. J. Health Sci (Qassim).* 2022. V. 16 (6). P. 1–2.
13. Dysfunctional and dysregulated nitric oxide synthases in cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic potential. R. Roy, J. Wilcox, A. J. Webb, K. O'Gallagher. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (20). Art. 15200. <https://doi.org/10.3390/ijms242015200>.
14. Френкель Ю. Д., Черно В. С., Костенко В. О. Дія мелатоніну та кверцетину на запалення та метаболізм за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. *Фізіол. журн.* 2024. Т. 70 (1). С. 43–51. <https://doi.org/10.15407/fz70.01.043>.
15. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. L. I. Serova, A. Tillinger, L. G. Alaluf et al. *Neuroscience.* 2013. V. 236. P. 298–312. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.040>.

16. Souza R. R., Noble L. J., McIntyre C. K. Using the single prolonged stress model to examine the pathophysiology of PTSD. *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. Art. 615. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00615>.
17. Single prolonged stress as a prospective model for posttraumatic stress disorder in females. R. J. Nahvi, C. Nwokafor, L. I. Serova, E. L. Sabban. *Front. Behav. Neurosci.* 2019. V. 13. Art. 17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00017>.
18. Таран О. В., Соловійова Н. В., Костенко В. О. Вплив лапаротомії та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді на метаболічні розлади в організмі щурів. *Фізіол. журн.* 2022. Т. 68 (3). С. 35–43. <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/fz68.03.035>.
19. Акімов О. Є., Костенко В. О. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження: навчально-методичний посібник. Львів : Магнолія, 2021. 152 с.
20. Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders. I. Pérez-Torres, L. Manzano-Pech, M. E. Rubio-Ruiz et al. *Molecules.* 2020. V. 25 (11). Art. 2555. <https://doi.org/10.3390/molecules25112555>.
21. Рябушко Р. М., Рябушко М. М., Костенко В. О. Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023. Т. 17 (6). С. 412–419. <https://doi.org/10.33250/17.06.412>.
22. Oeckinghaus A., Hayden M. S., Ghosh S. Crosstalk in NF-κB signaling pathways. *Nat. Immunol.* 2011. V. 12 (8). P. 695–708. <https://doi.org/10.1038/ni.2065>.
23. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. S. M. Ahmed, L. Luo, A. Namani et al. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. V. 1863 (2). P. 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005>.
24. Quercetin attenuates nuclear factor-κB activation and nitric oxide production in interleukin-1β-activated rat hepatocytes. S. Martínez-Flórez, B. Gutiérrez-Fernández, S. Sánchez-Campos et al. *J. Nutr.* 2005. V. 135 (6). P. 1359–1365. <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1359>.
25. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. S. Saha, B. Buttari, E. Panieri et al. *Molecules.* 2020. V. 25 (22). P. 5474. <https://doi.org/10.3390/molecules25225474>.
26. Bala A. Regulatory role of peroxynitrite in advanced glycation end products mediated diabetic cardiovascular complications. *World J. Diabetes.* 2024. V. 15 (3). P. 572–574. <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i3.572>.

Р. М. Рябушко, М. М. Рябушко, В. О. Костенко

Вплив водорозчинної форми кверцетину на метаболізм оксиду азоту в серці щурів після хірургічної травми на тлі експериментального посттравматичного стресового розладу

Сигнальні шляхи NF-κB та Nrf2 відіграють ключову роль у регуляції системної запальної відповіді та оксидативно-нітрозативного стресу в серці ссавців. Модулятором цих транскрипційних факторів є кверцетин, але його вплив на метаболізм оксиду азоту (NO) за умов хірургічної травми та посттравматичного стресового розладу (ПТСР) досі залишається недостатньо вивченим.

Мета дослідження – з'ясувати вплив кверцетину на метаболізм оксиду азоту в серці щурів після хірургічної травми на тлі експериментального ПТСР.

У дослідженні використано 21 білого щура-самця лінії Вістар масою 210–230 г, яких було розподілено на 3 групи: 1 група – інтактні тварини (контроль I); щурам інших груп після виконання лапаротомії та відтворення одноразового тривалого стресу протягом 7 діб щоденно внутрішньошлунково (в/ш) через зонд вводили 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду («плацебо», контроль II) або кверцетин (в/ш) у вигляді водорозчинного комплексу з полівінілпіролідом (препарат «Корвітин», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у денній дозі 100 мг/кг.

Виявлено, що введення кверцетину за умов експерименту зменшувало загальну активність NOS на 31,8 % ($p < 0,01$) порівняно з контролем II. Застосування препарату спричиняло вірогідне зниження активності iNOS на 34,2 % ($p < 0,001$) щодо контролю II. Водночас вміст пероксинітриду зменшувався на 22,0 % ($p < 0,001$).

Зроблено висновок, що водорозчинна форма кверцетину має кардіопротективний потенціал для застосування в терапії станів, які пов'язані з системною запальною відповіддю та нітрозативним стресом, зокрема при хірургічних травмах на тлі ПТСР.

Ключові слова: кверцетин, транскрипційні фактори, посттравматичний стресовий розлад, оксид азоту, нітрозативний стрес, серце

R. M. Ryabushko, M. M. Ryabushko, V. O. Kostenko
Effect of water-soluble quercetin on nitric oxide metabolism in the rat heart following surgical trauma under the exposure to experimental post-traumatic stress disorder

The NF- κ B and Nrf2 signaling pathways play a key role in regulating of the systemic inflammatory response and oxidative-nitrosative stress in the mammalian heart. Quercetin acts as a modulator of these transcription factors; however its effect on nitric oxide (NO) metabolism under conditions of surgical trauma and post-traumatic stress disorder (PTSD) remains poorly understood.

The purpose of this study is to investigate the effect of quercetin on nitric oxide metabolism in the hearts of rats following surgical trauma under the exposure to experimental post-traumatic stress disorder.

The study involved 21 male Wistar rats weighing 210–230 g, which were divided into three groups: group 1 consisted of intact animals (Control I); rats in the other groups underwent laparotomy and were subjected to a single prolonged stress for 7 days. These rats were then administrated (intragastric) daily with either 1 ml of isotonic sodium chloride solution («placebo», Control II) or quercetin in the form of a water-soluble complex with polyvinylpyrrolidone (Corvitin, Borshchagivsky Chemical Plant, Ukraine) at a daily dose of 100 mg/kg.

The study has revealed that quercetin administration under the experimental conditions reduced total NOS activity by 31.8% ($p < 0.01$) compared to Control II. The use of quercetin also led to a significant decrease in iNOS activity by 34.2% ($p < 0.001$) compared to Control II. At the same time, peroxyinitrite levels decreased by 22.0% ($p < 0.001$).

We can conclude that the water-soluble form of quercetin shows cardioprotective potential for use in treating conditions associated with systemic inflammatory response and nitrosative stress, particularly in cases of surgical trauma combined with post-traumatic stress disorder.

Key words: quercetin, transcription factors, post-traumatic stress disorder, nitric oxide, nitrosative stress, heart

Надійшла: 30 вересня 2024 р.

Прийнята до друку: 27 листопада 2024 р.

Контактна особа: Костенко Віталій Олександрович, доктор медичних наук, професор, Полтавський державний медичний університет, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011. Тел.: + 38 0 532 56 08 81. Електронна пошта: v.kostenko@pdmu.edu.ua