

УДК 616.216.1-018.73-001-002:547.172.6-031

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.98>

<https://elibrary.ru/QPVVKD>



Коррекция нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте

Ирина Евгеньевна Берест

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия

i_berest@mail.ru

Аннотация

Введение. Метаболиты оксида азота играют важную роль в пролонгации воспалительной реакции, нарушениях регенерации эпителия при заболеваниях верхних дыхательных путей. Одним из перспективных подходов к регуляции биоактивности оксида азота является применение антиоксидантов.

Цель исследования — оценить эффективность применения антиоксидантной терапии для коррекции нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте.

Материалы и методы. Проведено доклиническое рандомизированное экспериментальное исследование на 160 крысах-самцах, распределенных на 4 группы. Контрольную группу ($n = 40$) составили интактные животные. Животным экспериментальной группы 1 ($n = 40$) после травмы не проводилось лечение, в группе 2 ($n = 40$) назначалось противовоспалительное лечение. Группу 3 составили лабораторные крысы ($n = 40$), которым дополнительно в полость носа вводили препарат с антиоксидантными свойствами — 15% раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты. На 2, 5, 10 и 14 сутки наблюдения в крови животных определяли концентрацию нитратов и нитритов, С-реактивного белка.

Результаты. В группе 3 после повышения на 2 день после травмы уровня метаболитов оксида азота на 5 сутки отмечалось значительное ($p \leq 0,05$) его снижение в сравнении с другими группами, а к 10 суткам — нормализация показателя. Повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови коррелировало с концентрацией метаболитов оксида азота.

Обсуждение. Оптимальный терапевтический эффект при приеме антиоксидантов развивается при назначении в первые часы после травмы. Однако длительность приема не должна превышать 4–5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов оксида азота и ухудшения регенерации слизистой оболочки.

Заключение. Оценка показателей метаболитов оксида азота в крови в разные сроки после травмы является важным маркером активности воспаления. Применение антиоксидантов способствует снижению концентрации активных радикалов азота.

Ключевые слова: нитрозативный стресс, оксид азота, воспаление, слизистая оболочка, антиоксидант

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки (протокол № 3 от 9 июня 2021 г.).

Для цитирования: Берест И. Е. Коррекция нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 98–105. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.98>. EDN: <https://elibrary.ru/QPVVKD>.

Correction of Nitrosative Stress During Reparative Regeneration of the Nasal Cavity Mucosa in an Experimental

Irina Ye. Berest

St. Luke's Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

i_berest@mail.ru

Abstract

Introduction. Nitric oxide metabolites play an important role in prolongation of the inflammatory reaction, disorders of epithelial regeneration in diseases of the upper respiratory tract. One of the promising approaches to regulating the bioactivity of nitric oxide is the use of antioxidants.

The objective of the study is to evaluate the effectiveness of antioxidant therapy for the correction of nitrosative stress during reparative regeneration of the nasal mucosa in an experiment.

Methods. A preclinical randomized experimental study is conducted on 160 rats, divided into 4 groups. The control group ($n = 40$) consists of intact animals. Animals in experimental group 1 ($n = 40$) do not receive treatment after injury; in group 2 ($n = 40$) anti-inflammatory treatment is prescribed. The third group consists of laboratory rats ($n = 40$), which are additionally injected into the nasal cavity with an antioxidant — a 15% solution of 1,1-dimethyl-3-oxobutylphosphonic acid dimethyl ester. On days 2, 5, 10, and 14 of observation, the concentration of nitrates and nitrites and C-reactive protein in the blood of animals are determined.

Results. In group 3, after an increase in the level of nitric oxide metabolites on day 2 after injury on day 5, a significant ($p < 0.05$) decrease was noted in comparison with other groups, and by day 10— normalization of the indicator. An increase in the level of C-reactive protein in blood serum correlated with the concentration of nitric oxide metabolites.

Discussion. The optimal therapeutic effect when taking antioxidants develops when administered in the first hours after injury to reduce the excessive formation of reactive nitrogen radicals. However, the duration of administration should not exceed 4–5 days to avoid a significant decrease in the level of nitric oxide metabolites and deterioration of mucosal regeneration.

Conclusions. Assessment of nitric oxide metabolites in the blood at different times after injury is an important marker of inflammatory activity. The use of antioxidants helps to reduce the concentration of active nitrogen radicals.

Keywords: nitrosative stress, nitric oxide, inflammation, mucous membrane, antioxidant

Conflicts of interest. The author declares the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. Compliance with all ethical requirements of the experimental work carried out is confirmed by the conclusion of the bioethics Commission of the St. Luke's Lugansk State Medical University (protocol No. 3 dated 9 June 2021).

For citation: Berest IYe. Correction of nitrosative stress during reparative regeneration of the nasal cavity mucosa in an experimental. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):98–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.98>. EDN: <https://elibrary.ru/QPVVKD>.

© Берест И. Е., 2024

© Berest I. Ye., 2024

Введение

Нитрозативный стресс — это процесс, характеризующийся изменением клеточного гомеостаза, развитием комплекса патологических процессов и ответных реакций вследствие увеличения концентрации оксида азота (NO) и его активных форм, которые обладают цитотоксическим действием [1]. Результаты последних исследований свидетельствуют о важной роли NO в пролонгации воспалительной реакции, нарушениях регенерации клеток при заболеваниях верхних дыхательных путей. В зависимости от концентрации NO может проявлять повреждающее или защитное влияние на функционирование клеток [2–7]. Повреждающее действие NO осуществляется его высокими концентрациями, связанными с активностью индуцибельной NO-синтазы (*англ.* Inducible Nitric Oxide Synthase, i-NOS). В то же время резкое снижение продуктов NO приводит к ослаблению NO-зависимых процессов, ухудшению кровоснабжения и процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток и их адаптационных свойств, а также затяжному течению воспалительного процесса [8–10]. Регуляторное и защитное действие NO обеспечивается за счет его стабильных концентраций, образующихся под влиянием конститутивной NO-синтазы (*англ.* Constitutive Nitric Oxide Synthase, cNOS). Активные радикалы азота увеличивают продукцию муцина и эпителиальной слизи, влияют на движения ресничек реснитчатого эпителия, регулируют программируемую гибель и пролиферацию клеток, индуцируют активность апикальных анионных и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов, способствуя механической элиминации инфекционных агентов [11–14].

В литературе приводятся доказательства важной роли повышенного содержания назального NO в патогенезе хронических ринитов и синуситов, травм околоносовых пазух носа, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких [3, 9, 12–17]. Одним из перспективных подходов к сохранению биоактивности NO является применение антиоксидантов, способствующих снижению концентрации активных радикалов азота [18–20].

С учетом столь значительного вклада NO в патогенез воспаления исследование концентрации его метаболитов при воспалительной реакции слизистой оболочки (СО) после травмы полости носа представляется актуальным для понимания патогенетических механизмов воздействия NO на регенерацию эпителия для оценки эффективности антиоксидантной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность применения антиоксидантной терапии для коррекции нитрозативного стресса при репаративной регенерации слизистой оболочки полости носа в эксперименте.

Материалы и методы

Проведено доклиническое рандомизированное экспериментальное исследование на 160 половозрелых белых крысах-самцах массой 250–300 г. Настоящая работа является продолжением предыдущих исследований [21, 22].

Критерии включения: на момент включения в исследование животные в группах были сопоставимыми по возрасту, полу, массе тела, отсутствию видимой патологии развития и признаков заболеваний.

Критерии невключения: в эксперимент не включались животные, вес которых отличался более чем на 50 г, возраст менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также не включались особи женского пола.

Критерии исключения: развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений нижних дыхательных путей после травмы носа [21].

Все животные рандомизированы в четыре группы (рис. 1). Контрольную группу ($n = 40$) составили интактные животные. Остальным под наркозом моделировали экспериментальный ринит путем нанесения механической травмы СО [22]. Животным группы 1 ($n = 40$) после травмы не проводилось лечение. Животным группы 2 ($n = 40$) назначалось лечение по схеме: амоксициллин внутривенно в суточной дозе 20 мг/кг массы тела животных ежедневно 2 раза в день в течение 5 дней; раствор комбинированного препарата растительного происхождения секретолитического действия «Синупрет» (Bionogica, Германия) внутривенно 3 раза в день в дозе 0,4 мл в сутки в течение 10 дней; орошение носовой полости изотоническим раствором морской соли по 2–3 капли в каждую ноздрю 3 раза в день в течение 14 дней; закладывание в нос 0,5 % гидрокортизоновой мази 1 раз в день в течение 10 дней. Группу 3 составили лабораторные крысы ($n = 40$), которым помимо вышеуказанного лечения вместо мази местно в полость носа вводили препарат с антиоксидантными свойствами — 15 % раствор диметилевого эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты («Димефосфон», ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) по 2 капли 3 раза в день в течение 7 дней [21].

В течение всего периода исследования животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует принципам надлежащей лабораторной практики¹. Содержание и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии со следующими нормативными документами: ГОСТ 33215–2014²; директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных³; Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986)⁴.

¹ ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М. : Стандартинформ, 2015. IV, 12 с. URL: <https://clck.ru/3A3Vti> (дата обращения: 19.12.2023).

² ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. М. : Стандартинформ, 2016. VI, 13 с. URL: <https://clck.ru/3A3Fyh> (дата обращения: 19.12.2023).

³ On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes: Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. URL: <https://clck.ru/3A3Gbh> (date of access: 19.12.2023).

⁴ European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123). Strasbourg, 1986. URL: <https://clck.ru/3A3Gui> (date of access: 19.12.2023).

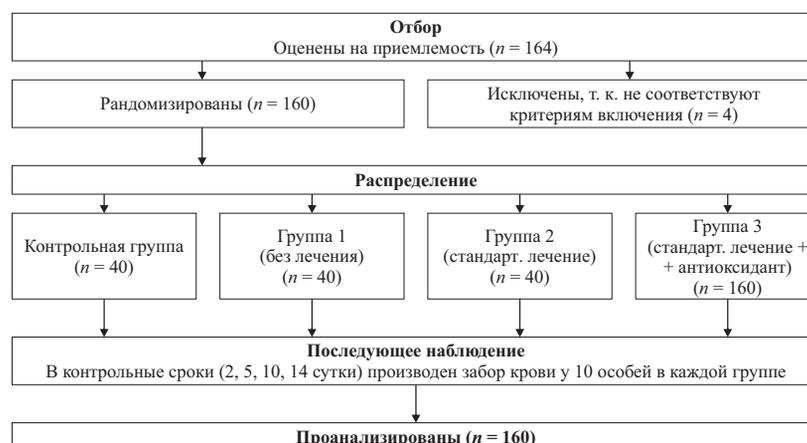


Рис. 1. Дизайн исследования

Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки (протокол № 3 от 9 июня 2021 г.).

Определяли суммарную концентрацию стабильных метаболитов NO — нитратов и нитритов в сыворотке крови, — для чего содержащиеся в ней нитрат-анионы восстанавливали с помощью сухого восстановителя (цинковая пыль и сернокислый марганец) до нитритов и определяли последние реакцией диазотирования с добавлением реактива Грисса на фотометре Robert Riele 5010 V5+ (Германия). Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии. Забор крови у крыс осуществляли из периферических вен хвоста.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0.360.0 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза нормальности распределения в выборках проверялась с помощью критерия *W*-Шапиро — Уилка. Описание количественных данных отличного от нормального распределения проводили с помощью медианы (англ. Median, Me), интерквартильного размаха [Q_1 ; Q_3], min–max. Различия между количественными параметрами независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, между зависимыми группами — критерия Уилкоксона. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Анализ корреляционных связей проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена для количественных значений. Значения коэффициента корреляции r оценивали по следующей классификации (условной) силы корреляции: $r \leq 0,25$ — слабая корреляция; $0,25 < r < 0,75$ — умеренная корреляция; $r \geq 0,75$ — сильная корреляция.

Результаты

При анализе результатов показателей метаболитов NO в сыворотке крови установлено, что на 2 день после травмы статистически достоверно ($p \leq 0,05$) отмечалось повышение уровня метаболитов NO во всех экспериментальных группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений концентрации метаболитов оксида азота в крови крыс, мкМ (Me [Q_1 ; Q_3], min–max)

Группа	2 сутки (n = 10)	5 сутки (n = 10)	10 сутки (n = 10)	14 сутки (n = 10)
Контрольная (n = 40)	46,2 [37,6; 54,2], 32,3–70,6	42,0 [35,9; 44,7], 32,3–48,6	41,6 [37,6; 48,6], 31,2–53,3	44,1 [37,6; 48,0], 35,5–52,1
1 (n = 40)	52,3 [48,7; 58,2] ^{а, в} , 48,1–67,2	71,2 [68,9; 85,2] ^{а, в, г} , 54,9–110,6	63,4 [55,5; 75,7] ^{а, в} , 43,2–99,0	45,3 [41,5; 53,1] ^а , 34,3–66,2
2 (n = 40)	54,5 [48,7; 58,2] ^{а, в} , 45,7–69,0	48,6 [47,2; 59,9] ^{а, в, г, з} , 44,3–67,2	56,1 [42,9; 63,2] ^{а, в} , 41,4–156,3	43,5 [41,2; 47,2] ^а , 32,8–55,9
3 (n = 40)	54,0 [49,2; 59,3] ^{а, в} , 47,2–67,5	27,7 [23,0; 28,2] ^{а, в, з, д} , 21,9–34,4	39,9 [28,6; 44,5] ^{а, в, з, д} , 27,8–58,6	43,1 [37,9; 48,8], 34,7–61,3

Примечание. Статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия: ^а между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; ^в исследуемой группой и группой контроля; ^г исследуемой группой и экспериментальной группой 1; ^д исследуемой группой и экспериментальной группой 2.

На 5 день после травмы только в группе 1 отмечалось статистически достоверное повышение уровня метаболитов NO в сравнении со 2 сутками ($p = 0,01$), что было достоверно ($p = 0,0005$) выше, чем в группе 2, где животные получали противовоспалительное лечение. В группе 3, где в схему лечения входил антиоксидант, отмечалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение уровня метаболитов NO — ниже значений в других группах, в т. ч. контрольной. Длительная низкая концентрация метаболитов NO может приводить к ухудшению кровоснабжения, процессов регенерации, подавлению активности иммунных клеток, затяжному течению воспалительного процесса [8]. В связи с этим исследование содержания метаболитов NO в этой группе на дальнейших сроках представляло особый интерес.

На 10 сутки в группах 1 и 2 сохранялся статистически достоверный ($p \leq 0,05$) повышенный уровень метаболитов NO в сравнении с контрольной группой. В группе 3 этот показатель достоверно ($p \leq 0,05$) повысился в сравнении с 5 сутками и статистически значимо уже на этом сроке не отличался от контрольных значений ($p > 0,05$).

На 14 сутки в группах 1, 2 отмечалось статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации метаболитов NO в сравнении с 10 сутками, полученные значения не имели статистически значимых отличий между экспериментальными группами и группой контроля ($p > 0,05$).

При анализе уровня СРБ в сыворотке крови крыс выявлено, что на 2 сутки после травмы во всех группах отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение уровня СРБ (рис. 2).

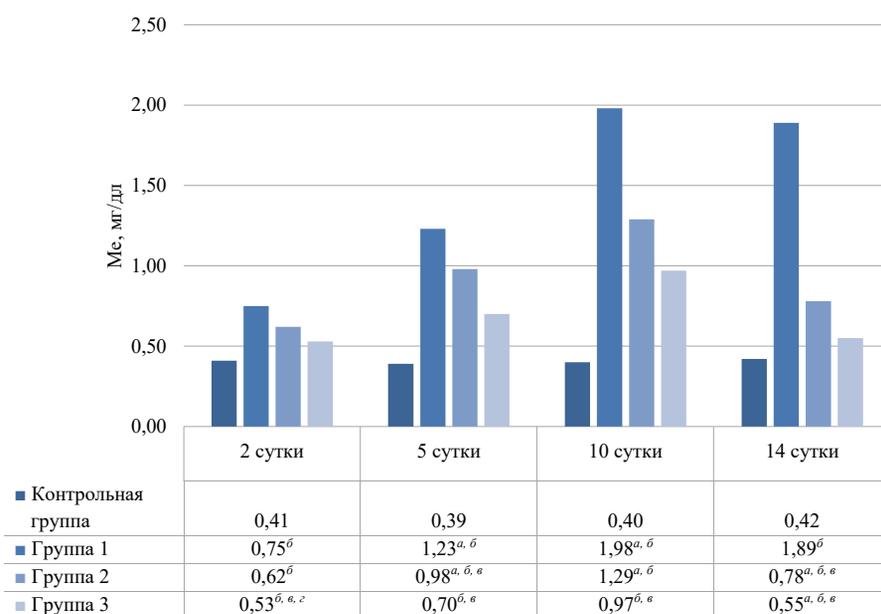


Рис. 2. Динамика изменений СРБ в сыворотке крови крыс. Отмечены статистически значимые ($p \leq 0,05$) отличия:

^а между исследуемым и предыдущим сроком наблюдения; ^б исследуемой группой и группой контроля; ^в исследуемой группой и экспериментальной группой 1; ^з исследуемой группой и экспериментальной группой 2

Наибольшее значение этого показателя отмечалось в группе 1 ($p \leq 0,05$), в группе 3 уровень СРБ статистически значимо ($p = 0,04$) меньше, чем в группе 2. В крови крыс на 5 день эксперимента уровень СРБ продолжал нарастать и статистически значимо ($p \leq 0,05$) повысился в группах 1, 2 в сравнении со 2 сутками. В группе 1, где животным не проводилось противовоспалительное лечение, уровень СРБ был статистически значимо ($p \leq 0,05$) выше, чем в других группах. На 10, 14 сутки в крови крыс всех экспериментальных групп сохранялись признаки воспалительного процесса — был повышен уровень СРБ ($p \leq 0,05$) в сравнении с контрольной группой. В группе 3 уровень СРБ статистически достоверно ниже, чем в группе 1, — на 10 сутки ($p = 0,002$); в группе 2 — на 14 сутки ($p = 0,001$).

При изучении корреляционных связей между концентрацией метаболитов NO и уровнем СРБ в сыворотке крови в группах выявлены умеренные положительные связи. Корреляционный анализ про-

дили, учитывая данные всей выборки, т. к. после проверки статистических гипотез о равенстве коэффициентов корреляции вычисленные коэффициенты в каждой исследуемой группе статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Полученный коэффициент корреляции — $r = 0,46$ (рис. 3).

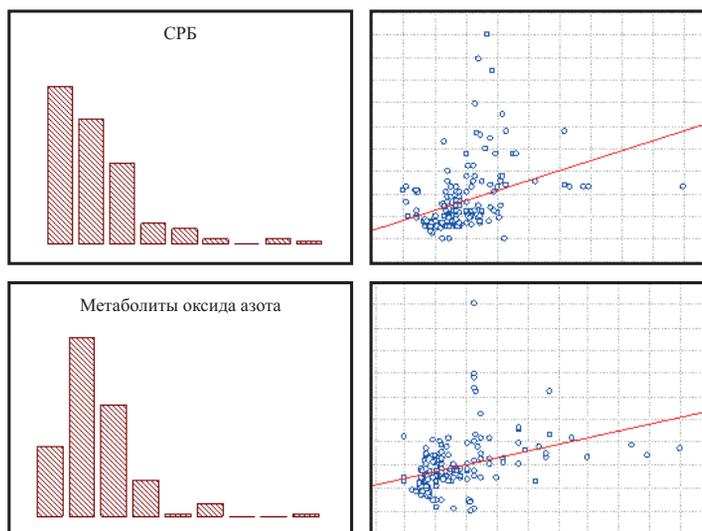


Рис. 3. Графики рассеяния корреляционного анализа связей между концентрацией метаболитов NO и уровнем СРБ в сыворотке крови крыс экспериментальных групп

Таким образом, более выраженная воспалительная реакция сопровождалась повышением концентрации метаболитов NO и уровня СРБ в сыворотке крови.

Обсуждение

В результате травмы СО полости носа уже на 2 сутки отмечалось повышение уровня метаболитов NO в крови лабораторных животных во всех группах. По данным литературы, высокая концентрация метаболитов NO запускает выделение медиаторов воспаления, эндотоксинов, оказывает прямое токсическое повреждение СО носовой полости, вызывает дилатацию артериол, замедление капиллярного кровотока, увеличение проницаемости сосудов и усиление местного отека [2, 3, 23].

Прием препарата с антиоксидантными свойствами у крыс значительно уменьшил концентрацию метаболитов NO в крови на 5 сутки в сравнении с контрольной и другими группами. Без назначения препаратов, влияющих на развивающийся нитрозативный стресс, показатели пришли в норму на 14 сутки, а при приеме препарата антиоксидантного действия — уже на 10 сутки. Раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты нашел применение в качестве средства для лечения многих патологических состояний, в частности, согласно исследованиям Ш. М. Исмагилова и др., препарат оказал благоприятное воздействие на течение острого риносинусита, сокращая время пребывания в стационаре на 1–2 дня [24]. Антиоксидантная эффективность препарата при воспалительных процессах подтверждена работами других авторов [25–27]. Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности ингибиторов NO-синтаз в тканях, нормализации кислотно-щелочного баланса. Помимо антиоксидантных свойств этот препарат обладает рядом других терапевтических эффектов: антигипоксическим, антиацидотическим, вазоактивным, антиагрегантным и мембраностабилизирующим.

Следует отметить, что для исключения негативного влияния длительного сниженного уровня метаболитов NO необходимо учитывать сроки назначения и длительность приема антиоксидантов при воспалительном процессе. Оптимальный терапевтический эффект от приема антиоксидантов развивается при раннем назначении этой группы препаратов в первые часы после травмы для снижения избыточного образования активных радикалов азота. Однако длительность приема не должна превышать 4–5 суток для избегания значительного снижения уровня метаболитов NO и ухудшения регенерации

СО. В литературе описан ряд работ, посвященных изучению эффективности ингибиторов NO-синтазы при воспалительной реакции, где также отмечается зависимость положительного терапевтического эффекта от стадии воспаления [8, 18, 28].

Заключение

После травмы СО полости носа отмечается повышение уровня метаболитов NO в крови, что вызывает прямое токсическое повреждение СО, увеличение проницаемости сосудов, усиление местного отека и воспалительной реакции СО. Следовательно, оценка показателей метаболитов NO в крови в разные сроки после травмы является важным маркером активности воспаления. Одним из перспективных подходов к сохранению биоактивности NO является корректное и своевременное применение антиоксидантов, способствующих снижению концентрации активных радикалов азота. Коррекция нитрооксидергической системы приводит к выраженному противовоспалительному эффекту.

Список источников | References

1. Dadali VA. Pathogenesis of nitrosative stress and approaches to modulating NO levels in organs and tissues. *Therapist*. 2023;4:52–58. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.33920/MED-12-2304-06>.
2. Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, Isenberg JS. Nitric oxide: What's new to NO? *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2017;312(3):C254–C262. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2016>.
3. Soodaeva SK, Klimanov IA, Nikitina LYu. Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2017;27(2):262–273. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273>.
4. Jeong H, Choi D, Tanum J, Oh Y, Park K, Hong J. Nanocrystals continuously releasing nitric oxide: Promoting cell migration and increasing cell survival against oxidative stress. *Chemistry of Materials*. 2020;32(22):9787–9797. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c03800>.
5. Pozhilova EV, Novikov VE. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2015;14(4):35–41. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vnvvyfz>.
6. Titov VJu, Vertiprahov VG, Dolgorukova AM, Osipov AN. Synthesis and metabolism of nitric oxide in physiological processes and inflammation. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2018;5(3):243–246. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vjqqbqbm>.
7. Abd El-Aleem SA, Mohammed HH, Saber EA, Embaby AS, Djouhri L. Mutual inter-regulation between iNOS and TGF- β 1: Possible molecular and cellular mechanisms of iNOS in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(10):165850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165850>.
8. Arhipova LT, Arhipova MM, Levanova OG. The role of nitric oxide in the pathogenesis of postoperative intraocular inflammation in the experimental surgical injury of both eyes. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(3):75–80. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/qclned>.
9. Edranov SS. Cellular and molecular aspects of posttraumatic regeneration of the mucosa of the paranasal sinuses. *Pacific Medical Journal*. 2016;(2):67–71. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vuyokz>.
10. Wu M, Lu Z, Wu K, Nam C, Zhang L, Guo J. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021;9(35):7063–7075. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1tb00847a>.
11. Kartopolova EV, Ratnikova LI. Etiological and pathogenetic features of modern influenza (Analytical review of the scientific literature). *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Ural'skij region*. 2016;(2):143–147. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wiryax>.
12. Kytikova OJu, Gvozdenko TA, Antonjuk MV, Novgorodceva TP. The role of nitric oxide in the pathophysiology and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;1(71):105–111. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.
13. Kozina OV, Ogorodova LM. Formation and biological role of NO in allergic inflammation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;8(3):95–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-3-95-104>.
14. Kim IA, Nosulia EV, Orekhova KK. Pathogenetic value of nitric oxide in allergic rhinitis (A literature review). *Russian Rhinology*. 2015;23(2):68–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosrino201523268-71>.
15. Bocharova NV, Novgorodceva TP. Levels of nitric oxide metabolites in the blood of patients with chronic respiratory diseases. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka*. 2017;(4):27–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.835308>.
16. Nefedov IV, Shishimorov IN, Magnitskaya OV. Exhaled nitric oxide as a predictor of the effectiveness of basic therapy for bronchial asthma in children. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):238–248. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8>.

17. Edranov SS. The role of nitric oxide in damage and reparations mucous membrane maxillary sinus. *Russian Journal of Dentistry*. 2012;(6):38–42. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/punbhx>.
18. Motov VS, Bykov VV, Bykova AV, Vengerovskii AI. Anti-inflammatory and analgesic activity of an inducible NO synthase inhibitor in an experiment. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(1):106–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-1-106-115>.
19. Bashkatova VG, Alekseeva EV, Nazarova GA, Sudakov SK. Influence of a nitric oxide synthase inhibitor on the learning and spatial memory of rats exposed to long perinatal administration of caffeine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(1):29–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-173-1-29-32>.
20. Shahmardanova SA, Gulevskaja ON, Seleckaja VV. Antioxidants: Classification, pharmacotherapeutic properties, use in practical medicine. *Zhurnal fundamental'noj mediciny I biologii*. 2016;(3):4–15. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xqsidl>.
21. Berest IE. Macroscopic evaluation of nasal mucosal regeneration after trauma (Experimental study). *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):69–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-69-76>.
22. Berest IYe, Tananakina TP, Teleshova OV, Burgelo EV, Parinov RA, Koretsky AV. Evaluating the developed model of experimental rhinitis in laboratory rats: Pre-clinical experimental randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(1):78–87. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>.
23. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiological Reviews*. 2004;84(3):731–765. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2003>.
24. Ismagilov ShM, Giljalov MN, Ismagilov MF. Complex therapy of patients with rhinosinusitis, taking into account the characteristics of the vegetative status. *Prakticheskaja medicina*. 2016;(4–2):36–38. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/3A65cS> [Accessed: 19 December 2023].
25. Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: From mechanisms to clinical efficacy. *RMJ*. 2020;28(9):71–76. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ncnrqt>.
26. Nizamutdinova JeR, Anchikova LI, Slavin LE, Valeeva IH. Influence “Dimephosphone” on indicators of antioxidant system of the body, the content of nitrite ion in the blood serum of patients with diabetes mellitus type 2, complicating by the diabetic foot syndrome. *Prakticheskaja medicina*. 2010;(4). (In Russ.).
27. Bajke EV, Hyshiktuev BS, Svirskij RP. Efficacy of dimephosphone in patients with chronic purulent otitis media. *Baikal Medical Journal*. 2007;71(4):42–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/pfbjdl>.
28. Popovich O, Stratu E, Koreckij Ja, Gikavyj V. Efficacy of NO synthase inhibitors in inflammation. *Vestnik sovremennoj nauki*. 2016;(10–1):104–108. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/wzplpl>.

Информация об авторе

Ирина Евгеньевна Берест — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия.

E-mail: i_berest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

Information about the author

Irina Ye. Berest — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, St. Luke's Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia.

E-mail: i_berest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

Рукопись получена: 15 ноября 2023. Одобрена после рецензирования: 13 января 2024. Принята к публикации: 11 апреля 2024.

Received: 15 November 2023. Revised: 13 January 2024. Accepted: 11 April 2024.