УДК 612.015.11/.113:612.34-08]:615.356

*Т.І. БОНДАРЧУК*
*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

# Вплив вітаміну С на процеси ліпопероксидації та активність NO-синтазної системи в підшлунковій залозі щурів на тлі блокування циклооксигенази 2 за умов адреналін-індукованого стресу

Розвиток низки соматичних захворювань верхніх відділів травного тракту (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит, жовчокам'яна хвороба тощо) здебільшого зумовлює стрес. Він є одним із чинників функціональних відхилень підшлункової залози: внаслідок генералізованої конструкції периферійних судин порушується трофіка клітин, що може призвести до гострого некрозу залози (первинно-некротичний панкреатит) [3]. Важливою патогенетичною ланкою при цьому є нітрозо-оксидативний стрес.

Посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), яке призводить до ушкодження тканини внаслідок руйнування клітинних мембран, виникає через зниження активності всіх ланок (ферментативних і неферментативних) антиоксидантного захисту [30]. Серед неферментативних компонентів антиоксидантної системи важливе місце посідає вітамін С, антиоксидантна дія якого ґрунтується на взаємоперетвореннях його відновленої (аскорбінова кислота) та окисненої (дегідроаскорбінова кислота) форм. Неспроможність антиоксидантної системи протидіяти посиленню продукування вільних радикалів призводить до активування NF-B, а згодом – до зростання концентрації прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-8 тощо) і факторів росту (*TNF*-α) [12, 24]. Останні активують синтез індуцибельної NO-синтази (*iNOS*) з подальшим внутрішньоклітинним утворенням надмірної кількості нітрогену оксиду (NO) [13].

За фізіологічних умов у підшлунковій залозі NO синтезується за участі ендотеліальної (*eNOS*) та нейрональної (*nNOS*) NO-синтази і на клітинному рівні регулює кровоплин, бере участь у стимулюванні секреції ациноцитів, у нейротрансмісії, виділенні інсуліну β-клітинами тощо [6]. За дії стресу та розвитку запальних процесів активується система *L*-аргінін/ NO-синтази/ NO, різко зростає активність індуцибельної NO-синтази (*iNOS*) і, відповідно, продукування NO. Останній взаємодіє з супероксидним аніоном із утворенням перокси-

© Бондарчук Т.І., 2013

нітриту, який гідроксилує та нітрує ароматичні кільця тирозинових залишків білкових молекул, спричинює дисфункцію мітохондрій, ушкодження ДНК, активує матричну мієлопероксидазу, полі-АДФ-рибозополімеразу, а також циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), слугуючи у такий спосіб медіатором синтезу простагландинів $E_2$ (ПГ) з арахідонової кислоти [18, 20, 22, 23]. При хронічному панкреатиті цей фермент виявляють у ацинарних клітинах, острівцях, протокових клітинах підшлункової залози [14, 27]. Прозапальні властивості ЦОГ-2 реалізуються також через зниження нею протизапальних медіаторів, таких як *IL*-10, *IL*-4, *TGF*-β, альтерацію білків теплового шоку, експресію *iNOS* [16].

Однак вплив вітаміну С на активність NO-синтазної системи в підшлунковій залозі щурів на тлі блокування ЦОГ-2 при адреналін-індукованому стресі (АІС) вивчений недостатньо. У зв'язку з цим мета нашої роботи – дослідити вплив вітаміну С на процеси ліпопероксидації, активність антиоксидантної та NO-синтазної систем у тканині підшлункової залози щурів на тлі блокування ЦОГ-2 целекоксибом за умов АІС.

**Матеріали та методи досліджень.** Дослідження проведенні на 50 білих безпородних щурах-самцях масою 180...240 г і виконані згідно з правилами, передбаченими Європейською комісією по нагляду за проведенням лабораторних досліджень з участю експериментальних тварин. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. У день проведення досліду тварин не годували, забезпечуючи безперешкодний доступ до води.

Експериментальні тварини були поділені на 5 груп: I група – інтактні, II – тварини, яким моделювали стрес шляхом введення адреналіну натще дозою 2 мг/кг внутрішньоочеревинно [2]; III група – щури, яким на тлі дії адреналіну вводили вітамін С (ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) в/м дозою 200 мг/кг; IV група – щури, яким на тлі дії адреналіну вводили целекоксиб («Артеріум», Україна) перорально дозою 10 мг/кг; V – щури, яким на тлі дії адреналіну одночасно вводили целекоксиб і вітамін С у вищезазначених дозах. Препарати вводили за півгодини до адреналіну. Через 24 год після введення адреналіну під тіопенталовим знечуленням (40 мг/кг) щурів декапітували, проводили розтин по білій лінії живота та виділяли підшлункову залозу, промивали її фізіологічним розчином і гомогенізували. У гомогенатах досліджували активність процесів ліпопероксидації за вмістом продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів) [8] та активність супероксиддисмутази (СОД) [9]. Для оцінки системи *L*-аргінін/NO-синтази/NO визначали активність NO-синтаз [7]; вміст нітрит-аніону [11], концентрацію *L*-аргініну у плазмі крові [1]. Результати опрацьовано за методом варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення *ANOVA* з визначенням *t*-критерію Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** АІС у тканині підшлункової залози спричинював зростання вмісту ТБК-активних продуктів від 401±21,3 до 482,5±27,7* (на 20%, $p<0,05$) та активності СОД від 23,3±2,56 до 34,7±2,41 (на 49%, $p<0,05$). За цих умов спостерігалось трикратне зростання активності загальної *NOS* ($p<0,01$), активність *iNOS* підвищувалась у 8 разів ($p<0,01$), тоді як активність *cNOS* змінювалась недостовірно порівняно з показниками інтактних тварин (див. таблицю). Вміст нітрит-аніону в тканині підшлункової залози зростав на 24% ($p<0,05$), за цих умов концентрація *L*-аргініну в плазмі крові знижувалася на 30% ($p<0,05$). Отже, АІС спричинює виражений нітрозооксидативний стрес, який є раннім фактором, що може провокувати розвиток гострого панкреатиту [25].

**Вплив вітаміну С на активність NO-синтазної системи в тканині підшлункової залози щурів на тлі блокування ЦОГ-2 при АІС ($M \pm m$)**

| Групи тварин ($n$=10) | *NOS*, нмоль/хв · г білка | *eNOS*, нмоль/хв · г білка | *iNOS*, нмоль/хв · г білка | Нітрит-аніон, мкмоль/л | *L*-аргінін, мкг/мл |
|---|---|---|---|---|---|
| I група | 0,692±0,17 | 0,51±0,09 | 0,182±0,1 | 17,8±0,78 | 38,1±3,07 |
| II група | 2,07±0,15** | 0,669±0,1 | 1,4±0,19** | 22,5±1,6* | 26,6±3,42* |
| III група | 1,53±0,13 | 0,657±0,21 | 0,91±0,11* | 18±2,16 | 35,2±2,2 |
| IV група | 1,44±0,16* | 0,567±0,14 | 0,73±0,12* | 20,7±1,58 | 32,1±1,34 |
| V група | 1,03±0,09# | 0,374±0,15 | 0,67±0,09# | 18,8±1,3 | 33,1±3,69# |

Примітка: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; # – порівняно з показниками при АІС

Введення вітаміну С на тлі АІС зменшувало вміст ТБК-активних продуктів на 10 % ($p<0,05$) та активність СОД на 28% ($p<0,05$), активність загальної *NOS* – на 24%, активність *iNOS* – на 35% ($p<0,05$). Вміст нітрит-аніону зменшився на 20%, а концентрація *L*-аргініну в плазмі крові підвищилась несуттєво порівняно з самостійним впливом адреналіну.

Блокування ЦОГ-2 целекоксибом на тлі АІС в тканині підшлункової залози призводило до динаміки зниження вмісту ТБК-активних продуктів та активності СОД, при цьому загальна активність *NOS* зменшилась на 30% ($p<0,05$), активність *iNOS* – на 48% ($p<0,05$), вміст нітрит-аніону мав тенденцію до зниження, а концентрація *L*-аргініну в плазмі крові – до підвищення.

Інгібування активності ЦОГ-2 та синтезу ендогенних ПГ на тлі дії вітаміну С при АІС виражено не змінювало рівень процесів ліпопероксидації та активності СОД порівняно з самостійною дією вітаміну С. За цих умов загальна активність *NOS* знизилась на 50% ($p<0,01$)порівняно з введенням адреналіну, на 33% ($p<0,01$) – порівняно з дією вітаміну С та на 28% ($p<0,05$) – порівняно з самостійним впливом целекоксибу. Вміст NO у тканині підшлункової залози та концентрація *L*-аргініну в плазмі крові були на рівні показників самостійної дії вітаміну С.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що самостійна дія вітаміну С на тлі АІС зумовила виражений антиоксидантний вплив – знижувався вміст ТБК-активних продуктів і рівень активності СОД. Це можна пояснити кількома механізмами: прямою антиоксидантною дією, що полягає у зв'язуванні активних форм кисню (супероксидного радикалу, синглетного кисню, гідроксильного радикалу ($OH^-$), пероксинітриту ($ONOO^-$); гідрогену пероксиду ($H_2O_2$), гіпохлоридної кислоти (HOCl)) у водній фазі клітини [29, 31] та опосередкованим антиоксидантним впливом вітаміну С, який спрямований на взаємодію з відновленим глутатіоном, підтримання антиоксидантної функції вітаміну Е, а також відновлення N-нітрозоречовин [10, 33]. Подібний ефект вітамін С виявляв на тлі адреналін-індукованих ушкоджень шлунка та за умов АІС у слизовій оболонці товстої кишки [4, 5]. Окрім цього, у СОШ за умов експериментальної виразки вітамін С знижував експресію *iNOS* і двох ключових прозапальних цитокінів – інтерлейкіну – 1β і *TNF*-α [17, 26]. Інший механізм дії вітаміну С пов'язують із його регуляторним впливом на активність низки ферментів – *iNOS*, аденілатциклаз, *tRAN*-синтази [28].

Досліджуючи механізми цитопротекції СОШ, J. Wallace та співавт. [32] зазначили, що між NO-синтазами та ЦОГ існує взаємозв'язок. Було доведено, що донори NO посилюють активність ЦОГ, тоді як інгібітори *NOS* блокують продукцію $ПГЕ_2$ [21, 32]. У наших дослідженнях було показано, що блокування ЦОГ-2 целекоксибом спричинило зниження активності *iNOS*, що підтверджує взаємозв'язок між системами *L*-аргінін/NO-синтази та ЦОГ/$ПГЕ_2$.

Дія вітаміну С на тлі блокування ЦОГ-2 при АІС виявила домінування ефекту вітаміну С у регуляції оксидативних процесів, що базується на його антиоксидантних властивостях, тоді як інгібування активності NO-синтаз було більш вираженим порівняно з самостійною дією вітаміну С і целекоксибу.

В експериментальних дослідженнях, проведених на тлі аспірин-індукованих виразкових ушкоджень СОШ, було продемонстровано, що введення вітаміну С зменшувало структурні пошкодження слизової оболонки, знижувало в ній експресію ЦОГ-2 що, можливо, пояснюється впливом вітаміну на каталітичний сайт ЦОГ-2 або взаємодією з сайтом пероксидації ЦОГ-2 [15, 19]. Отримані результати свідчать, що вітамін С не тільки виявляє антиоксидантний вплив, а й гальмує активність *iNOS*. Поєднане застосування вітаміну С із селективним блокатором ЦОГ-2 целекоксибом на тлі АІС має більш виражений протизапальний ефект порівняно з самостійною дією перелічених речовин.

**Висновки.** Адреналін-індуковані зміни у тканині підшлункової залози супроводжувалися збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів, активності СОД, *iNOS* і вмісту нітрит-аніону, при цьому концентрація *L*-аргініну в плазмі крові зменшувалась. Одним із механізмів дії вітаміну С на тлі АІС у тканині підшлункової залози є зниження активності *iNOS* та вмісту нітрит-аніону. Інгібування ендогенних ПГ, що синтезуються за участі ЦОГ-2, на тлі АІС зменшує активність *iNOS*, що супроводжується тенденцією до зниження процесів ліпопероксидації. Вплив вітаміну С на тлі блокування синтезу ендогенних ПГ целекоксибом при АІС виявив виражену дію аскорбінової кислоти в регуляції оксидативних процесів, тоді як інгібування активності NO-синтаз було більш вираженим за умов одночасної дії вітаміну С і целекоксибу.

*Рекомендовано до друку комісією з біоетики*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Алейникова Т.Л.* Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т.Л. Алейникова, Г.В. Рубцова, Н.А. Павлова. – М.: Медицина, 2000. – 128 с. 2. *Белостоцкий Н.И.* Язвообразование в слизистой оболочке желудка крыс под влиянием катехоламинов / Н.И. Белостоцкий // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 1988. – № 1. – С. 24–27. 3. *Бузунов А.Ф.* Формирование соматических последствий адаптационного синдрома. Цена цивилизации. – М.: Практ. медицина, 2010. – 352 с. 4. *Грюк І.Б.* Вплив вітаміну С на антиоксидантні та цитопротекторні процеси в органах травної системи за умов експериментальної виразки шлунка / І.Б. Грюк, Н.Р. Шамро, В.С. Журомський та співавт.// Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 2(50). – С. 50–56. 5. *Журомський В.С.* Особливості дії вітамінів Е та С у регуляції NO-синтазної системи у слизових оболонках шлунка та товстої кишки за умов стресу / В.С. Журомський, Н.Р. Шамро, І.Б. Грюк та співавт. // Медична хімія. – 2009. – Т. 11. – № 3. – С. 18–20. 6. *Коротько Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы. –М.: Триада-Х, 2002. – 224 с. 7. *Сумбаев В.В.* Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // Совр. пробл. токсикол. – 2000. – № 3. – С. 3–7. 8. *Тимурбулатов М.А.* Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М.А. Тимурбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211. 9. *Чевари С.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штренгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13. 10. *A critical role* of gastric mucosal ascorbic acid in the progression of acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80 in rats / Y. Kamiya, Y. Ohta, Y. Imai et al. // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 9. – P. 1324–1332. 11. *Alderton W.* Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W. Alderton, C. Cooper, R. Knowles // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357. – P. 593–615. 12. *Ascorbic acid* alleviates pancreatic damage induced by dibutylin dichloride (DBDC) in rats. / Xin-Liang Lu, Yan-Hua Song, Yan-Biao Fu et al.// Yonsei Med. J. – 2007. – Vol. 46. – № 6. – P. 1028–1034. 13. *Chronic stress* sensitizes rats to pancreatitis induced by cerulean:

role of TNF-α. / M. Bincer, A. Bincer-Cosen, D. Richards et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2010. –Vol. 16. – № 44. – P. 5565 – 5581. 14. *COX-2 is not required* for the development of murine chronic pancreatitis /A. Silva, A. Weber, M. Bain et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – 2011. – Vol.300. – G 968–975. 15. *Gammatocopherol* and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells / Q.Jiang, I. Elson-Schwab, C. Courtemanche et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 97, № 21. – P. 11494–11499. 16. *Inhibition* of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. / J. de Aleida, J. Jukemura, A. Coelho et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2006. – Vol. 61. – № 4. – P. 301–306. 17. *Konturek P.* Effect of vitamin C-releasing acetylsalicylic acid on gastric mucosal damage before and after Helicobacter pylori eradication therapy / P. Konturek, J. Kania, U. Gesner // Europ. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 506, № 2. – P. 169–177. 18. *Matthew J. di Magno.* Nitric oxide pathways and evidence-based perturbations in acute pancreatitis. – Pancreatology. – 2007. – № 7. – P. 403–408. 19. *Mechanism* of vitamin E inhibition of cyclooxygenase activity in macrophages from old mice: role of peroxynitrite / A.Beharka, D. Wu, M. Serafini, S. Meydani // Free Radic. Biol. Med. – 2002. – Vol. 32, № 6. – P. 503–511. 20. *Modulation* of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers / B. Rau, A. Bauer, A. Wang, F. Gansauge et al. // Annals of surgery. – 2001. – Vol. 233. – № 2. – P. 195–203. 21. *Modulation* of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. / V. Mollace, C. Muscoli, E. Masini et al. // Pharmacol Rev. – 2005. – Vol. 57. – № 2. – P. 217–252. 22. *Nitric* oxide and the cyclooxygenase pathway / D. Salvemini, K. Seibert, J. Masferrer et al. // Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res. – 1995. –Vol. 23. – P. 491–493. 23. *Pacher P.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev. – 2007. – № 87 (1). – P. 315–424. 24. *Pancreatic* stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews, P. Phillips, R. Fahmy et al. // Gut. 2002. – Vol. 50. – № 4. – P. 535–541. 25. *Role of oxidative* stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis / A. Dabrowski, S. Konturek, J. Konturek et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 377. – № 1. – P. 1–11. 26. *Role of reactive* oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans; gastroprotection by vitamin C / T. Pohle, T. Brzozowski, J. Becker et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 677–687. 27. *Selective* cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates cholecystokinin-octapeptide-induced acute pancreatitis in rats / S. Sang-Wan, J. Won-Seok, P. Tai-Guang et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – № 16. – P. 2298–2304. 28. *Smith G.* The effect of ascorbic acid on Helicobacter pylori induced cyclooxygenase 2 expression and prostaglandin E2 production by gastric epithelial cells in vitro / G. Smith, M. Farthing // Helicobacter. – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 83–89. 29. *Sroka Z.* Low-molecular antioxidant compounds of natural origin / Z. Sroka, A. Gamian, W. Cisowski // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2005. – № 59. – P. 34–41. 30. *Study on free* radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor / N. Matsumura, K. Ochi, M. Ichimura et al. // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 53–57. 31. *Vitamin E* protects against stress-induced gastric mucosal lesions in rats more effectively than vitamin C / Y. Ohta, Y. Imai, S. Kaida et al. // Biofactors. – 2010 – Vol. 36, № 1. – P. 60–69. 32. *Wallace J.* Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way / J. Wallace, M. Miller // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 512–520. 33. *Zhang Z.* H. pylori and gastric malignancy: importance of oxidants, anti-oxidants and other co-factors / Z. Zhang, M. Farthing // H. Pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure / edit. R. Hunt, G. Tytgat – London: UK: Kluwer Acad. Publ., 2000. – P. 513–524.

Стаття надійшла до редколегії 24.04.13

## *ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА С НА ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС НА ФОНЕ БЛОКИРОВАНИЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ 2 В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССА*

*Т.И. БОНДАРЧУК*

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого*

На модели адреналин-индуцированного стресса у крыс показано, что в ткани поджелудочной железы витамин С на фоне блокирования ЦОГ-2 при АИС принимает непосредственное участие в регуляции оксидативных процессов, тогда как ингибирование активности NO-синтаз выражено в большей степени в условиях одновременного действия витамина С и целекоксиба.

**Ключевые слова:** витамин С, NO-синтазы, циклооксигеназа 2.

# *INFLUENCE OF VITAMIN C ON LIPOPEROXIDATION PROCESSES AND NO-SYNTHASE SYSTEM ACTIVITY IN RAT PANCREAS ON THE BACKGROUND OF CYCLOOXYGENASE-2 BLOCKAGE IN EPINEPHRINE-INDUCED STRESS*

*T. BONDARCHUK*
*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University*

Stress is one of the factors causing the development of the functional alterations of the pancreas: due to generalized constriction of peripheral vessels the trophical alterations of the cells occur, what further results in acute necrosis of the gland (primary necrotic pancreatitis). At that, the system *L*-arginine / NO-synthases / nitric oxide gets activated and *iNOS* activity acutely rises and consequently nitric oxide production also rises. Antioxidant system (enzymatic and non-enzymatic) is not capable to resist the enhanced production of free radicals and nitroso-oxidative stress development.

The aim of our study was to explore the influence of vitamin C (as non enzymatic component of antioxidant defense) on lipoperoxidation processes, activity of antioxidant and NO-synthase system in pancreatic tissue of rats on the background of cyclooxygenase-2 blockage in epinephrine-induced stress.

We assessed lipoperoxidation processes based on the evaluation of thiobarbituric acid products in pancreatic homogenates, antioxidant defense due to superoxide dismutase activity, for the evaluation of *L*-arginine / NO-synthase / NO system we determined NO-synthases activity (endothelial and inducible); nitrite anion content; *L*-arginine concentration was measured in blood plasma.

Epinephrine-induced changes in pancreatic tissue were accompanied by the rise of TBA-active products, SOD and *iNOS* activity and nitrite anion content, at that L-arginine concentration in blood plasma decreased. Introduction of vitamin C on the background of epinephrine-induced stress decreased the content of TBA-active products by 10% ($p<0,05$) and SOD activity by 28% ($p<0,05$), total *NOS* activity by 24%, *iNOS* activity by 35% ($p<0,05$). Nitrite-anion content decreased by 20% and L-arginine concentration in blood plasma increased not significantly compared to the isolated effect of epinephrine. COX-2 blockage by celecoxib on the background of epinephrine-induced stress in pancreatic tissue caused the dynamics of decreasing of TBA-active products content and SOD activity, at that total NOS activity decreased by 30% ($p<0,05$), *iNOS* activity decreased by 48% ($p<0,05$), nitrite anion content had tendency to decrease and *L*-arginine concentration in blood plasma – to increase.

The inhibition of COX-2 activity and endogenous prostaglandins synthesis on the background of action of vitamin C in epinephrine-induced stress did not change significantly the level of lipoperoxidation processes and SOD activity compared to independent effect of vitamin C. Under these conditions total *NOS* activity decreased by 50% ($p<0,01$) compared to the effect of adrenaline, by 33% ($p<0,01$) compared to the effect of vitamin C and by 28 % ($p<0,05$) compared to the independent effect of celecoxib. NO content in pancreatic tissue and *L*-arginine concentration in blood plasma were on the level of indices of the independent effect of vitamin C. Thus, the influence of vitamin C on the background of the blockage of endogenous prostaglandins synthesis by celecoxib in epinephrine-induced stress exerted a pronounced effect of the ascorbic acid in the regulation of oxidative processes, whereas *iNOS* inhibition was more significant under the conditions of simultaneous effect of vitamin C and celecoxib.

**Key words:** vitamin C, NO-synthase, cyclooxygenase-2.