

**Т. В. Серебровська, Н. М. Кургалюк,  
В. І. Носар, Є. Е. Колеснікова**

## **Вплив інтервальних гіпоксичних тренувань та екзогенного оксиду азоту на процеси енергозабезпечення та ліпопероксидації у печінці щурів за умов гострої гіпоксії**

*В эксперименте на белых крысах изучали процессы митохондриального (МХ) дыхания и окислительного фосфорилирования ткани печени после 30-минутной острой гипоксии (7 % O<sub>2</sub>), 14-суточных интервальных гипоксических тренировок (ИГТ, 10 % O<sub>2</sub>, 5 раз в сутки по 15 мин), ИГТ на фоне ежесуточного внутрибрюшинного введения предшественника биосинтеза оксида азота L-аргинина, а также блокатора NO-синтазы L-NNA. АДФ-стимулируемое дыхание изучали полярографическим методом по Чансу с использованием субстратов окисления сукцината, α-кетоглутарата, пирувата, глутамата и малата натрия. Одновременно исследовали процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность ферментов переаминирования — аланин- и аспаратаминотрансферазы, а также сукцинатдегидрогеназы. Острая гипоксия вызывала резкое увеличение показателей АДФ-стимулируемого дыхания на фоне повышения дыхательного коэффициента по Чансу и скорости фосфорилирования добавленной АДФ, в частности, наблюдалось снижение эффективности использования O<sub>2</sub> и переключение энергообеспечения клетки на использование высокоэффективных субстратов обмена (преимущественное окисление сукцината) при снижении активности аминотрансферазного механизма поступления субстратов в цикл Кребса. Тот же гипоксический тест, но после ИГТ выявлял существенный стимулирующий эффект ИГТ на процессы окислительного фосфорилирования, связанный с активацией аминотрансферазной поставки субстратов в цикл Кребса и экономизацией работы дыхательной цепи на фоне значительного снижения активности процессов ПОЛ по сравнению с нетренированными животными. Сочетание курса введения L-аргинина и ИГТ вызывало снижение потребности клеток в кислороде для синтеза макроэргов в МХ, снижение аминотрансферазного механизма снабжения цикла Кребса и активности СДГ на фоне уменьшения активности процессов ПОЛ в крови. Такая перестройка работы дыхательной цепи, возможно, связана с частичным переключением обмена на нитратно-нитритное дыхание с одновременным значительным повышением эффективности дыхания. Эффекты L-аргинина нивелировались введением блокатора NO-синтазы. Сочетание использования ИГТ, способствующей повышению собственных адаптационных возможностей организма, с умелой фармакологической коррекцией предшественниками биосинтеза окиси азота может значительно повысить устойчивость организма к острой гипоксии.*

### **Вступ**

Інтервальні гіпоксичні тренування (ІГТ) як немедикаментозний засіб профілактики та лікування низки захворювань успішно використовується у клініці та спорті впродовж багатьох років. Дані літератури свідчать про те, що за

© Т. В. Серебровська та ін.

дії ІГТ створюються сприятливі умови для синтезу протекторних органічних речовин і білкових сполук, які є основою структурної перебудови, та для підвищення активності дихальних ферментів, що сприяє здатності клітин і тканин використовувати кисень при менших значеннях  $p_{O_2}$ . Генералізований вплив зниженого  $p_{O_2}$  в інтервальному режимі включає в себе періоди гіпоксичного навантаження з наступною реоксигенацією, викликає збудження відповідних структур довгастого мозку, симпатичної нервової системи, посилює функції залоз внутрішньої секреції, підвищуючи адаптаційні можливості організму [3].

З'ясування ролі оксиду азоту як активатора стреслімітуючої системи привернуло увагу до сполук, що за нормальних фізіологічних умов можуть виступати донорами цієї унікальної молекули при екстремальних навантаженнях організму [8, 21]. Деякими дослідженнями було показано, що протектуючий ефект адаптації до гіпоксії може нівелюватись інгібіторами NO-синтази та посилюватися у разі застосування NO-донорів [19, 22].

Мета нашої роботи — дослідження поєднаної дії ІГТ та донора оксиду азоту L-аргініну або блокатора NO-синтази L-NNA на процеси мітохондріального дихання та окиснювального фосфорилування в печінці щурів. Для більш яскравого виявлення можливих змін у цих процесах ми використовували тестуюче подразнення гострою гіпоксією.

### **Методика**

Досліди проведено на 35 щурах-самцях лінії Вістар масою 0,2–0,22 кг, яких утримували за умов віварію на стандартному раціоні. Перед дослідженням тварин поділили на п'ять груп по сім тварин у кожній. Групу I склали інтактні щури, яким перед дослідом вводили 1 мл фізіологічного розчину. Тварин II групи піддавали дії гострої гіпоксії, для чого їх на 30 хв поміщали у обладнану камеру, яка вентилувалася газовою сумішшю з 7 % кисню в азоті. Для поглинання вуглекислого газу і водяних парів у камері використовували адсорбент. Перед дослідом цій групі тварин також вводили 1 мл фізіологічного розчину.

Три інших групи тварин використовували у досліді після курсу 14-добових ІГТ. У кожен із цих днів тварин поміщали в камеру, яку почергово впродовж 15-хвилинних інтервалів вентилували газовою сумішшю з 10 % кисню в азоті, або кімнатним повітрям. Кількість циклів становила 5 на добу. Щодобово за 30 хв до гіпоксичного тренування цим щурам парентерально вводили: групі III — 1 мл фізіологічного розчину, групі IV — 600 мг/кг L-аргініну (фірма «Sigma», США), групі V — блокатор синтази оксиду азоту  $Nw^{\omega}$ -монометил L-аргінін L-NNA (35 мг/кг, фірма «Sigma», США). На наступну добу після останнього тренування всім тваринам проводили тест гострою гіпоксією (30 хв дії 7% кисню в азоті), після якого тварин декапітували під ефірним наркозом.

Функціональний стан мітохондрій (МХ) досліджували полярографічним методом Chance та Williams [13] за допомогою закритого кларківського електрода. Середовище інкубації готували [10] за умов, які наближені до фізіологічних і забезпечують більш повне збереження нативних міто-

хондріальних структур, оскільки не призводять до розпаду ниткоподібних асоціатів МХ у клітині на окремі дрібні гранули.

Після декапітації щурів печінку швидко видаляли і поміщали у льодяне середовище гомогенізації, яке містило (ммоль/л): КСІ — 120, НЕРЕС — 10, ЕГТА — 1; рН 7,2. Охолоджену тканину зважували, перфузували льодяним середовищем гомогенізації для відмивання від крові, продавлювали через охолоджений прес, і поміщали в гомогенізатор Поттера—Евельгейма у співвідношенні 1 мл середовища виділення на 1 г тканини. Гомогенат фільтрували через подвійний шар капрону. Зразки відбирали охолодженою піпеткою. У полярографічну комірку вносили 100 мкл гомогенату. У камері постійно працювала магнітна мішалка. Середовище інкубації містило (ммоль/л): КСІ — 120,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  — 2, НЕРЕС — 10; рН 7,2. Як субстрати окиснення використовували 0,35 ммоль/л сукцинату натрію, 1 ммоль/л  $\alpha$ -кетоглутарату (КГЛ), 4 ммоль/л пірувату, 3 ммоль/л глутамату і 2,5 ммоль/л малату натрію. Додаток АДФ становила 200 мкл. За отриманими полярограмами розраховували: стан відносного спокою ( $V_2$ ), швидкість фосфорилуючого (в метаболічному стані 3 за Чансом,  $V_3$ ) та контрольованого (в метаболічному стані 4,  $V_4$ ) дихання МХ, дихальний контроль за Чансом ( $V_3/V_4$ ) і за Ларді ( $V_3/V_2$ ), коефіцієнт ефективності фосфорилування АДФ/О та швидкість фосфорилування ( $V_\phi$ ) [9]. Активність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) [1]. Концентрацію білка вимірювали за Лоурі [18]. Визначали активність ферментів переамінування — аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ і АсАТ) [7], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [2]. Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій t Стьюдента і парний критерій Вілкоксона.

## Результати та їх обговорення

При вивченні стану енергетичного метаболізму за умов дії гострої гіпоксії слід відмітити, що зміни у біохімічних механізмах при дії цього чинника пов'язані з різким збільшенням значень показників АДФ-стимульованого дихання з превалюючим використанням як субстрату окиснення сукцинату (3,5 ммоль/л). Результати досліджень зведено у табл. 1. При цьому спостерігається підвищення значення дихального коефіцієнта (за Чансом) і швидкості фосфорилування доданої АДФ. Однак ефективність використання кисню, що засвідчує значення АДФ/О, значно знижується (на 11,3%). Зменшення концентрації кисню за гіпоксичних умов супроводжується різким пригніченням значень окиснення НАД-залежних субстратів —  $\alpha$ -КГЛ (1 ммоль/л) і сумішей субстратів глутамат (3 ммоль/л) і піруват (4 ммоль/л), а також глутамат (3 ммоль/л) і малат (2,6 ммоль/л). Саме останні пов'язані з амінотрансферазним механізмом додаткового постачання субстратів у цикл Кребса при дії екстремальних навантажень, дані про це наведено у літературних джерелах [4—6]. Для КГЛ встановлене зниження значення дихального коефіцієнта при підвищенні значення АДФ/О (на 2,6 %,  $P < 0,05$ ).

**Таблиця 1. Зміни швидкості АДФ-стимульованого дихання препаратів мітохондрій печінки щурів (нг атом О · хв<sup>-1</sup> · мг<sup>-1</sup> білка) за умов гострої гіпоксії після інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ) на фоні дії донора оксиду азоту L-аргініну або блокатора синтази оксиду азоту L-NNA**

Умова дослідю, групи тварин	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	V <sub>4</sub>	V <sub>3</sub> /V <sub>4</sub>	V <sub>3</sub> /V <sub>2</sub>	АДФ/О	V <sub>ф</sub>
Сукцинат 3,5 ммоль/л							
Контроль (I)	23,57±1,20	52,59±2,27	21,56±0,41	2,35±0,13	2,25±0,24	1,59±0,08	84,6±5,6
Гостра гіпоксія (II)	29,59±2,24**	61,87±3,45	21,51±1,34	2,87±0,11**	2,09±0,14	1,41±0,04	128±7,56
Гостра гіпоксія після ІГТ (III)	19,50±1,18**	46,85±2,16**	18,24±1,19	2,33±0,45	2,19±0,03	1,72±0,05	134±14,16**
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-аргініну (IV)	20,69±1,37	43,24±1,18**	16,22±1,23**	2,66±0,13	2,08±0,12	1,84±0,09	142±23,5**
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-NNA (V)	21,01±3,34	56,00±5,45	28,0±2,89	2,02±0,06	2,21±0,16	1,31±0,01**	95,5±8,78
α-кетоглутарат, 1 ммоль/л							
Контроль (I)	16,31±1,16	49,50±3,31	11,12±1,12	3,59±0,12	3,46±0,06	2,67±0,05	71,22±7,1
Гостра гіпоксія (II)	22,10±2,56**	48,60±2,45	18,9±3,56**	3,14±0,23	2,57±0,12**	2,74±0,12	82,8±7,6
Гостра гіпоксія після ІГТ (III)	10,63±1,33	37,22±3,12**	11,76±1,33	3,50±0,08	3,43±0,23	3,43±0,04	102,4±9**
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-аргініну (IV)	11,57±0,56	33,99±3,12**	8,84±1,33	3,84±0,06	2,90±0,08	2,47±0,05**	112,5±9**
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-NNA (V)	18,8±3,16	69,51±4,55**	18,13±0,12	3,83±0,05	3,44±0,01	3,6±0,07**	119,6±10**

Примітка. Тут і в табл.2 \*\* P<0,05; \*\*\*\* P <0,01 відносно контролю.

**Таблиця 2. Зміни активності ферментів переамінування (аланінамінотрансферази — АлАТ, аспартатамінотрансферази — АсАТ, мкмоль · г<sup>-1</sup> тканини · год<sup>-1</sup>) і сукцинатдегідрогенази (СДГ, нмоль сукцинату · мг<sup>-1</sup> білка · хв<sup>-1</sup>) за умов гострої гіпоксії після інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ) на фоні дії донора оксиду азоту L-аргініну або блокатора синтази оксиду азоту L-NNA**

Умова дослідю, група тварин	АлАТ	АсАТ	СДГ
Контроль (I)	1036±88	890±40	7,17±0,48
Гостра гіпоксія (II)	870±24	920±28	10,89±0,34**
Гостра гіпоксія після ІГТ (III)	1246±34	1178±68**	11,34±0,22**
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-аргініну (IV)	924±36	1048±48**	8,77±0,16**
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-NNA (V)	902±32	648±28**	10,36±0,42**

Ці зміни стосуються функціонування ендогенного КГЛ у амінотрансферазних реакціях: АлАТ і АсАТ, які зведено у табл. 2. Отже, за умов гострої гіпоксії відбувається перемикання енергетичного забезпечення на використання субстратів обміну, пов'язаних з переважним окисненням сукцинату (СК). Тобто, спостерігається зниження активності АлАТ, незначне статистично невірогідне підвищення АсАТ при значному підвищенні активності СДГ (на 51,8 %,  $P < 0,05$ ).

Відомо, що активність СДГ значно перевищує активність інших дегідрогеназ циклу трикарбонових кислот (ЦТК), що призводить до появи захоплення кінцевої цитохромної ділянки дихального ланцюга потоком електронів від СК — явище «монополізації». Вона проявляється на початковому рівні дихального ланцюга у формі відновлення НАД-залежних дегідрогеназ зворотним перенесенням електронів. Кінетичні переваги потоку електронів від СДГ зумовлюють зростання ролі СК у загальному окисненні. Тому перехід на переважне окиснення саме цього субстрату вважався основним механізмом підвищення резистентності до гіпоксії. Це підтверджують і наші дослідження про посилення ролі СДГ при зниженні вмісту кисню і пов'язані з гальмуванням окиснення НАД-залежних субстратів [5]. Гіпотеза структурно-кінетичної організації ЦТК у зв'язку з функціонуванням «швидкого» циклу й існуванням компартменталізації у МХ при переході до інтенсивної життєдіяльності пройшла перевірку часом. Зміст її зводиться до функціонування притоку СК через амінотрансферазний механізм у декілька тактів з участю ферментів переамінування цитозолу, серед яких головна роль належить АсАТ. Суть роботи цього циклу зводиться до швидкого утворення КГЛ у амінотрансферазних реакціях з наступним перетворенням у СК, що дозволяє ominати «вузькі» місця ЦТК [4, 6].

Тваринам після 14-добових ІГТ за умов гострої гіпоксії властивий енергетичний «запас», пов'язаний з окисненням СК у дихальному ланцюгу. Це засвідчує зниження значень показників АДФ-стимульованого дихання з одночасним підвищенням ефективності використання кисню для синтезу макроергів (АДФ/О) при окисненні СК. Також збільшується швидкість фосфорилування доданої АДФ. Значення дихального контролю наближуються до значень у інтактних щурів. При окисненні КГЛ отримано аналогічне зниження значень  $V_2$ ,  $V_3$  і  $V_4$  при одночасному вірогідному підвищенні спряження дихання та фосфорилування, економізації дихального ланцюга та збільшення швидкості фосфорилування. Тобто, щури після ІГТ отримують «резерв» метаболічної запрограмованої потужності, оскільки зниження  $p_{O_2}$  у повітрі, яке вдихається впродовж 30 хв, дозволяє їм зберегти метаболічні резерви і здійснити перемикання обміну на амінотрансферазний шлях перетворень у ряді: АлАТ—АсАТ—КГЛ—СК. Це підтверджує підвищення активності обох амінотрансфераз при одночасному підвищенні активності СДГ. Про ефективність функціонування МХ за умов гіпоксії у цих тварин свідчить той факт, що повне завантаження ланцюга переносу електронів, яке задається окисненням НАД-залежних субстратів, сприяє меншому виходу окиснених форм, що неминуче активує ПОЛ. Результати вимірювання концентрації МДА(нмоль/л) у крові тварин за цих умов:

Контроль (I)	2,24±0,18
Гостра гіпоксія (II)	4,71±0,16 (P<0,01)
Гостра гіпоксія після ІГТ (III)	3,19±0,42 (P<0,05)
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-аргініну (IV)	2,11±0,16 (P<0,01)
Гостра гіпоксія після ІГТ і введення L-NNA (V)	3,05±0,12 (P<0,01)

Встановлено, що гостра гіпоксія у щурів після ІГТ у разі щодобового введення попередника біосинтезу оксиду азоту L-аргініну зумовлює зниження значень АДФ-стимульованого дихання МХ печінки щурів стосовно показників за гострої гіпоксії і має низку особливостей. За умов окиснення СК зареєстровано найвищий серед встановлених значень коефіцієнт АДФ/О при підвищенні швидкості фосфорилювання доданої АДФ. Аналогічне зниження значення окисного фосфорилювання виявлено також у разі окиснення КГЛ, яке супроводжувалося зменшенням рівня АДФ/О при деякому підвищенні швидкості фосфорилювання. Хоча спряженість процесів дихання та фосфорилювання зберігається на досить високому рівні при окисненні КГЛ (вище від значень у інтактних щурів), проте, ймовірно, вона недостатня для метаболічного «розвантаження» цитохромоксидази від постійно поповнюючих електронів від СК. За цих умов знижується також амінотрансферазний механізм постачання субстратів у ЦТК та активності СДГ стосовно значень у ІГТ щурів, яким не вводили попередник біосинтезу оксиду азоту (див. табл. 2).

Аналіз літературних даних свідчить про важливу роль оксиду азоту у формуванні захисних механізмів за гіпоксичних умов, пов'язаних з функціонуванням цитохромоксидази [14, 16], яка поряд з цитохромом Р-450, гемоглобіном і міоглобіном у відповідь на дефіцит кисню здатна здійснювати перемикання обміну у клітинах з кисневого на нітратно-нітритне [8]. Тобто, у разі гіпоксії створюються умови, коли посилено утилізується з крові L-аргінін з утворенням оксиду азоту і його продуктів метаболічного обміну —  $\text{NO}_3^-$  і  $\text{NO}_2^-$ . Саме з останнього здійснюється акцептування електронів цитохромоксидазою за гіпоксичних умов. Тому переваги, які отримує клітина за умов посилення роботи циклу оксиду азоту або при введенні його донорів у фізіологічних концентраціях, полягають крім додаткового постачання донорів електронів від іонів нітриту, у можливості використання продуктів метаболізму оксиду азоту — нітратів і нітритів для економічних у енергетичному відношенні реакцій, пов'язаних з функціонуванням цГМФ [11, 12]. Останній здатний знижувати потребу тканин у кисні і вміст активних форм кисню за допомогою прямого зв'язування [15, 17, 20]. Це підтверджують і результати наших досліджень вимірювання концентрації МДА — одного з кінцевих продуктів ПОЛ у щурів після ІГТ під впливом L-аргініну.

Введення блокатора синтази оксиду азоту L-NNA у процесі адаптації щурів до ІГТ супроводжується збільшенням значень АДФ-стимульованого дихання МХ печінки щурів у разі використання СК і КГЛ стосовно значень у тварин після ІГТ, а також при введенні L-аргініну. Проте спряженість дихання та фосфорилювання при окисненні СК залишалась низькою,

зменшувався показник АДФ/О. При окисненні КГЛ спряженість зазначених вище процесів залишалася високою, рівень АДФ/О повертався до значень тварин з ІГТ. Тобто, окиснення КГЛ за умов введення блокатора синтази оксиду азоту щурам після ІГТ виявляється вищим від значень при окисненні СК, проте не підтримується амінотрансферазним механізмом метаболічного забезпечення (про це свідчить зниження активності ферментів переамінування) з одночасним вірогідним підвищенням активності СДГ. Переважне окиснення СК за цих умов вимагає більших енергетичних затрат і викликає різке посилення процесів ПОЛ, яке не зумовлене належним антиоксидантним захистом. Тому дія блокатора синтази оксиду азоту супроводжується вірогідним збільшенням у крові концентрації продуктів ПОЛ стосовно значень тварин, яким вводили L-аргінін.

Отже, поєднання власних адаптаційних властивостей організму з вмілою фармакологічною корекцією при використанні попередників біосинтезу оксиду азоту може відігравати надзвичайно важливу роль для профілактики гіпоксичних станів.

**T. V. Serebrovskaya, N. M. Kurgalyuk, V. I. Nosar, E. E. Kolesnikova**

### **INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING WITH EXOGENOUS NITRIC OXIDE IMPROVES RAT LIVER MITOCHONDRIAL OXIDATION AND PHOSPHORILATION UNDER ACUTE HYPOXIA**

It have been shown that NO plays primary role in several mitochondrial functions. Our objective for this study was to investigate whether exogenous NO (L-arginine) modulates the adaptive reactions of rat liver tissue respiration and lipid peroxidation on intermittent hypoxic training (IHT). In control animals the test with acute hypoxia (7% O<sub>2</sub>, 30 min) provoked sharp augmentation of ADP-stimulating tissue respiration with the increase of respiratory coefficient and phosphorylation rate, the decrease of O<sub>2</sub> uptake efficacy and switching the energy supply to succinate oxidation pathway with the inhibition of aminotransferase Krebs cycle substrates supply mechanism. The twice augmentation of malon dialdehyde content (MDA) was observed. The same hypoxic test but after 14 days of IHT (11 % O<sub>2</sub>, 15-min sessions with 15 min rest intervals, 5 times daily) produced a stimulation of oxidative phosphorylation with primary activation of aminotransferase pathway, the marked increase of ADP/O ratio on the background of a decrease of MDA content by 32%. The combination of IHT with L-arginine treatment (600 mg/kg intraperitoneally, daily before IHT sessions) provoked a decrease of tissue oxygen consumption, the inhibition of both aminotransferase and succinateoxidase Krebs cycle substrates supply mechanism on the background of pronounced MDA decrease (by 120%) in comparison with untrained animals. L-arginine effects abolished by the NO-synthase blocker L-NNA. We conclude that the combination of IHT which promotes the increase of inner adaptive mechanisms with NO-donors treatment could significantly increase the tolerance to episodes of acute hypoxia.

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.П., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр.мед.химии. — 1987. — **33**, №1. — С.118-122.

2. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы. — В кн.: Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С.207-212.
3. Колчинская А.З. Механизмы действия интервальной гипоксической тренировки. — В кн.: Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия. — К., КГИФК, 1992. — С.107-113.
4. Кондрашова М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетке как механизм адаптации к гипоксии. — В сб.: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — М., 1989. — С.51-70.
5. Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н. Особенности окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга крыс с различной чувствительностью к кислородной недостаточности // Бюл. exper. биологии и медицины. — 1991. — №7. — С.49-51.
6. Любарев А.Е., Курганов Б.И. Принципы пространственно — временной организации клеточного метаболизма // Успехи совр. биол. — 1989. — №1. — С.19-35.
7. Осадчая Л.М. Определение активности аминотрансфераз в тканях. — В кн.: Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С.246-250.
8. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. — М.: Наука, 1998. — 159 с.
9. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. — М.: Наука. — 1973. — 221с.
10. Темнов А.В., Сирота Т.В., Ставровская И.Г. и др. Влияние супероксида воздуха на структурную организацию и фосфорилирующее дыхание митохондрий // Биохимия. — 1997. — **62**. — Вып. 10. — С.1272-1279.
11. Brown G. Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and cell functions by inhibiting cytochrome oxidase // FEBS Lett. — 1995. — **369**. — P.136-139.
12. Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration // Biochim Biophys Acta. — 1999. — **1411**(2-3). — P.351-369.
13. Chance B., Williams G. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // Adv. Enzymol. — 1956. — **17**. — P.65-134.
14. Giuffre A., Sarti A., D'Itri E et al. On the mechanism of inhibition of cytochrome c oxidase by nitric oxide // J. Biol. Chem. — 1996. — **271**. — P.33404-33408.
15. Giulivi C. Functional implications of nitric oxide produced by mitochondria in mitochondrial metabolism // Biochem. J. — 1998. — **332**. — P.673-679.
16. Henry Y., Guissani A. Interactions of nitric oxide with hemoproteins: roles of nitric oxide in mitochondria // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — **55**. — P.1003-1014.
17. Loke K.E., Laycock S.K., Mital S. et al. Nitric oxide modulates mitochondrial respiration in failing human heart // Circulation . — 1999. — **100**, №12. — P. 1291-1297.
18. Lowery O.H., Rosebrough N.I., Farr A.L., Randall R.I. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — **193**, №1. — P.265-275.
19. Malyshev I.Y., Zenina T.A., Golubeva L.Y. et al. NO-dependent mechanisms of adaptation to hypoxia. Nitric Oxide // Biology and Chemistry. — 1999. — **3**, № 2. — P.105-113.
20. McBride AG, Borutaite V, Brown GC. Superoxide dismutase and hydrogen peroxide cause rapid nitric oxide breakdown, peroxynitrite production and subsequent cell death // Biochim Biophys Acta. — 1999. — **1454**, № 3. — P.275 — 288.
21. Okada S., Takehara Y., Yabuki M. et al. Nitric oxide, a physiological modulator of mitochondrial function // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. — 1996. — **28**. — P.69-82.
22. Stadler J., Billar T., Curran R. et al. Effects of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes // Amer. J. Physiol. — 1991. — **260**. — P.C910-916.