

Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська, Є.Е. Колеснікова, Л.І. Алексюк

Модуляція екзогенним L-аргініном мітохондріального та мікросомального окиснення при гострій та періодичній нормобаричній гіпоксії

На крысах линии Вистар изучали митохондриальное дыхание, окислительное фосфорилирование, микросомальное окисление ткани печени после острой гипоксии (7 % O₂ в азоте), 14-суточных интервальных гипоксических тренировок (ИГТ, 10 % O₂ в азоте, 15 мин, 5 циклов в сутки), ИГТ на фоне ежедневного парентерального введения предшественника биосинтеза оксида азота L-аргинина или блокатора синтазы оксида азота L-NNA. АДФ-стимулируемое дыхание исследовали полярографическим методом по Чансу при использовании субстратов окисления 0,35 ммоль/л сукцината и 1 ммоль/л α-кетоглутарата. Одновременно изучали активность сукцинатдегидрогеназы и перекисное окисление липидов (ПОЛ) по накоплению ТБК-реактивных продуктов (малонового диальдегида) и диеновых конъюгатов. Установлено, что эффекты парентерального введения L-аргинина и ИГТ связаны с активацией окисления сукцината в митохондриях (МХ), а эффекты блокатора синтазы оксида азота - с активацией НАД-зависимого окисления (возрастание значений дыхательного контроля по Чансу и АДФ/О) с одновременной активацией ПОЛ. Перестройка метаболических потоков энергообеспечения при ИГТ свидетельствует об экономизации работы дыхательной цепи МХ на фоне ограничения продукции активных форм кислорода. Аминопирин-N-деметилазная активность микросомальной фракции печени крыс в период ИГТ достоверно снижалась. Снижение микросомального окисления под влиянием L-аргинина в этих условиях усиливалось. Эффекты L-NNA нивелировали влияние L-аргинина, но оставались ниже значений при острой гипоксии. Таким образом, ИГТ и введение L-аргинина в условиях резкого снижения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе путем экономизации работы кислородзависимых процессов организма могут использоваться в качестве эффективного способа коррекции экстремальных состояний.

ВСТУП

Мітохондрії (МХ) - тонкий індикатор і регулятор змін кисневого стану організму. Встановлено, що у тварин за умов фізіологічної норми спостерігаються високі значення спряженості дихання й окисного фосфорилування [4, 13]. Цей процес регулюється внутрішньоклітинним балансом між відновленими й окисненими формами піридиннуклеотидів, співвідношенням АДФ/АТФ, концентрацією субстратів окиснення, численними факторами, які здатні модифікувати стан мітохондріальної мембрани, зокрема активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [7]. На відміну від

дихання у МХ, мікросомальне окиснення належить до того типу окиснення біологічних субстратів і ксенобіотиків молекулярним киснем, який не спряжений з енергопродукцією, проте може становити від 10 до 40 % сумарного споживання кисню клітиною [5]. Нині все більше уваги приділяється ролі оксиду азоту у регуляції згаданих процесів [14, 15].

Мета нашої роботи - дослідити вплив попередника біосинтезу оксиду азоту L-аргініну та блокатора синтази оксиду азоту L-NNA на АДФ-стимульоване дихання МХ, мікросомальне окиснення та ПОЛ при адаптації тварин до періодичної нормобаричної та гострої гіпоксії.

© Н.М.Кургалюк, Т.В.Серебровська, Є.Е.Колеснікова, Л. І. Алексюк

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 84 щурах-самцях лінії Вістар масою 0,2-0,22 кг, яких утримували за умов віварію на стандартному раціоні. Перед дослідженням тварин поділили на 6 груп по 14 у кожній. До 1-ї групи ввійшли інтактні щури, яким перед дослідом вводили 1 мл фізіологічного розчину. Тварин 2-ї групи піддавали дії гострої гіпоксії (ГГ-тест), для чого їх на 30 хв поміщали в обладнану камеру, яка вентильовалася газовою сумішшю з 7 % кисню в азоті. З метою поглинання вуглекислого газу і водяних парів у камері використовували адсорбент. Перед дослідом цій групі тварин також вводили 1 мл фізіологічного розчину. Одразу після досліду тварин декапітували.

Чотири інших групи використовували у досліді після курсу 14-добових інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ). Кожної доби тварин поміщали в камеру, яку почергово впродовж 15-хвилинних інтервалів вентильовали газовою сумішшю з 10 % кисню в азоті, або кімнатним повітрям. Кількість циклів - 5 на добу. Щодобово за 30 хв до гіпоксичного тренування цим щурам парентерально вводили: 1 мл фізіологічного розчину або L-аргінін (600 мг/кг), або L-NNA (N^{G} -нітро-L-аргінін, 35 мг/кг, фірми "Sigma", США). На наступну добу після останнього тренування частину тварин декапітували одразу, а іншій групі перед декапітацією проводили ГГ-тест (30 хв дії 7 % кисню в азоті).

Мітохондрії печінки виділяли за описаною схемою досліду [9], що дозволяє зберегти нативність ізольованих мітохондрій. Функціональний стан МХ досліджували полярографічно за методом Чанса та Вільямса [13]. Середовище інкубації містило: 120 ммоль/л KCl, 2 ммоль/л KH_2PO_4 , 10 ммоль/л HEPES; рН 7,2. Як субстрати окиснення використовували 0,35 ммоль/л сукцинату натрію, 1 ммоль/л α -кетоглутарат (α -КГЛ). Додавання АДФ становило 200 мкмоль/л. За отриманими полярограмами розраховували показники: швидкості фосфорилуючого (в мета-

болічному стані 3 за методом Чанса, V_3) та контрольованого (в метаболічному стані 4, V_4) дихання МХ, дихальний контроль за методом Чанса (V_3/V_4), коефіцієнт ефективності фосфорилування АДФ/О.

Досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) [1], вміст ТБК-реактивних продуктів за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) [10] і дієнових кон'югатів [8]. Визначали також активність амінопірин-N-деметилази мікосомальної фракції печінки [2]. Концентрацію білка вимірювали за методом Лоурі. Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після проведеного курсу ІГТ навіть за умов дихання атмосферним повітрям суттєво змінюються показники енергозабезпечення, пов'язані з окисненням сукцинату і α -КГЛ, а саме: знижується рівень АДФ-стимульованого дихання у 3-му та 4-му метаболічних станах порівняно зі значеннями у інтактних тварин. Для МХ печінки щурів за умов окиснення цих субстратів підвищувалася спряженість дихання та фосфорилування, що свідчить про підвищення енергетичної регуляції дихання, одночасно зі збільшенням ефективності фосфорилування (АДФ/О) (таблиця).

Одноразовий 30-хвилинний вплив гострої гіпоксії супроводжувався підвищенням на 33 % швидкості фосфорилуючого дихання МХ на фоні зменшення на 18 % коефіцієнта ефективності фосфорилування АДФ/О при окисненні сукцинату. За умов окиснення α -КГЛ швидкість фосфорилуючого дихання у МХ не зазнавала вірогідних змін, однак спостерігалось зниження спряженості дихання і фосфорилування (дихальний контроль за Чансом) на 27 %. Ці зміни супроводжувалися подвоєнням концентрації ТБК-реактивних продуктів, збільшенням на 43 % вмісту ДК і підвищенням активності СДГ на 36 % (рис. 1).

Тестування тварин гострою гіпоксією після курсу ІГТ дозволило виявити значну протекторну роль адаптаційних механізмів енергозабезпечення, індукованих сеансами ІГТ, відносно значень у щурів, які його не проходили. Ці зміни стосуються передусім посилення ролі СДГ при зниженні вмісту кисню та пов'язані з гальмуванням окиснення НАД-залежних субстратів за умов гострої гіпоксії [4]. Суттєву роль в утворенні сукцинату натрію відіграють аланінамінотрансферазна і аспартатамінотрансферазна реакції, в яких утворюється метаболічний попередник СК – α -КГЛ в обхід найбільш повільної ланки ЦТК – ізоцитратдегідрогеназної реакції.

При цьому аланінамінотрансфераза інтенсивно використовує піруват, а аспартатамінотрансфераза утилізує конкурентний інгібітор СДГ-оксалоацетат. Активність обох ферментів підтримується вмістом глутамату. Активація окиснення сукцинату натрію через амінотрансферазний механізм, який пов'язаний з утворенням α -КГЛ через декілька тактів енергопостачання і аспартатамінотрансферази, дозволяє оминати “вузькі” місця циклу трикарбонових кислот. Разом з реакціями переамінування суттєву роль у підтриманні інтенсивної продукції сукцинату натрію відіграють метаболічні шунти, що зв'язують цитозольний і мітохондріальний компартмен-

Зміни показників АДФ-стимульованого дихання мітохондрій печінки щурів ($M \pm m$, $n=14$)

Умови досліджу	V_3 , нг атом $O \cdot xB^{-1} \cdot m^{-1}$ білка	V_3/V_4	АДФ/О, мкмоль АДФ/нм атом О
Окиснення 0,35 ммоль сукцинату			
Контроль	54,71 \pm 2,57	2,26 \pm 0,11	1,61 \pm 0,08
Інтервальне гіпоксичне тренування	51,33 \pm 3,15	2,49 \pm 0,03	1,71 \pm 0,03
Гостра гіпоксія	72,87 \pm 4,58*	2,56 \pm 0,02*	1,32 \pm 0,02*
Інтервальне гіпоксичне тренування та гостра гіпоксія	48,52 \pm 3,21**	2,61 \pm 0,01**	1,79 \pm 0,04**
Інтервальне гіпоксичне тренування, введення L-аргініну та гостра гіпоксія	43,24 \pm 1,18**	2,51 \pm 0,02	1,66 \pm 0,02**
Інтервальне гіпоксичне тренування, введення блокатора синтази оксиду азоту L-NNA та гостра гіпоксія	59,25 \pm 2,47**	2,01 \pm 0,03**	1,28 \pm 0,04
Окиснення 1 ммоль α-кетоглутарату			
Контроль	49,91 \pm 2,99	3,44 \pm 0,11	2,67 \pm 0,04
Інтервальне гіпоксичне тренування	42,61 \pm 2,78	3,55 \pm 0,02	2,79 \pm 0,01*
Гостра гіпоксія	46,48 \pm 2,44	2,51 \pm 0,14*	2,72 \pm 0,04
Інтервальне гіпоксичне тренування та гостра гіпоксія	37,51 \pm 2,09**	3,49 \pm 0,12**	3,43 \pm 0,02**
Інтервальне гіпоксичне тренування, введення L-аргініну та гостра гіпоксія	34,15 \pm 2,11**	3,99 \pm 0,11**	2,47 \pm 0,03**
Інтервальне гіпоксичне тренування, введення блокатора синтази оксиду азоту L-NNA та гостра гіпоксія	70,11 \pm 5,01**	3,83 \pm 0,15**	3,60 \pm 0,02**

* $P < 0,05$ відносно контролю; ** $P < 0,05$ відносно інтервального гіпоксичного тренування з введенням препаратів та гострої гіпоксії.

ти, а також реакції, пов'язані з фіксацією вуглекислого газу (піруваткарбоксілаза, фосфоенпіруваткарбоксілаза тощо). Тому, ймовірно, гостра гіпоксія викликає різке зниження ефективності окиснювального фосфорилування, пов'язаного, передусім, з окисненням саме α -КГЛ.

Важливо відзначити, що активація мітохондріального окиснення, викликана гострою

гіпоксією, знижується у тварин після проведеного курсу адаптації. ІГТ, попереджуючи активацію ПОЛ у тканині печінки під час дії гострої гіпоксії, зумовлюють зміни енергетичних реакцій МХ, ймовірно, через утилізацію ліпідів як субстратів дихання на початкових етапах адаптації [6]. Це може опосередковано свідчити про значне нагромадження первинних продуктів ПОЛ (зокрема дієнових кон'югатів) у щурів після ІГТ.

Деякі автори вважають [3], що у МХ реалізуються декілька шляхів утилізації первинних продуктів ПОЛ: у режимі холостого ходу або з енергетичними реакціями МХ, при яких первинні продукти ПОЛ використовуються як ефективні субстрати дихання. Не виключений шлях нагромадження глікогену у період ІГТ з наступним використанням його для синтезу жирних кислот.

За умов гострої гіпоксії збільшується внесок сукцинатоксидазного шляху порівняно з НАДН-оксидазним у загальний потік електронів дихального ланцюга, оскільки він менше чутливий до дефіциту кисню. Більше того, за умов гострої гіпоксії сукцинат натрію нагромаджується у тканинах, що робить його доступнішим для окиснення.

Робота дихального ланцюга МХ може підтримуватися також завдяки здатності тканини печінки деякий час використовувати як енергетичний субстрат лактат, який може надходити у кров з м'язів. Крім того, активність дихального ланцюга МХ печінки може підтримуватися за умов гіпоксії внаслідок підвищення концентрації амінокислот завдяки активації глюконеогенезу [4].

У разі щодобового введення L-аргініну у період ІГТ з наступним тестуванням гострою гіпоксією при окисненні сукцинату натрію і α -КГЛ досліджено зміни значень показників дихання МХ щодо гострої гіпоксії. При окисненні сукцинату натрію досліджено зниження АДФ-стимульованого дихання на фоні підвищення спряженості процесів дихання і фосфорилування. А за умов окиснення α -КГЛ показано зниження внеску ланки мітохондріального аеробного забезпечення, що

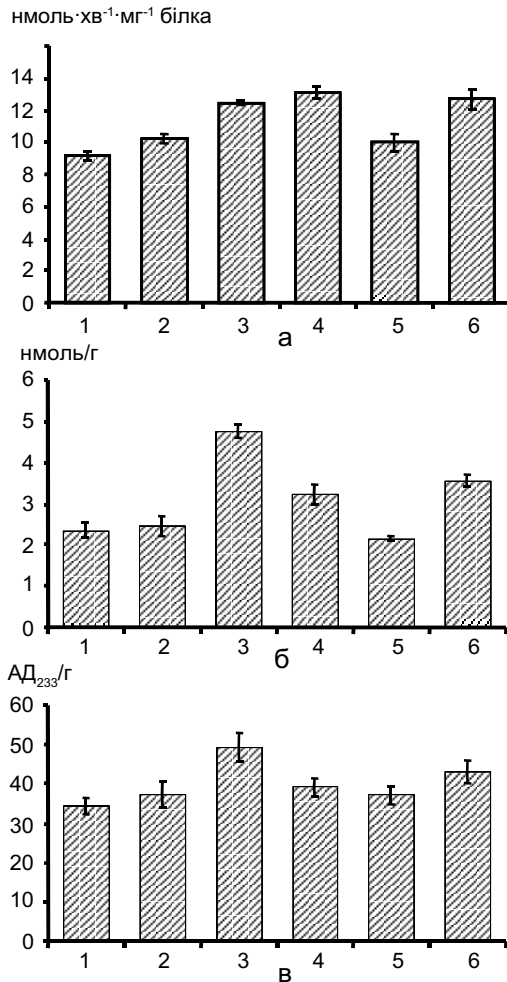


Рис. 1. Активність сукцинатдегідрогенази (а), вміст ТБК-реактивних продуктів (б) і дієнових кон'югатів (в) у тканині печінки при адаптації щурів до інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ), гострої гіпоксії та ІГТ при введенні L-аргініну або блокатора синтази оксиду азоту L-NNA і гострої гіпоксії: 1 - контроль, 2 - ІГТ, 3 - гостра гіпоксія, 4 - ІГТ і гостра гіпоксія, 5 - ІГТ, введення L-аргініну та гостра гіпоксія, 6- ІГТ, L-NNA і гостра гіпоксія.

оцінювали за показником стимуляції дихання у стані V_3 та величини АДФ/О, на фоні максимальної серед досліджуваних величин дихального контролю (V_3/V_4). Усі ці зміни відбувалися за умов пригнічення активності СДГ на 24 % і зниження на 34 % концентрації вмісту ТБК-реактивних продуктів без істотних змін вмісту дієнових кон'югатів.

Таким чином, реалізація ефектів екзогенного L-аргініну при ІГТ зумовлена зниженням процесів аеробного енергозабезпечення та продукції активних форм кисню, що може компенсуватися стимуляцією анаеробних шляхів утворення енергетичних субстратів, зокрема сукцинату натрію. Найкраще гальмівний ефект екзогенного оксиду азоту на інтенсивність мітохондріального дихання виявляється в активному метаболічному стані органел, коли їхнє дихання стимулюється добавленням АДФ.

Дослідження активності амінопірин-N-деметилази мікросомальної фракції печінки щурів у період ІГТ довело вірогідне зниження інтенсивності процесів мікросомального окиснення (МСО) на 37,2 % (рис. 2). Тестуюче подразнення гострою гіпоксією не змінювало МСО, активність якого залишалася на рівні інтактних щурів. Той самий тест, але у тварин після курсу ІГТ засвідчив різке (майже вдвічі) зниження активності МСО, яке надалі посилювалося при парентеральному введенні попередника біосинтезу оксиду азоту L-аргініну. Ефекти блокатора синтази оксиду азоту L-NNA нівелювали вплив екзогенного оксиду азоту при введенні L-аргініну, однак залишалися нижчими від значень при гострій гіпоксії.

Як показують результати досліджень, мітохондріально-мікросомальні відношення, які можуть здійснюватися за допомогою обміну відновленими еквівалентами на субстратній ділянці дихального ланцюга МХ, за умов гострої гіпоксії ймовірно змінюються. Доведено, що між силою гіпоксичного впливу, швидкістю проходження реакцій гідроксилювання у мікросомах печінки за умов *in vitro* та тривалістю фармакологічної дії лікарських препаратів існує кореляцій-

ний зв'язок. Тому гостра гіпоксія зумовлює зниження активності МСО внаслідок зменшення печінкового кровотоку та зниження концентрації кисню у гепатоциті. Якщо у першому випадку основна роль відведена зниженню концентрації субстратів для МСО у крові та гепатоцитах, то у другому - створюється можливість для надходження кисню у мітохондріальний дихальний ланцюг внаслідок зниження інтенсивності МСО при гострих гіпоксичних впливах. Такі взаємозв'язки можливі завдяки існуванню у клітині човникових механізмів, які здатні переносити протони через мембрану МХ у цитозоль і у зворотному напрямку. При цьому виникає можливість окиснення/відновлення цитоплазматичного фонду піридиннуклеотидів за участю дихальних ланцюгів. Цей механізм має виняткове значення у випадку, коли необхідна мобілізація мітохондріального НАДН для функціонування мітохондріальних та мікросомальних систем [5].

За літературними даними [16], нагромадження АФК у інтактних клітинах автоматично призводить до зворотного відкриття неселективних пор у МХ, активації дихання і відповідно до цього – зниження концентрації O_2 і продукції АФК [17]. Тобто, захист клітин від окисного стресу може здійснюватися як результат “м'якого” роз'єднання окисного фосфорилування, спряженого зі

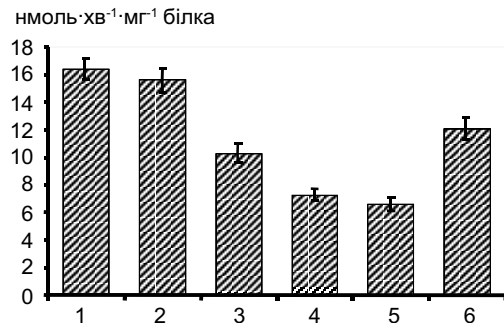


Рис. 2. Амінопірин-N-деметилазна активність мікросомальної фракції печінки щурів при адаптації до періодичної та гострої гіпоксії: 1 - контроль; 2 - гостра гіпоксія; 3 - ІГТ; 4 - гостра гіпоксія після ІГТ; 5 - поєднання ІГТ з введенням L-аргініну; 6 - поєднання ІГТ з введенням блокатора NO-синтази L-NNA.

збільшенням швидкості споживання O_2 , зниження рівня відновлення компонентів дихального ланцюга. Це призводить до зменшення концентрації кисню та швидкості продукції АФК у клітинах. Можливо, досліджена нами активація АДФ-стимульованого неспряженого дихання (про це свідчить зниження дихального коефіцієнта за Чансом при окисненні сукцинату натрію, але не α -КГЛ) під впливом L-NNA при ІГТ, що супроводжується інтенсифікацією процесів ліпопероксидації (збільшення вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ у тканині), є результатом адаптаційної перебудови функціонального стану мітохондрій під впливом зростаючої концентрації АФК.

Для регуляції кисеньзалежних процесів, які проходять у мітохондріальних і мікросомальних редокс-ланцюгах, вирішальне значення має різна спорідненість до кисню їх термінальних ділянок. Зокрема [11], цитохром-Р-450-залежні гідроксилази за умов гіпоксії можуть конкурувати за кисень з цитохромоксидазою. Тому за умов гострої нестачі кисню дихальний ланцюг МХ має переваги порівняно з мікросомальним. Таким чином, зниження процесів МСО при адаптації до гіпоксії підвищує стійкість до гіпоксичного ураження. Ця теза підтверджується даними про те, що при деяких станах організму, які супроводжуються зниженням інтенсивності МСО, стійкість до гіпоксичного впливу підвищується. Біологічний зміст таких змін полягає у звільненні кисню для потреб окисного фосфорилування, оскільки залежить від концентрації останнього як субстрату. Не слід виключати безпосереднє пригнічення ендогенним оксидом азоту МСО під впливом зростаючого об'єму NO у процесі адаптаційної перебудови організму після ІГТ [5]. Встановлено, що активність цитохрому Р-450 вже на посттранскрипційному рівні регуляції знижує стабільність мРНК [11]. Це підтверджують також наші результати досліджень процесів МСО з використанням інгібітора синтази оксиду азоту.

Таким чином, поєднання курсу ІГТ з парентеральним введенням L-аргініну сприяє

посиленню ефектів адаптації за умов різкого зниження концентрації кисню у вдихуваному повітрі та може використовуватися як ефективний засіб корекції екстремальних станів.

**N.M.Kurhalyuk, T.V.Serebrovskaya,
E.E.Kolesnikova, L.I.Aleksyuk**

EXOGENOUS L-ARGININE MODULATES THE EFFECTS OF ACUTE AND INTERMITTENT HYPOXIA ON LIVER MITOCHONDRIAL AND MICROSOMAL OXIDATION

It is known that protective effects of adaptation to intermittent hypoxia are mediated partly by stimulating of some mitochondrial and microsomal enzymes activity. Our objective was to investigate whether exogenous NO (L-arginine) or NO blocker (L-NNA) modulate mitochondrial and microsomal oxidation during acute hypoxia (AH) and intermittent hypoxic training (IHT). In control rats AH (inhalation of 7% O_2 , 30 min) provoked a decrease of ADP-stimulated liver mitochondrial respiration. However, the pattern of oxidation substrates was different from normoxic controls. In the presence of succinate, an increase of the Chance respiratory coefficient and the phosphorylation rate and a decrease of O_2 uptake efficacy with simultaneous activation of aspartate aminotransferase activity were observed. Simultaneously, oxidation of α -ketoglutarate, an NAD-dependent substrate, was inhibited. IHT caused reorganization of mitochondrial energy metabolism favoring NAD-dependent oxidation and improving the protection against acute hypoxia. After 14 days of normobaric IHT (10% O_2 , 15-min sessions with 15 min rest intervals, 5 times daily), in comparison to controls acute hypoxic challenge in the presence of succinate resulted in an increase of the Chance respiratory coefficient, the ADP/ O ratio and the phosphorylation rate, in activation of both aspartate and alanine aminotransferases, and in less lipid peroxidation. The microsomal oxidation was not changed under AH per se but significantly decreased (by 37%) during acute hypoxic test after IHT. These findings indicated a more efficient use of oxygen under hypoxic conditions after IHT pre-conditioning. The combination of IHT with L-arginine treatment (600 mg/kg intraperitoneally, daily before IHT sessions) provoked more pronounced decrease of tissue oxygen consumption and microsomal oxidative processes in comparison with IHT animals. L-arginine effects were abolished by the NO-synthase blocker L-NNA. We conclude that the combination of IHT with NO-donor treatment provokes a decrease in aerobic link of energy

regulation thereby increasing the tolerance to episodes of acute hypoxia.

*Ivan Franko Lviv National University;
Bogomoletz Institute of Physiology
Ukrainian Academy of Sciences, Kiev 01024,
sereb@mail.kar.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы: Методы биохимических исследований. - Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. - С.207-212.
- Карузина И. И., Арчаков А. И. Выделение микросомальной фракции печени и характеристика ее окислительных систем. - В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В. И. Ореховича. - М.: Медицина, 1977. - С. 49 - 52.
- Лебкова Н.П., Чижов А.Я., Бобков Ю.И. Адаптационные внутриклеточные механизмы регуляции энергетического гомеостаза при прерывистой нормобарической гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.Сеченова. - 1999.-**85**, №3.- С.403-411.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. - 2000. - №9. - С.3-12.
- Ратникова Л. А., Чистяков В. В., Ягужинский Л. С. Регуляторные взаимодействия дыхательной цепи митохондрий и окислительной системы эндоплазматического ретикула // Биохимия. - 1978. - **43**, №10. - С. 1809 - 1816.
- Семенов В.Л., Ярош А.М. Влияние гипоксии на окислительное фосфорилирование и перекисное окисление липидов митохондрий печени крыс при воспалении легких // Укр. биохим. журн.- 1991.- **63**, №2.- С.95-101.
- Скулачев В.П. Снижение внутриклеточной концентрации O₂ как особая функция дыхательных систем клетки // Биохимия.- 1994.- **59**, № 12.- С.1910-1912.
- Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. - В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. - М., Медицина. - 1977.- С.63-64.
- Темнов А.В., Сирота Т.В., Ставровская И.Г. и др. Влияние супероксида воздуха на структурную организацию и фосфорилирующее дыхание митохондрий // Биохимия.- 1997.-**62**, № 10.- С.1272-1279.
- Тимирбулатов Т.А., Селезнев С.И. Метод определения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб.дело.- 1988.- № 4.- С.209-211.
- Хаценко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома P-450 в печени // Биохимия. - 1998. - **63**, № 7. - С. 984 - 991.
- Brown G.C. Nitric oxide and mitochondrial respiration // Biochim and Biophys. Acta. - 1999. - 1411, № 2-3. - P.351-369.
- Chance B., Williams G. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // Adv. Enzymol.- 1956. - **17**.- P.65-134.
- Giulivi C. Functional implications of nitric oxide produced by mitochondria in mitochondrial metabolism // Biochem. J.- 1998.- **332**.- P.673-679.
- 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.
- Skulachev V.P. Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants // Q. Rev. Biophys. - 1996. - **29**. - P.169-202.
- Skulachev V.P. Why are mitochondria involved in apoptosis? Permeability transition pores and apoptosis as selective mechanisms to eliminate superoxide producing mitochondria and cell // FEBS Lett. - 1996. - **397**. - P.7-10.

Львів, ун-т ім. І. Франка М-ва освіти і науки України;

Ін-т фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 02.07.2001