

М.Р. Гжегоцький, У.В. Коник, Л.П. Козак, В.І.Ковалишин

Вплив олії амаранту, інтервального гіпоксичного тренування на ультраструктурні та метаболічні зміни у печінці при дії фтору і малих доз радіації

Проведены экспериментальные исследования по изучению влияния интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) и масла семян амаранта на ультраструктуру и окислительный метаболизм клеток и тканей печени крыс при совместном воздействии хронической фтористой интоксикации и малых доз радиации (суммарная доза 1 Гр). В исходном состоянии зафиксировано упорядочение и уплотнение размещения митохондрий, пероксисом, электронно-светлых липопротеиновых капель, гранул гликогена, а также сети агранулярного эндоплазматического ретикулума, что может быть связано с перестройкой метаболических потоков энергообеспечения путем глюконеогенеза из жирных кислот. Одновременно установлено снижение накопления ТБК-активных продуктов и значительное повышение активности антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы) и общей антиоксидантной активности. Гипоксическая тренировка и масло амаранта обуславливают адекватное протекание свободно-радикальных реакций и обеспечивают эффективную адаптацию организма при фтористой интоксикации и ионизирующим излучением посредством восстановления гомеостаза на ультраструктурном и метаболическом уровнях. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения ИГТ и масла амаранта в комплексную коррекцию патологических изменений, вызванных фтористой интоксикацией и ионизирующим излучением.

ВСТУП

Оскільки екстремальні впливи спричиняють порушення вільнорадикальних процесів в організмі, одним з пріоритетних напрямків науки є їх корекція за допомогою антиоксидантних препаратів, що суттєво покращує ефективність лікування і якість життя людей. У літературі описано вплив синтетичних і природних антиоксидантів. Крім того, відомі різні фізичні чинники, які здатні активувати більшість ланок енергетичного обміну, наприклад інтервальне гіпоксичне тренування, низькочастотне магнітне поле. Також відомо, що такі чинники ефективно підвищують неспецифічну резистентність організму та формують ефективний антиоксидантний захист організму в цілому [21]. Проблема комбінованої дії факторів зовніш-

нього середовища на організм людини є однією з ключових у біології, медицині, екології. Організм завжди знаходиться під дією комплексу факторів, оскільки практично не буває ситуацій ізольованої дії фактора [22]. Західний регіон України, а саме с.м.т. Соснівка характеризується підвищеним вмістом фтору у воді та ґрунті. Чорнобильська катастрофа призвела до підвищення радіаційного фону, яке не оминуло це шахтарське містечко. Тому вивчення поєднаної дії шкідливих факторів і розробка методів корекції викликаних ними порушень є особливо актуальною.

Серед природних адаптогенів перспективною вважається олія, отримана із насіння амаранту. Ця олія містить комплекс біологічно активних речовин, таких, як токофероли, каротиноїди, сквален, полінена-

© М.Р. Гжегоцький, У.В. Коник, Л.П. Козак, В.І.Ковалишин

сичені жирні кислоти тощо [2]. Інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ) відноситься до ефективних засобів стимуляції неспецифічної резистентності організму за допомогою дозованої гіпоксії і широко застосовується у спортивній практиці та профілактиці і лікуванні багатьох захворювань [17–19]. Як відомо, гіпоксія, впливаючи на енергетичний обмін тканин і організму в цілому, позначається на морфофункціональному стані внутрішньоклітинних структур, які беруть участь в енергопродукції [13]. У наших попередніх дослідженнях показано позитивний вплив ІГТ на окисний метаболізм та ультраструктуру тканин печінки при хронічній фтористій інтоксикації [24]. Доцільно припустити, що сумісна дія ІГТ та природного антиоксиданту спричинять більш виражені позитивні впливи на порушення, викликані дією шкідливих агентів навколишнього середовища.

Вищенаведені факти вказують на серйозні підстави для продовження дослідження ефекту ІГТ та олії амаранту – засобів, які здатні адекватно стимулювати вільнорадикальні реакції, індукувати антиоксидантний захист і забезпечувати спряженість різних фаз аеробного обміну, активувати процеси репаративної регенерації пошкоджених клітин і тканин.

Мета нашої роботи – з'ясування особливостей впливу ІГТ та олії амаранту на ультраструктуру та окисний метаболізм клітин і тканин печінки інтактних білих щурів і при поєднаному впливі хронічної фтористої інтоксикації та малих доз радіації.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 50 статевозрілих білих щурах-самцях, які були поділені на п'ять груп (по 10 щурів у кожній групі). До 1-ї групи (контроль) входили інтактні тварини. Тварин 2-ї групи піддавали поєднаній дії фронічної фтористої інтоксикації та іонізуючої радіації. Щури, які щоденно

споживали олію амаранту з їжею у дозі 38 мг /кг впродовж 10 діб склали 3-тю групу. Щурів 4-ї групи піддавали гіпоксичному тренуванню та щоденному споживанню олії амаранту з їжею у дозі 38 мг /кг. У 5-й групі тварин після поєднаної дії фтористої інтоксикації та іонізуючої радіації (за режимом 2-ї групи) піддавали ІГТ і вони також споживали олію амаранту (38 мг/кг) впродовж 10 діб. Поєднану дію фронічної фтористої інтоксикації та іонізуючої радіації моделювали чотириразовим опроміненням тварин у сумарній дозі 1 Гр на 4-му тижні перорального введення натрію фториду (10 мг/кг). Радіаційний вплив здійснювали чотириразово по 0,25 Гр з використанням приладу “Агат” (джерело Со). Гіпоксичне тренування проводили в барокамері в такому режимі: п'ятиразове піднімання тварин на “висоту” 3000 м по 10 хв, швидкість “піднімання” – 20 м/с. Перерва між сеансами гіпоксії – 15 хв, тривалість тренування – 10 діб. У першу добу тренування парціальний тиск кисню відповідав висоті 1000 м, на другу – 2000 м, на третю і до десятої – 3000 м [4]. Утримання, годування та евтаназію (декапітація) лабораторних тварин проводили відповідно до прийнятих у експериментальній практиці методик. Застосовані методи досліджень узгоджені з етичним комітетом університету.

Для електронно-мікроскопічного дослідження здійснювали забір біоптатів печінки, які фіксували в 2%-му розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36). Біоптати розрізали до розмірів 1 мм³ і постфіксували в розчині цього самого складу при температурі плавлення льоду. Після цього блоки тканин промивали, зневоднювали та заливали в суміш епону й аралдиту [23]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамикротомі УМТП-3М, а їх контрастування здійснювали в розчинах уранілу ацетату [26] та цитрату свинцю [27]. Вивчення та фотографування приготовлених зрізів проводили за допомогою елект-

ронного мікроскопа УЕМВ-100К (Україна). У тканині печінки визначали вміст проміжних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти) [20]. Досліджували активність антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази [8], глутатіонпероксидази (ГПО) [15], загальну антиокисну активність (I_{AOA}) [14]. Крім того, у крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ), при $\lambda = 254$ нм (ланцюгові амінокислоти), які характеризують ендogenous інтоксикацію організму [6]. Результати досліджень опрацьовували статистично з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень виявлено низку характерних ультраструктурних змін у клітинах тканин печінки білих щурів за умов дії натрію фториду та іонізуючого

випромінювання в малих дозах. Показано, що просвіт синусоїдних гемокапілярів розширений, заповнений лапатами масами плазми крові та еритроцитарними складжками (рис. 1,а), що може бути свідченням порушення коагуляційно-фібринолітичного гомеостазу [16]. В стінці синусоїдних гемокапілярів виявлено клітини Купфера, електронно-світла гіалоплазма яких вміщує багато мікровезикул, дрібні мітохондрії з розпушеними кристами та залишкові тільця. Гранулярний і агранулярний ендоплазматичні ретикулуми цих клітин дезорганізовані. Цистерни гіпертрофованого комплексу Гольджі цитоплазми гепатоцитів розширені, для значної кількості мітохондрій властиві розпушені зовнішня та внутрішня мембрани, а в матриксі зафіксовані преципітати та коагуляти білкового походження, що підтверджує їх деенергізацію [12]. Характерним є також за даних умов наявність дуже малої кількості дезорганізованих пероксисом, які інколи розміщуються парами. Ядра

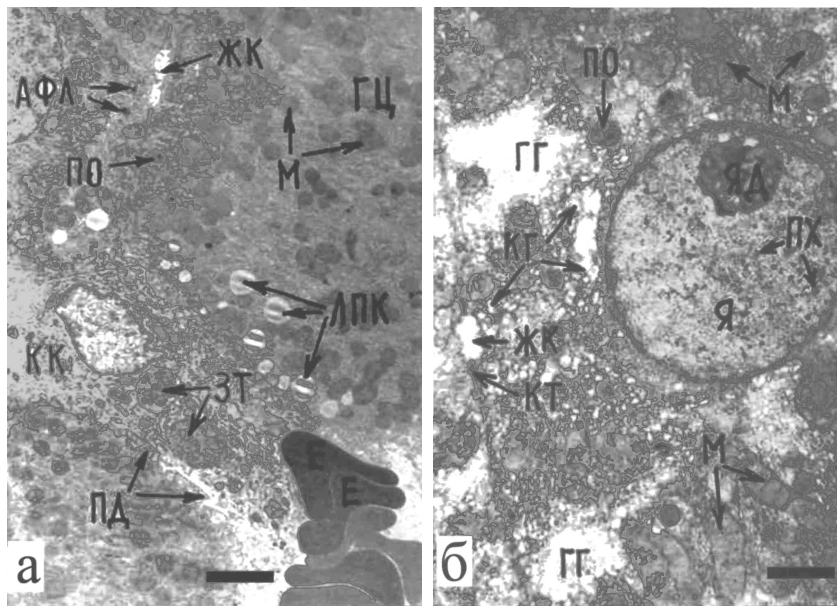


Рис. 1. Ультраструктура тканин печінки щурів за умов бінарної фтористої інтоксикації та іонізуючого випромінювання. Масштаб: а – 5,0 мкм, б – 2,2 мкм. Тут і на рис. 2–4: АФЛ – аутофаголізосома, ГГ – гранула глікогену, ГЦ – гепатоцит, Е – еритроцит, ЖК – жовчний капіляр, ЗТ – залишкове тільце, КГ – комплекс Гольджі, КК – клітина Купфера, ЛПК – ліпопротеїнова крапля, М – мітохондрія, ПД – простір Діссе, ПО – пероксисома, ПХ – преципітат хроматину, Я – ядро, ЯД – ядерце

цих гепатоцитів округлої форми, в своєму матриксі вміщують значні кількості преципітатів хроматину, гіпертрофоване ядро, що може вказувати на процеси апоптозу [5]. Каріотека таких ядер не має чітких контурів, а її зовнішня та внутрішня мембрани часто розпушені (див. рис. 1,б).

Розглядаючи можливі механізми порушення цілісності мембран мітохондрій, пероксисом, ендоплазматичного ретикулула, мембрани ядра, можна припустити, що до їх лабілізації призводять такі фактори, як супероксид-радикал, ліпопероксиди та радикали оксиду азоту, які зафіксовані за умов фтористої інтоксикації та іонізуючого випромінювання [7]. Нами паралельно проведені біохімічні дослідження тканин печінки щурів, які піддавалися поєднаному впливу хронічної фтористої інтоксикації та малих доз радіації, де виявлено збільшення продуктів ліпопероксидації (рис. 5). Згідно з представленими результатами, спостерігається зменшення потужності антиоксидантного захисту (АОЗ): за рахунок зниження як активності ГПО (у 4,2 раза), так і

каталази (на 24,5 %). Зменшення I_{AOA} зумовлене, очевидно, ще й виснаженням неферментативного компонента антиоксидантного захисту. Міра активації СОД у печінці на 47,7 % відносно норми була недостатньою для підтримання балансу ПОЛ-АОЗ. Отримані результати дають підстави припускати прямий взаємозв'язок пошкодження ультраструктур ядра, внутрішньоклітинних органел і мембран та порушення метаболізму кисню і нагромадження токсичних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків.

З метою диференціації вивчення коригуючої дії олії амаранту на перебіг патологічного процесу, що розвивається за участю натрію фториду та іонізуючого випромінювання, спочатку досліджувався окремо вплив олії амаранту на ультраструктурну організацію тканин печінки. Встановлено, що при десятидобовому споживанні олії амаранту не виявлено змін ультраструктурної організації як печінкових балок, так і синусоїдних гемокапілярів у порівнянні з контролем. Однак в просвітах синусоїдних

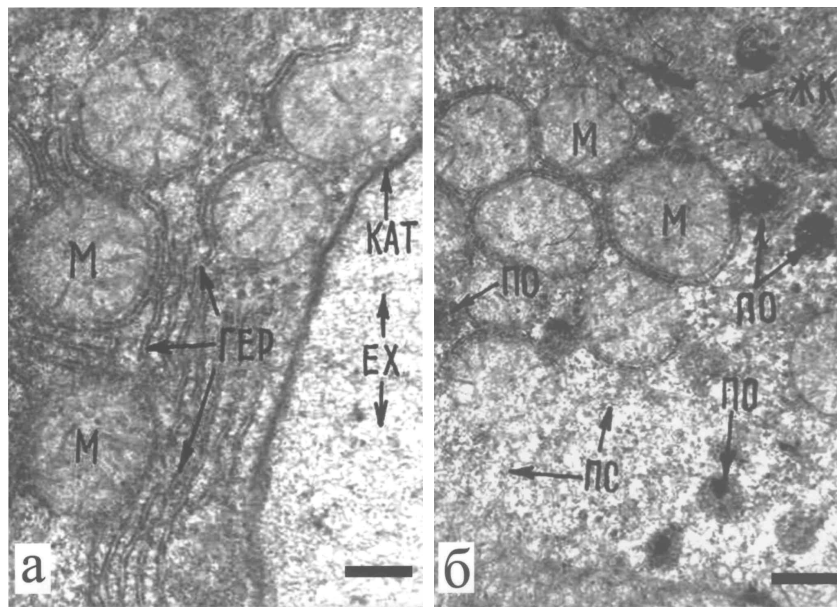


Рис. 2. Ультраструктура тканин печінки контрольної групи щурів, які щодобово з їжею отримували олію амаранту впродовж 10 діб. GER – гранулярний ендоплазматичний ретикулум, EX – еухроматин, КАТ – каріотека, ПС – полісома. Масштаб: а – 0,5 мкм, б – 1,5 мкм

гемокапілярів спостерігається значно більша кількість еритроцитів, ніж у тварин, що перебували на звичайному раціоні віварію. Цитоплазма гепатоцитів цих тварин насичена великою кількістю мітохондрій округлої форми (рис. 2,а). Ядра гепатоцитів мають кулеподібну форму, заповнені еухроматином та ядерцем. У цитоплазмі, що прилягає до каріотеки, виявлені скупчення каналів гранулярного ендоплазматичного ретикулума та мітохондрій. Біліарні полюси цитоплазми гепатоцитів, як видно з рис. 2,б, також вміщують значну кількість мітохондрій, дрібні пероксисоми, рибосоми і полісоми. Жовчні капіляри за цих умов дещо звужені. Збільшення кількості рибосом і мітохондрій у присарколемальній зоні може вказувати на індукцію синтезу білка і посилення функціонування системи енергопродукції, що узгоджується з даними літератури [5].

Нами також проведені електронно-мікроскопічні дослідження тканин печінки тварин, які з їжею споживали олію амаранту і одночасно підлягали дії інтервальної гіпоксії. Виявлено, що цитоплазма гепато-

цитів насичена великими масами гранул глікогену, а синусоїдні гемокапіляри заповнені еритроцитами (рис. 3,а). Значна кількість пероксисом і мітохондрій з добре вираженими кристами знаходиться в оточенні каналів гранулярного ендоплазматичного ретикулума та гранул глікогену. Ділянки цитоплазми гепатоцитів, представлені електронно-щільними гранулами глікогену, до яких прилягають мітохондрії та групи пероксисом, неоднакової електронної щільності та величини. Електронно-щільні пероксисоми при цьому поєднані зі значною кількістю розширених каналів агранулярного ендоплазматичного ретикулума, тоді як світлі пероксисоми окремими своїми периферичними ділянками майже зливаються зі скупченнями гранул глікогену. Значні скупчення пероксисом знаходяться також близько до каріотеки та розширених цистерн комплексу Гольджі. У деяких ділянках цитоплазми гепатоцитів знаходяться поєднання великих полів гранул глікогену, в центрі яких до каналів агранулярного ендоплазматичного ретикулума прилягають пероксисоми, розміщені

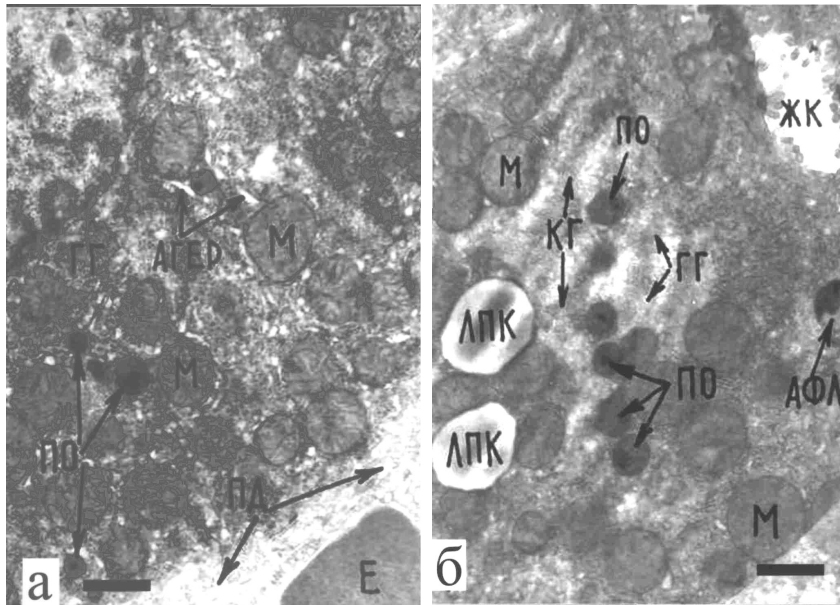


Рис. 3. Ультраструктура тканин печінки контрольної групи щурів за умов застосування інтервальної гіпоксії та олії амаранту. АГЕР – агранулярний ендоплазматичний ретикулум. Масштаб 1,7 мкм

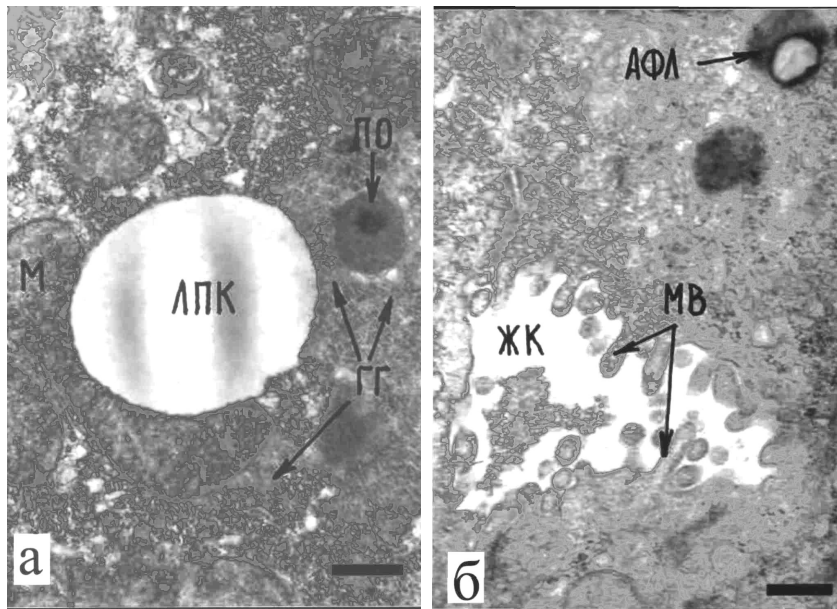


Рис. 4. Ультраструктура тканин печінки шурів з сумісною дією хронічної фтористої інтоксикації та іонізуючої радіації за умов застосування інтервального гіпоксичного тренування й олії амаранту. МВ – мікроросинка. Масштаб: а – 0,8 мкм, б – 0,4 мкм

у вигляді суцільних ланцюгів (рис. 3,б). По периферії такого скупчення глікогену ближче до центру знаходяться мітохондрії та ліпопротеїнові краплі, тоді як в бік розширеного жовчного капіляра – мітохондрії, аутофаголізосоми та гранулярний ендоплазматичний ретикулум.

Зафіксоване поєднання пероксисом, гранул глікогену, каналів ендоплазматичного ретикулума, ймовірно, пов'язане з трансформацією жирних кислот у вуглеводи, які в екстремальних умовах використовуються як енергетичний субстрат. Як відомо, глюконеогенез із жирних кислот може здійснюватися як через гліоксалатний цикл у самих пероксисомах, так і через постачання із пероксисом у мітохондрії ψ -окиснених жирнокислотних субстратів [10]. Можна припустити, що за умов застосування олії амаранту та ІГТ енергетика клітин значною мірою забезпечується внаслідок підвищення кількості пероксисом, мітохондрій і пероксисомо-ліпідоглікогенових асоціатів.

Дослідження ультраструктур тканин

печінки білих шурів з бінарною дією натрію фториду та іонізуючого випромінювання в малих дозах за умов впливу інтервальної гіпоксії та олії амаранту показали, що цитоплазма гепатоцитів вміщувала велику кількість мітохондрій. Впорядковане і щільне розміщення гігантських мітохондрій і електронно-світливих ліпопротеїнових крапель, пероксисом, гранул глікогену в цитоплазмі гепатоцитів свідчить про наростаюче залучення глікогену як субстрату в обмінних процесах, пов'язаних з пероксисомами та мітохондріями і зменшенням при цьому ролі ліпопротеїнів (рис. 4,а). Згідно з літературними даними, внутрішньоклітинне утворення вуглеводів із жирних кислот носить характер загальнобіологічної закономірності, яка лежить в основі адаптації живих систем до змін вмісту кисню та інших умов зовнішнього середовища [10]. Важливим є те, що цитоплазма вміщує сітку агранулярного ендоплазматичного ретикулума, рибосом, полісом, що прилягають до поодинокі

розміщених, оптимально розвинених пероксисом. Біліарний полюс цитоплазми гепатоцитів, як видно з рис. 4,б, вміщує значну кількість аутофаголізосом, до складу яких входять дрібні ліпопротеїнові краплі. Наявність у розширених жовчних капілярах мікрворсинок, а в їх просвітах електроннощільних мас, вказує на інтенсивне виділення продуктів обміну із гепатоцитів у жовч і відновлення фізіологічних показників печінки.

Відновлення ультраструктури тканин печінки після поєднаної дії фтористої інтоксикації та іонізуючого випромінювання при комплексному застосуванні ІГТ і олії амаранту проходило на фоні нормалізації суттєво змінених, внаслідок впливу цих чинників, показників системи ПОЛ \leftrightarrow АОЗ (рис. 5). Це виявляється у зменшенні істотно підвищеного в результаті поєднаної дії шкідливих чинників, вмісту ТБК-активних продуктів у тканині печінки, зростанні потужності антиоксидантного захисту. Спостерігається підвищення у тканині печінки на I_{AOA} 24,6 % активності каталази на 58,8 %, ГПО – в 4,6 раза. Біохімічні показники узгоджуються з

ультраструктурними характеристиками тканин печінки, оскільки збільшена активність каталази і ГПО супроводжується збільшенням числа пероксисом у клітині, з якими, як відомо, пов'язана важлива ланка кисневого метаболізму клітини [3].

За даних умов доцільно було визначити вміст МСМ, що характеризуються імунодепресивним ефектом і мають властивість впливати на продуктивність тканинного дихання, пригнічуючи властивість тканин акумулювати і трансформувати енергію, змінювати проникність клітинних мембран і мембранного транспорту [1]. Як показали результати досліджень, вміст МСМ₂₅₄ достовірно збільшений при дії радіації та фтористої інтоксикації на 35 % відносно контролю з $0,213 \pm 0,013$ до $0,288 \text{ од.Е} \pm 0,014$ од.Е відповідно після застосування ІГТ і олії амаранту знаходився в межах контрольних значень ($0,220 \text{ од.Е} \pm 0,013 \text{ од.Е}$).

Отримані результати дають підстави стверджувати, що комплексна дія ІГТ та олії амаранту призводить до підвищення антиоксидантного потенціалу, а це можливо внаслідок посилення енергетичного статусу через залучення продуктів ПОЛ в аеробні

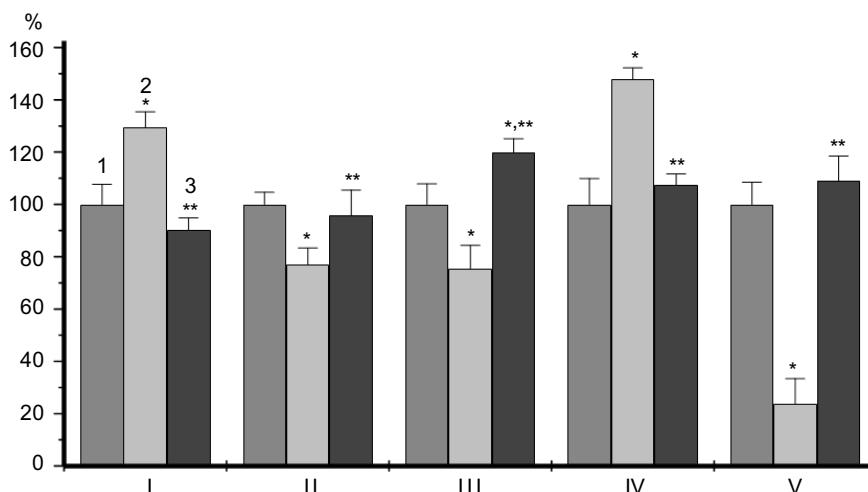


Рис. 5. Вплив комплексного застосування інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) та олії амаранту на біохімічні показники печінки щурів за умов бінарної дії хронічної фтористої інтоксикації та малих доз радіації. 1 – контроль, 2 – NaF і опромінення, 3 – NaF, опромінення, ІГТ і олія амаранту; I – малоновий діальдегід, II – загальна антиоксидантна активність, III – каталаза, IV – супероксиддисмутаза, V – глутатіонпероксидаза.

* $P < 0,05$ відносно контролю, ** $P < 0,05$ відносно NaF і опромінення

процеси. Згідно з сучасними даними при ІГТ, як і при інших гіпоксичних впливах, спостерігається утворення активних форм кисню, які в свою чергу активують ядерні фактори транскрипції NF- κ B, AP-1, NIF-1 α , NIF-3 α , що призводить до синтезу протекторних білків, серед яких ферменти антирадикального захисту [25]. Сприятливий ефект коригуючих чинників значною мірою, на наш погляд, пов'язаний із дією екзогенних антиоксидантів, що є в олії амаранту в оптимальній кількості. Адже відомо, що високий вміст антиоксидантів блокує активацію NF- κ B, AP-1 та інших факторів транскрипції, тоді як прооксиданти їх активують [28].

Таким чином, олія амаранту та ІГТ зумовлюють адекватне проходження вільнорадикальних реакцій і забезпечують ефективну адаптацію організму до дії фтористої інтоксикації та іонізуючого випромінювання через відновлення гомеостазу на ультраструктурному та метаболічному рівнях. Висока ефективність поєданого застосування ІГТ та олії амаранту при морфофункціональних змінах печінки обґрунтовує доцільність включення цих чинників у комплексну корекцію патологічних станів, спричинених сумісною дією фтористої інтоксикації та іонізуючого випромінювання.

M.R. Gzhegotsky, U.V. Konyk, L.P. Kozak, V.I. Kovalyshyn

THE INFLUENCE OF AMARANTH OIL AND INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING ON LIVER ULTRASTRUCTURAL AND METABOLIC CHANGES INDUCED BY FLUORINE INTOXICATION AND LOW DOSES OF IONIZING RADIATION

Ultrastructural and metabolic changes were studied during chronic fluorine intoxication and low doses of radiation (total dose is 1 Gr) in liver cells and tissues in rats fed with amaranth oil and treated with intermittent hypoxic training (IHT). The obtained data detected the ordered and compact position of mitochondria, peroxisomes, lipoprotein droplets with light electronic density, glycogen granules and also agranular endoplasmatic reticulum channels, which may be linked with

reorganization of metabolic pathway of energy supply from fat acids via gluconeogenesis. Simultaneously the decrease of TBA-reactive substances accumulation with the considerable increase in activity of the antioxidant enzymes (catalase, glutathione peroxidase) and index of general antioxidant activity have been established. Therefore, the combined effect of IHT and amaranth oil on adequate occurrence of free radical reactions provides the effective adaptation of organism to fluorine intoxication and ionizing radiation via the restoration of homeostasis on metabolic and ultrastructural levels. The obtained results allow to recommend IHT and amaranth oil for complex correction of changes, induced by fluorine intoxication and ionizing radiation.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Демяненко В.В. та ін. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Мет. рекомендації. – Тернопіль, 1998. – 31 с.
2. Гжегоцький М.Р., Панасюк Є.М., Петришин Ю.С. та ін. Вплив олії з насіння амаранту на процеси ліпопероксидації в слизовій оболонці травного тракту. – В кн.: Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці: Матеріали конф. – Львів, 2001. – С. 26.
3. Де Дюв К. Путешествие в мир живой клетки. – М.: Мир, 1987. – 255 с.
4. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Изменение биоелектрической активности сердца и коры головного мозга животных при импульсной гипоксии // *Nuroxia Medical J.* – 2000. – 8, № 1–2. – Р. 8–11.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 88 с.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск, 2000. – С. 344–351.
7. Коник У.В., Гжегоцький М.Р., Ковальчук С.М. Метаболічні ефекти олії амаранту та імпульсного гіпоксичного тренування за умов дії фтористої інтоксикації та малих доз радіації // *Фізіол. журн.* – 2002. – 48, № 6. – С. 79–84.
8. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
9. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – № 2. – С. 88–91.
10. Лебкова Н.П. Современные представления о внутриклеточных механизмах обеспечения энергетического гомеостаза в норме и при патологии // *Вестн. Рос. акад. наук.* – 2000. – № 9. – С. 16–22.
11. Лебкова Н.П. Ультраструктурная организация митохондрий при гипоксии и ее регуляция: Материалы международ. конф. "Митохондрии, клетки и активные

- форми кислорода". – Пушино, 2000. – С. 99–102.
12. Липина Т.В., Шорникова М.В., Ченцов Ю.С. Электронно-микроскопическое изучение митохондрия кардиомиоцитов левого желудочка крыс при антиортостатическом вывешивании // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – **137**, № 3. – С. 328–331.
 13. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятия, механизмы и способы коррекции // Там же. – 1997. – **124**, № 9. – С. 244–254.
 14. Мартынюк В. Б., Ковальчук С. Н., Тимочко М. Ф. Индекс антиокислительной активности биологического материала // Лаб. дело. – 1991. – № 3. – С. 19–22.
 15. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Там же. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
 16. Монастирський В.А. Коагулологія як наука про коагуляцію і регенерацію основних біологічних середовищ // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 1998. – № 2. – С. 56–66.
 17. Окуяма К., Джианг Д. Айхара К. Ультраструктурные изменения в легких на фоне гипоксической терапии: оценка терапевтической эффективности как разновидности импульсной терапии // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 67–71.
 18. Сребровська Т.В., Кургалюк Н.М., Носар В.І., Колеснікова Є.Е. Вплив інтервального гіпоксичного тернування та екзогенного оксиду азоту на процеси енергозабезпечення та ліпопероксидації у печінці шурів за умов гострої гіпоксії // Фізіол. журн. – 2001. – **7**, №1. – С. 85–92.
 19. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. – Екатеринбург, 2001. – 398 с.
 20. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.
 21. Тимочко М.Ф., Єлісеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів, 1998. – 141 с.
 22. Ушаков И.Б. Гипоксические механизмы комбинированных воздействий. – В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М., 2004. – С. 297–397.
 23. Glauert A.M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. – In: Practical methods in electron microscopy/ Ed. by Glauert A.M. – North-Holland (American Elsevier), 1975. – 207 p.
 24. Konyk U.V., Gzhegotsky M.R., et al. Oxygen – dependent metabolism in animals with chronic fluorine intoxication during hypoxic therapy // Hypoxia Med. J. – 2001. – **9**, № 1–2. – P. 6–9.
 25. Maulik N., Goswami S., Galang N., Das D. K. Differential regulation of Bcl-2, AP-1 and NF- κ B on cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemic stress adaptation // FEBS Lett. – 1999. – **443**. – P. 331–336.
 26. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // J. Cell Biology. – 1963. – № 17. – P. 208–212.
 27. Stempac J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell Biology. – 1964. – **22**. – P. 697–701.
 28. Wiener C. M., Booth G., Semenza G. L. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1 // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – **225**. – P. 485–488.