

УДК 615.152.21:616.153.915-39

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И L-АРГИНИН-NO СИСТЕМА**А.Н. Глебов, В.В. Зинчук****Кафедра нормальной физиологии ГГМУ**

Проводится анализ литературных и собственных данных об участии L-аргинин-NO системы в механизмах развития окислительного стресса. Предполагается, что NO-зависимые механизмы через изменение сродства гемоглобина к кислороду могут влиять на поток кислорода в ткани и в целом прооксидантно-антиоксидантный баланс организма при этом состоянии.

Ключевые слова: окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, оксид азота.

The analysis of literature and our own data on the involvement of L-arginine-NO system into the mechanisms of oxidative stress development has been presented. We suggest that under oxidative stress the NO-dependent mechanisms can affect oxygen supply to tissues and total body prooxidant-antioxidant balance through the change of hemoglobin-oxygen affinity.

Keywords: oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, nitric oxide.

Круговорот кислорода аэробных организмов сопровождается выработкой активных форм кислорода. Избыточная генерация прооксидантов в стационарных условиях тканей уравнивается образованием ферментативных и неферментативных внутри- и внеклеточных антиоксидантов, формируя определенный оптимальный уровень прооксидантно-антиоксидантного равновесия [10]. Состояние, при котором это равновесие изменено в связи с чрезмерной выработкой свободных радикалов и повреждением антиоксидантной системы (АС), обозначают как окислительный стресс. Данный термин впервые был употреблен в работе Paniker N.V. et al. [40]. За последние годы интерес к данной проблеме значительно вырос: по данным MedLine, было опубликовано в 1980 году – 73, 1990 – 209, 2003 – 4417 работ. Чрезмерная выработка или недостаточность клеточных механизмов защиты и репарации, ограничивающих образование и негативное воздействие активных форм кислорода/активных форм азота, именуется окислительным/нитрозирующим стрессом [35]. Окислительный стресс представляет собой состояние напряжения антиоксидантных систем, возникающее в результате либо высокого уровня образования активных кислородных метаболитов, либо недостаточной эффективности работы антиоксидантных механизмов [7]. Кения М.В. и др. [13] определяют окислительный стресс, как сдвиг тканевого баланса антиоксидантов и прооксидантов в сторону последних. Schettler V. et al. [45] характеризуют данное состояние, как нарушение прооксидантно-антиоксидантного клеточного баланса. По мнению Hayes J.D. et al. [29], окислительный стресс есть увеличение внутриклеточного уровня активных метаболитов кислорода. Особый интерес вызывает окислительный стресс, вызываемый введени-

ем липополисахарида (ЛПС). Клинические проявления его: эндотоксемия и сепсис – являются одной из наиболее частых причин смерти больных. В США ежегодно регистрируется 200 000 случаев септического шока, летальность которого составляет до 80% [22].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) инициируются первичным свободным радикалом, достаточно активным, чтобы отнять атом водорода от активной метиленовой группы ненасыщенных жирных кислот. Затем липидный радикал захватывает O_2 , образуя ROO^* , которые могут соединяться друг с другом или атаковать мембранные белки и также способны отнимать водород от соседних боковых цепей жирных кислот мембраны и тем самым распространять цепную реакцию ПОЛ. Существенно, что единственное событие инициации может привести к превращению сотен боковых цепей жирных кислот в моногидроперекиси липидов. Этот процесс распространения может многократно повторяться. Индуцирование ПОЛ может усиливаться до тех пор, пока имеются O_2 и ненасыщенные жирные кислоты. Наличие в мембране антиоксидантов обрыва цепи может прерывать фазу распространения: перехват данным антиоксидантом может привести к радикальной форме, способной реагировать с другим пероксильным радикалом, с его последующей ликвидацией (например, при димеризации) или может регенерировать как действующий антиоксидант в реакции с третьей молекулой.

Гидроперекиси липидов – довольно стабильные при физиологических условиях молекулы, но ряд факторов (переходные металлы, их комплексы) могут катализировать их окисление, инициировать новые циклы ПОЛ и распространять цепные радикальные реакции далее, тем самым усиливая пер-

воначальное повреждение. Расщепление углеродных связей при реакциях ПОЛ ведет к образованию алканалей (малонового диальдегида (МДА)), которые взаимодействуют с белковыми тиолами, перекрестно сшивают аминокислотные группы липидов и белков и вызывают образование хромолипидов и агрегированных белков; алкеналей (4-гидроксиноненаль), которые являются весьма биологически активными (ингибиторы агрегации тромбоцитов, активаторы аденилатциклазы, субстрат для глутатионтрансфераз); алканов (пентан и этан, образуемый в качестве конечного продукта окисления линолевой и арахидоновой кислот). Образование высокоактивных свободных радикалов ведет к первичным реакциям непосредственно в месте образования. Вторичные продукты перекисного окисления (липопероксильные радикалы и гидроперекиси липидов) могут диффундировать к соседним молекулам, инициируя следующие реакции, и тем самым распространяя биохимическое повреждение, изменяя структурную и функциональную целостность мембраны, ее текучесть и проницаемость и, в конечном итоге, нарушая клеточные функции.

Кроме того, ключевыми мишенями свободно-радикальных атак как внутри, так и вне клеток, могут быть белки, их модификация, что в случае ферментов может иметь усиленный эффект. За биологические последствия окислительного воздействия в большой мере отвечают химические модификации белков-мишеней, которые могут быть связаны как с необратимой потерей, так и с обратной регуляцией функции белков. Необратимая потеря функции белков вследствие окислительного и нитрозирующего стресса является важным отличительным признаком биологического старения и патологических ситуаций.

Антиоксидантные механизмы включают редокс-активные низкомолекулярные клеточные соединения, GSH или гасящие радикалы витамины E и C, а также ферментативные системы метаболизма активных форм кислорода (СОД, каталаза и GSH-пероксидаза). Антиоксиданты определяются как вещества, ингибирующие или задерживающие окислительное повреждение субклеточных белков, углеводов, липидов и ДНК. Хотя точные механизмы взаимодействия между различными антиоксидантами не вполне ясны, возможно, что одни антиоксиданты могут уравнивать другие, устанавливая клеточный редокс-потенциал и, таким образом, могут согласованно действовать, защищая от окислительного повреждения [27]. Очевидно, «антиоксидантная» функция намного сложнее простого гашения свободных радикалов, добавки

конкретного антиоксиданта могут нарушать естественный баланс других. Существует взаимозависимость между природными антиоксидантными факторами и присущим им синергическим взаимодействием. Так, введение α -токоферола в организм снижает уровень g -токоферола, который инактивирует радикалы через другой механизм, образуя продукт нитрования S-нитро- α -токоферол (его эффективность в плазме более, чем в 20 раз выше по отношению к обычному) [44]. Различные звенья АС находятся в тесных взаимоотношениях, ослабление одного звена, как правило, сопровождается усилением других [3, 7].

Некоторые из эндогенных антиоксидантов (например, GSH-пероксидаза, СОД и каталаза) действуют как первичный защитный механизм, тогда как витамин E играет вторичную роль, ослабляя реоксигенационное повреждение. Предполагается, что аскорбинат и GSH могут действовать как первая линия обороны от окислительного стресса при реперфузии, тогда как витамин E может действовать позднее при его более тяжелой форме, что частично объясняет противоречивые результаты изучения витамина E, полученные на различных животных моделях и в клинических исследованиях [27].

Антиоксиданты могут действовать по ряду механизмов, например: а) гася активные формы кислорода или их предшественников; б) ингибируя их образование; в) ослабляя катализ их выработки посредством связывания с ионами металлов; г) усиливая выработку эндогенных антиоксидантов; д) сокращая апоптозную гибель клеток путём повышающей регуляции гена Bcl-2 [27]. Ряд авторов выделяют трехступенчатый уровень организации системы антиоксидантной протекции: антикислородный, антирадикальный, антиперекисный [12, 15, 16].

При окислительном стрессе происходит чрезмерное образование свободных радикалов и специфическое повреждение тканей, нерегулируемое механизмами антиоксидантной системы [30]. Важный вклад в эту сложную иерархию антиоксидантной защиты вносит монооксид азота (NO), который является свободнорадикальной молекулой, способной взаимодействуя с супероксиданионом, образовывать пероксинитрит (мощный окислитель), а также может быть модификатором свойств гемоглобина. Образование NO, уникальной молекулы, выполняющей роль физиологического мессенджера, а в некоторых условиях цитотоксической эффекторной молекулы, происходит из аминокислоты L-аргинина под контролем фермента NO-синтазы и ряда кофакторов (L-аргинин-NO систе-

ма). Регуляция активности NO-синтазы идет по конечному продукту через обратную связь, NO способен связываться с гемической группой фермента, снижая тем самым его активность [21]. Производные оксида азота (NO^- , NO_2^- , ONOO^- и другие) опосредуют повреждающие токсические эффекты в организме. Биохимия NO двулика: с одной стороны, он может ограничивать окислительное повреждение (как обрывающий гаситель цепи радикалов), с другой - быть источником активных форм азота [35]. Между NO и свободными радикалами существуют сложные отношения, определенное равновесие (система гасителей O_2^- конкурирует с NO за образование ONOO^-), формируя развитие в биологическом компартменте окислительного либо нитрозирующего стресса [28]. Система транспорта кислорода участвует в поддержании оптимального уровня этого баланса организма, что наблюдалось в экспериментах при введении ЛПС, а также при целенаправленной модификации сродства гемоглобина к кислороду [9, 49].

Содержание NO определяется скоростью его образования и разложения, так как NO и его метаболиты в значимых количествах в тканях не запаиваются. Активность различных изоформ NO-синтаз колеблется в широком пределе: тип I (нейрональная) NO-синтаза имеет максимальное значение около 300, тип II (макрофагальная) - до 1000, тип III (эндотелиальная) - около 15 нмоль/мг/мин [8]. Определение концентрации NO в просвете сосудов на различных участках сердечно-сосудистой системы показывает диапазон его изменений в пределах 0,3-1,3 мкмоль [48]. По измерениям с помощью микроэлектродной техники установлено, что эндотелий может вырабатывать в 10-40 раз больше NO, чем это требуется для активации растворимой гемсодержащей гуанилатциклазы [37]. В печени мышей NO продуцируется со скоростью 2 мкмоль/г/час, а в других тканях в 5-10 раз меньше [4]. В ткани миокарда его содержание за счет синтеза эндотелиальной NO-синтазы составляет 100-300 пмоль [33]. Общее количество, синтезируемого NO, судя по уровню NO_3^- , колеблется от 150 до 1000 мкмоль/сут [47]. Образование NO эндотелием *in situ* или в культуре примерно равно 4 пмоль/кг белка/Чмин, что в перерасчете на общую массу эндотелия 1,5 кг для организма человека составляет 1728 мкмоль/сут [33]. Оценка образования NO в организме (методом вдыхания стабильного изотопа кислорода $^{18}\text{O}_2$) показала, что скорость его образования составляет $0,38 \pm 0,06$ мкмоль/кг/час, а общее суточное количество - 600-700 мкмоль [43]. Продуктами разложения NO является нестабильный, но специфический NO_2^- и

более стабильный и менее специфичный NO_3^- ; более 90% первого имеет эндотелиальную природу происхождения в организме человека [34]. Для регулирования уровня NO в регионах существуют различные механизмы, как - то: S-нитрозотиолы и динитрозильные комплексы негемового железа [2]. NO количественно и функционально отличается от O_2 . Для удовлетворения основных метаболических потребностей организма необходимы миллимолярные количества O_2 и наномолярные концентрации NO.

Возможны альтернативные источники образования NO. Окислительный процесс превращения гемоглобина в метгемоглобин под действием нитрит-ионов может быть сопряжен с синтезом NO [17]. Предложена концепция цикла азота, согласно которой в образовании NO имеет значение не только L-аргинин-NO система, но и нитритредуктазная система, т.е. в этом процессе восстановления важное значение имеет и активность электронно-донорных систем, участвующих в восстановлении гемоглобина [18]. Предполагается наличие собственных механизмов синтеза NO в эритроцитах, судя по накоплению конечных продуктов его метаболизма $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ [26], цитруллина [25]. Обнаружено методом иммуноблоттинга наличие в эритроцитах белков типа NO-синтазы [31]. Kang E.S. et al. [32] показали, что нормальные циркулирующие эритроциты содержат две изоформы NO-синтаз, не обладающие в обычных условиях каталитической активностью, хотя возможно, что незрелые эритроциты (эритробласты, ретикулоциты) могли бы экспрессировать их NO-синтазную активность, утрачивая ее по мере дифференциации. В этом аспекте дискутируется вопрос о значении существования в эритроцитах собственного источника NO (NO-синтазного или нитрит-гемоглобинового). Учитывая сложную природу участия NO в обеспечении различных функций организма, должны существовать эффективные механизмы регуляции его уровня.

Известно, что составной частью защитных механизмов при инициируемом гидроперекисями окислительном стрессе является оксигемоглобин, про- либо антиоксидантные качества которого зависят как от его кислородсвязывающих свойств, так и от состояния самой молекулы гемоглобина. С повышением сродства гемоглобина к кислороду уменьшается скорость аутоокисления оксигемоглобина в метгемоглобин и, наоборот, уменьшение сродства способствует образованию метформы [46]. В то же время гемоглобин может проявлять и прооксидантное действие путем образования гидроксильных радикалов. Показано, что оксигемог-

лобин оказывает прооксидантный эффект в культурах эндотелиальных клеток, причем при H_2O_2 -индуцированном окислении его в метформу [24]. Инкубация оксигемоглобина с H_2O_2 в присутствии диметилсульфоксида сопровождается превращением последнего в формальдегид и увеличением образования свободных радикалов, однако с повышением сродства гемоглобина к кислороду уменьшается генерация супероксидного аниона и, в конечном итоге, накопление конечного продукта [20].

Активность процессов ПОЛ в эритроцитарной массе, инициированная гидроперекисью третбутила, зависит от состояния гемоглобина, так как в содержащих метгемоглобин эритроцитах образование МДА и интенсивность хемилюминесценции значимо выше, чем в клетках, содержащих оксигемоглобин [36]. Степень инактивации эритроцитарной глутатион-пероксидазы коррелирует со скоростью окисления оксигемоглобина и во многом зависит от формирования гемихрома, а низкая активность каталазы соответствует более высокой концентрации метгемоглобина. Скорость окисления глутатиона нитритом натрия в присутствии оксигемоглобина снижается, и только после перехода значительной части оксигемоглобина в метформу наблюдается прирост концентрации окисленного глутатиона [24]. Гемоглобин, обладая пероксидазными свойствами, участвует в окислении липопротеидов низкой плотности. Показано, что активной формой, вызывающей свободнорадикальные процессы в эритроцитах и ковалентное перекрестное сшивание мембранных белков, является глобиновый радикал, образующийся при окислении метформы гемоглобина [38].

Эритроцитарное звено первым реагирует на повышение активности свободнорадикальных процессов и первым исчерпывает свои компенсаторные возможности [1]. Инкубация эритроцитарной взвеси с окислительными сыворотками демонстрирует немедленную реакцию эритроцитов на изменение интенсивности ПОЛ и характеризует высокую степень участия этих клеток не только в гемореологии, но и в системе антиоксидантной защиты [19]. По-видимому, эритроцитарное звено первым исчерпывает свои компенсаторные возможности, и такое положение «посредника» между функциональными системами в свою очередь предполагает, что именно оно ответственно за изменения кислородсвязывающих свойств крови на фоне интенсификации свободнорадикального окисления. Активация свободнорадикальных процессов также обуславливает гемореологические нарушения, реализуемые через повреждение циркулирующих эритроцитов (потеря мембранных липидов,

повышение жесткости билипидного слоя, агрегация мембранных белков) [39], оказывая опосредованное влияние и на другие показатели КТФ.

Вопрос о роли КТФ крови в процессах поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма до сих пор остается открытым. При уменьшении показателя $p50$ наблюдается снижение диеновых конъюгатов (ДК), МДА, оснований Шиффа (ОШ) и повышение активности каталазы и концентрации α -токоферола в эритроцитах, инкубированных с 2,5%-ным и 5%-ным раствором $NaOCl$, с выраженной дозозависимой динамикой изменений [14]. Цианат необратимо взаимодействует с NH_2 -концевым валином молекулы гемоглобина, образуя карбаминные связи. Это соединение карбаминирует многие протеины необратимо на N-концевых α -аминогруппах внутренних лизинов, а также обратимо на SH-группах [23]. Карбаминирование аномального гемоглобина предупреждает серповидноклеточную трансформацию эритроцитов и продлевает их срок жизни *in vivo*, что с успехом применяется для лечения соответствующей анемии [45].

В наших исследованиях установлено, что окислительный стресс сопровождается существенными, однонаправленными, хотя и неоднозначными по степени выраженности изменениями КТФ крови, коррелирующими с активностью процессов ПОЛ [5, 6]. Развитие окислительного стресса (при введении эндотоксина) характеризуется активацией процессов ПОЛ и снижением антиоксидантного потенциала в крови у кроликов [6]. Происходит повышение содержания ДК и ОШ, а также снижение активности каталазы и содержания β -токоферола в условиях активации процессов свободнорадикального окисления липидов в плазме и эритроцитах, отмечаются значительные ухудшения кислородсвязывающих свойств крови. Развитие окислительного стресса у кроликов характеризовалось развитием гипоксии, которая была еще более выражена при ингибировании NO-синтазы метиловым эфиром N^G -нитро-L-аргинина. С учётом реальных значений pH, pCO_2 и температуры тела через 120 и 240 мин. после введения ЛПС реальное $p50$ возросло на 4,6% и 9,6% ($p < 0,05$), после введения ингибитора NO-синтазы при окислительном стрессе $p50$ реально увеличивалось на 23,9% ($p < 0,05$) и 42,1% ($p < 0,05$) на 120 и 240 мин., что отражает более выраженный сдвиг реальных кривых диссоциации оксигемоглобина вправо [50]. На уровне микроциркуляции это может быть чрезвычайно важным для модифицирования его кислородсвязывающих свойств и, в конечном итоге, для оптимальной оксигенации тканей.

Гемоглобин, изменяя свое сродство к кислороду, может регулировать поток кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нём и тем самым предупреждать избыточное его использование для свободнорадикального окисления, что позволяет рассматривать сродство гемоглобина к кислороду как один из факторов, участвующих в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма [10, 50]. Составной частью защитных механизмов при инициируемом гидроперекисями окислительном стрессе является оксигемоглобин, про- либо антиоксидантные качества которого зависят как от его кислородсвязывающих свойств, так и от состояния самой молекулы гемоглобина. Предполагается возможность ослабления прооксидантного потенциала модифицированным гемоглобином [41].

Анализ приведенных литературных и собственных данных об участии L-аргинин-NO системы в регуляции прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма позволяет предполагать, что NO-зависимые механизмы (и прежде всего эндотелиальной природы через изменения) сродства гемоглобина к кислороду могут влиять на поток кислорода в ткани и в целом прооксидантно-антиоксидантный баланс организма при окислительном стрессе.

Данная работа выполнена частично благодаря финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (№ Б03-019).

Литература

1. Азизова О.А., Пирязев А.П., Никитина Н.А. // «Патофизиология органов и систем. Типовые физиологические процессы»: Тез. докл. II Российского конгресса по патофизиологии. - М., 2000. - С.180-181.
2. Ванин А.Ф. // Биофизика. - 2001. - Т. 46, № 4. - С. 631-641.
3. Владимиров Ю.А. // Вестник Рос. АМН. - 1998. - № 7. - С. 43-51.
4. Галаган М.Е., Киладзе С.В., Ванин А.Ф. // Биофизика. - 1997. - Т. 42, № 3. - С. 687-693.
5. Глебов А.Н., Зинчук В.В. // Весті АН РБ /сер. Мед.- біял.нав. - 2002. - № 2. - С. 71-74.
6. Глебов А.Н., Зинчук В.В. // Тез. докл. X съезда белорусского общества физиологов. - Минск, 2001. - С. 37-38.
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. // Усп. соврем. биологии. - 1993. - Т. 113, № 3. - С. 286-296.
8. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. // Биохимия. - 2000. - Т. 65, № 4. - С. 485-503.
9. Зинчук В.В. // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 2001. - Т. 131, № 1. - С. 39-42.
10. Зинчук В.В., Борисюк М.В. // Успехи физиологических наук. - 1999. - Т. 30, № 3. - С. 38-48.
11. Зинчук В.В., Глебов А.Н. // «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии»: Сб. науч. тр. V съезда гематологов и трансфузиологов РБ. - Минск, 2003. - С. 166-1168.
12. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. // - М.: ВИНТИ, серия биофизика, 1986. - 197 с.
13. Кеня М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. // Усп. соврем. биол. - 1993. - Т. 113, № 4. - С. 456 - 470.
14. Корнейчик В.Н., Зинчук В.В., Борисюк М.В. // Весті АН РБ /

- сер. біял.нав. - 1999. - № 4. - С. 70-74.
15. Литвицкий П.Ф., Грачев С.В. Повреждение клетки. - М, 1997. - 52 с.
16. Лю Б.Н., Ефимов М.Л. // Усп. совр. биол. - 1976. - Т. 82, № 2. - С. 236-251.
17. Петренко Ю.М., Шашурин Д.А., Титов В.Ю. // Эксперим. и клинич. фармакол. - 2001. - Т. 64, № 2. - С. 72-80.
18. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. - М.: Наука, 1997. - 156 с.
19. Ройтман Е.В., Деметъева И.И., Азизова О.А. //Клинич. лаборатория диагностика. - 2001. - № 3. - С. 42-43.
20. Alayash A.I., Fratantoni J.C., Bonaventura C. // Archive of Biochemistry and Biophysics. - 1992. - Vol. 298. - P. 114-120.
21. Albakri Q.A., Stuehr D.J. // J. Biol. Chem. - 1996. - Vol. 271, № 10. - P. 5414-5421.
22. Allen J.N., Moore S.A., Liao Z. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 1997. - Vol. 16. - P. 119-126.
23. Allison T.B., Pieper G.M., Clayton F.C. // Am. J. Physiol. - 1976. - Vol. 230, № 6. - P. 1751-1754.
24. Balla J., Jacob H.S., Balla G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1993. - Vol. 90, № 20. - P. 9285-9289.
25. Chen L.Y., Mehta J.L. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1998. - Vol. 32. - P. 57-61.
26. Deliconstantinos G., Villiotou V., Stavrides J.C. // Anticancer. Res. - 1995. - Vol. 15. - P. 1435-1446.
27. Dhalla N.S., Elmoselhi A.B., Hata T. // Cardiovascular Research. - 2000. - Vol. 47. - P. 446-456.
28. Esprey M.G., Miranda K.M., Feelisch, M. // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 2000. - Vol. 899. - P. 209-221.
29. Hayes J.D., McLellan L.I. // Free. Radic. Res. - 1999. - № 4. - P. 273 -300.
30. Hensley K., Robinson K.A., Gabbita S.P. // Free. Radic. Biol. Med. - 2000. - Vol. 28, № 10. - P. 1456-1462.
31. Jubelin B.C., Gierman J.L. // Am. J. Hypertens. - 1996. - Vol. 9. - P. 1214-1219.
32. Kang E.S., Ford K., Grokulsky G. // J. Lab. Clin. Med. - 2000. - Vol. 135, № 6. - P. 444-451.
33. Kelm M. // Biochimica et Biophysica Acta. - 1999. - № 1411. - P. 273-289.
34. Kelm V., Rath J. // Basic. Res. Cardiol. - 2001. - Vol. 96. - P. 107-127.
35. Klatt P., Lamas S. // Eur. J. Biochem. - 2000. - Vol. 267. - P. 4928-4944.
36. Lissi E., Franz R., Cabezas J. // Cell. Biochem. Funct. - 1986. - Vol. 4, № 1. - P. 61-68.
37. Malinski T., Taha Z. // Nature. - 1992. - Vol. 358. - P. 676-677.
38. Miller Y.I., Altamentova S.M., Shaklai N. // Biochemistry. - 1997. - Vol. 36, № 40. - P. 12189-12198.
39. Mo J., Fan J., Guo Z. // Med. Hypotheses. - 1993. - Vol. 41, № 6. - P. 516 - 520.
40. Paniker N.V., Srivastala S.K., Beutler E. // Biochim. Biophys. Acta. - 1970. - Vol. 215. - P. 456-460.
41. Privalle C., Talarico T., Keng T. // Free. Radic. Biol. Med. 2000. - Vol. 15. - P. 1507-1517.
42. Rivera C.M., Leon Velarde F., Huicho L. // Journal of Comparative Physiology. - 1995. - Vol. 164, № 8. - P. 659-662.
43. Sakinis A., Jungersten L., Wennmalm A. // Clin. Physiol. - 1999. - Vol. 19, № 6. - P. 504-509.
44. Saldeen T., Li D., Mehta J.L. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 34. - P. 1208-1215.
45. Schettler V., Methe H., Staschinsky D. // Ther. Apher. - 1999. - № 3. - P. 219-226.
46. Stepuro I., Chaikovskaya N., Piletskaya T. // Pol. J. Pharmacol. - 1994. - Vol. 46. - P. 601-607.
47. Tannenbaum S. // Science. - 1994. - № 205. - P. 1333-1335.
48. Vallance P., Patton S., Bhagat K. // Lancet. - 1995. - № 345. - P. 153-154.
49. Zinchuk V.V. // J. Physiol. & Biochem. - 1999. - Vol. 55, № 4. - P. 301-308.
50. Zinchuk V.V., Glebov A.N. // International conference «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health». - Smolensk, 2003. - P. 34.