

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС К ДЛИТЕЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ НИЗКИХ ДОЗ ОКСИДА АЗОТА

Мартусевич Андрей Кимович, доктор биологических наук, в.н.с. отделения экспериментальной медицины с виварием¹, профессор кафедры «Физиология и биохимия животных»²

Соловьева Анна Геннадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения экспериментальной медицины с виварием¹

Мартусевич Анастасия Анатольевна, аспирант кафедры «Биохимия и физиология»³

¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России 603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18; Тел. (831) 436-25-31, e-mail: crystmart@yandex.ru

²ФГБОУ ВПО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия» 603097, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 97.

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

603097, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

Ключевые слова: оксид азота, токсичность, лактатдегидрогеназа, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза

Целью исследования служила оценка влияния ингаляций оксида азота на состояние эритроцитов крыс в субхроническом эксперименте. Было сформировано 3 группы животных: контрольная группа (n=10), включающая животных, которым не выполняли никаких манипуляций; и две основные группы (n=10 в каждой), животные которых получали ингаляции газовой смеси с повышенной концентрацией кислорода (75-80% об.) и воздушной смеси, содержащей оксид азота (концентрация – 20 ppm) соответственно. Ингаляции осуществляли ежедневно в течение 30 дней, их продолжительность составляла 10 мин., а скорость подачи газовой смеси – 2 л/мин. В эритроцитах животных определяли активность лактатдегидрогеназы, супероксиддисмутазы и каталазы, уровень лактата и концентрацию малонового диальдегида. Установлено, что тридцатидневная оксигенация способствует активации энергетического метаболизма, тогда как при ингаляциях оксида азота наблюдали пропорциональное снижение его каталитических свойств в обеих реакциях при минимальном повышении уровня лактата. Также выявлено, что проведение длительного курса ингаляций кислорода инициирует активацию процессов липопероксидации, чего не наблюдается при использовании оксида азота. Ингаляции молекулярного кислорода не изменяют каталитических свойств антиоксидантных ферментов, а оксид азота обеспечивает их стимуляцию, что преимущественно проявляется для супероксиддисмутазы.

Введение

Многогранная биологическая роль кислородсодержащих соединений азота предопределяет различный характер их участия в функционировании живых систем [1-5]. При этом особое значение имеет действующая концентрация вещества, детерминирующая направленность эффекта последнего [1, 6]. Так, высокие дозы оксидов азота обладают безусловным токсическим действием [7-12], преимущественно реализуемым за счет образования сильнейшего окислителя – пероксинитрата (ONOO⁻) [1, 12]. Напротив, небольшие концентрации оксидов азота, в первую очередь монооксида, способны обеспечивать биорегуляторные функции, в частности, участвуя в процессах передачи нервного импульса, модуляции текущего тонуса сосудов, межклеточной сигнализации и др. [1-3, 5, 9, 13, 14]. На молекулярном уровне NO способствует оптимизации энергетического метаболизма клеток, стимуляции антиоксидантных систем и

каталитической активности детоксикационных ферментов [13, 15-19], что подтверждают наши данные, полученные как в экспериментах с образцами крови человека *in vitro* [7, 8, 20], так и при проведении непродолжительного курса ингаляций соединения [8].

С другой стороны, известно, что токсические эффекты оксидов азота могут проявляться при накоплении в организме значительных концентраций активных форм азота при их длительном поступлении [12]. Это, в частности, подтверждают результаты, полученные Tatsumi T. et al. (2000) [11]. В то же время особенности реакции организма животных на действие низких доз монооксида азота ранее не изучались.

В связи с этим целью данного исследования служила оценка влияния ингаляций оксида азота на состояние эритроцитов крыс в субхроническом эксперименте (30 дней).

Объекты и методы исследований

В эксперимент было включено 30 крыс-

самцов линии Вистар (масса тела 200-250 г). Было сформировано 3 группы животных равной численности: контрольная группа (n=10), включающая животных, которым не выполняли никаких манипуляций; и две основные группы (n=10 в каждой), животные которых получали ингаляции газовой смеси с повышенной концентрацией кислорода (75-80% об.) и воздушной смеси, содержащей оксид азота (концентрация – 20 ppm) соответственно.

Ингаляции осуществляли ежедневно в течение 30 дней, их продолжительность составляла 10 мин., а скорость подачи газовой смеси – 2 л/мин. Для проведения ингаляций животных (по одному) помещали в эксикатор, в котором производили подачу и отведение газовой смеси.

Синтез NO-содержащей воздушной смеси осуществляли с помощью экспериментального генератора, разработанного в Российском федеральном ядерном центре - Всероссийском НИИ экспериментальной физики (г. Саров) [20]. Для изучения влияния молекулярного кислорода использовали медицинский кислород в баллонах (производство – ООО «Промингаз», г. Нижний Новгород).

Кровь из подъязычной вены у животных контрольной группы получали однократно, а у крыс основных групп – до начала и по окончании полного курса ингаляций. Биологическую жидкость стабилизировали 3,8% водным раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Для получения эритроцитарной массы кровь центрифугировали при 3000 об⁻¹ в течение 10 минут. Эритроциты трехкратно отмывали изотоническим раствором хлорида натрия.

В качестве маркера состояния энергетического метаболизма использовали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а о его направленности судили по соотношению последней в прямой (ЛДГпр) и обратной (ЛДГобр) реакциях. Активность ЛДГ определяли в гемолизате эритроцитов в дистиллированной воде (1 : 40 по объему) по методу Г.А. Кочетова (1980). Уровень лактата в эритроцитах оценивали с помощью автоматического анализатора SuperGL Ambulance.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методу Т.В. Сироты (1999), а каталазы – по М.А. Королук (2003).

Уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах оценивали по методу В.Г. Сидоркина, И.А. Чулошниковой (1993).

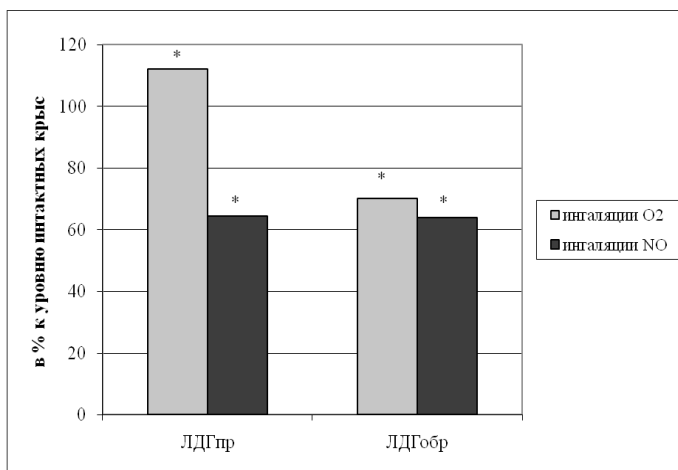


Рис. 1 - Активность лактатдегидрогеназы в прямой (ЛДГпр) и обратной реакциях (ЛДГобр) при длительном курсе ингаляций кислорода и оксида азота (в % от уровня интактных животных, принятого за 100%; «*» – уровень значимости различий по сравнению с уровнем, характерным для интактных животных $p < 0,05$)

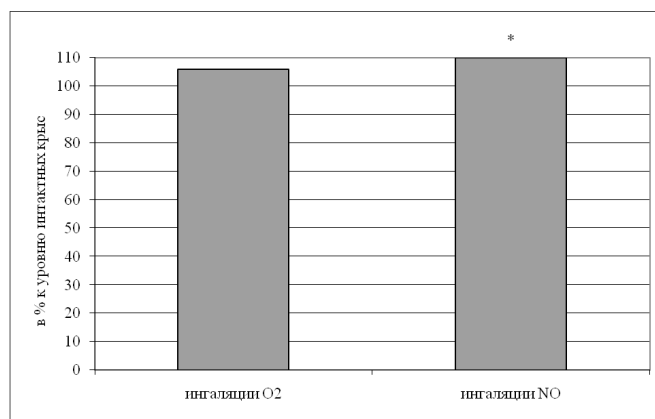


Рис. 2 - Уровень лактата в эритроцитах крыс при длительном курсе ингаляций кислорода и оксида азота (в % от уровня интактных животных, принятого за 100%; «*» – уровень значимости различий по сравнению с уровнем, характерным для интактных животных $p < 0,05$)

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли H-критерий Краскала-Уоллеса.

Результаты исследований

В рамках комплексной оценки метаболического статуса эритроцитов нами проведен анализ параметров энергетического обмена и

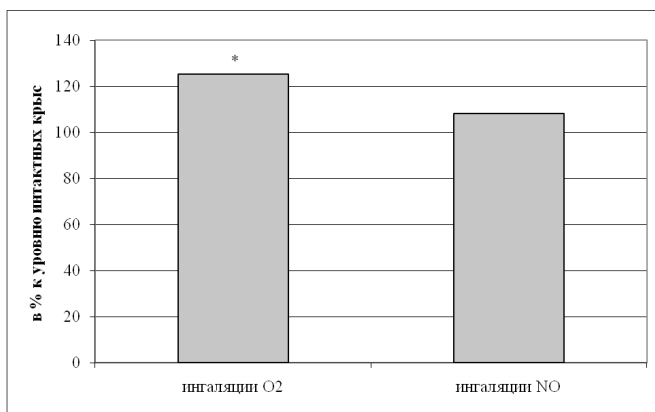


Рис. 3 - Концентрация малонового диальдегида в эритроцитах крыс при длительном курсе ингаляций кислорода и оксида азота (в % от уровня интактных животных, принятого за 100%; «*» – уровень значимости различий по сравнению с уровнем, характерным для интактных животных $p < 0,05$)

процессов липопероксидации в них. Первым компонентом исследования служило уточнение влияния продолжительного курса ингаляций кислорода и монооксида азота на промежуточную стадию энергетического метаболизма, включавшее изучение каталитических свойств лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в прямой и обратной реакциях, а также текущей концентрации лактата в эритроцитах (рис. 1 и 2). Установлено, что тридцатидневная оксигенотерапия способствует стимуляции прямой реакции фермента (рис. 1), протекающей на фоне умеренного ингибирования обратной (на 12 и 35,6% по сравнению с уровнем, характерным для интактных крыс; $p < 0,05$ для обоих случаев). По нашему мнению, это может быть связано с компенсаторной активацией клеточной системы утилизации кислорода, возникшей в условиях умеренной гипероксии [6, 10, 21, 22].

Воздействие NO приводит к формированию иных сдвигов оцениваемых показателей: каталитическая активность энзима существенно и пропорционально снижается в обеих изученных реакциях (на 30 и 34% относительно физиологического уровня; $p < 0,05$ для обоих процессов). Это служит отражением достаточно специфического модулирующего действия соединения на энергетический метаболизм клетки, ассоциированным с рибозилированием глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, ключевого фермента гликолиза [17, 23, 24], а также потенциально - других белков, относящихся к энергетическому обмену [25, 26].

Для оценки результата этого воздействия

изучали концентрацию лактата в эритроцитах (рис. 2). Выявлено, что оба сопоставляемых фактора индуцировали умеренное повышение уровня данного метаболита (+5,7 и +9,8% для ингаляций кислорода и оксида азота соответственно), причем статистически значимой указанная тенденция была лишь после курса ингаляций NO ($p < 0,05$). На этом основании, а также с учетом данных о модификации режима функционирования лактатдегидрогеназы, можно заключить, что оба изучаемых влияния не оказывают значимого патологического воздействия на энергетический обмен эритроцитов крыс даже при длительном применении.

Вторым компонентом анализа служила оценка параметров окислительного метаболизма эритроцитов – концентрации малонового диальдегида в них и активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы). Выявлено, что изучаемые воздействия оказывают неодинаковое действие на рассматриваемое звено обмена веществ красных клеток крови (рис. 3).

Так, проведение длительного курса ингаляций молекулярного кислорода способствует значимому и достоверному повышению уровня малонового диальдегида в эритроцитах (на 25,2% относительно интактных крыс; $p < 0,05$). В то же время тридцатидневное воздействие оксида азота приводит лишь к умеренному нарастанию концентрации метаболита процессов липопероксидации, регистрирующемуся только на уровне тенденции (+8,2% по сравнению с животными контрольной группы; $p < 0,1$). Это дает основание предположить, что оксигенация при длительном использовании провоцирует активацию процессов перекисного окисления в эритроцитах, чего не прослеживается при проведении ингаляций оксида азота в низкой концентрации.

Данное предположение полностью подтверждается результатами сравнительной оценки каталитических свойств наиболее значимых антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов – у животных контрольной и основных групп (рис. 4). Обнаружено, что ингаляции молекулярного кислорода не способствуют существенному изменению активности обоих энзимов, тогда как продолжительное действие воздушного потока, содержащего оксид азота (20 ppm), приводит к значительному нарастанию активности ферментов, в первую очередь – супероксиддисмутазы (увеличивается в 1,62 раза относительно здоровых жи-

вотных; $p < 0,01$). С учетом сведений о динамике уровня малонового диальдегида, указывающих на ее сохранность на физиологических значениях при ингаляциях оксида азота, логично говорить о стимуляции антиоксидантных резервов эритроцитов при данном воздействии, реализующем преимущественно за счет ферментного звена антиокислительной защиты. В свою очередь превалирующее влияние NO на каталитические свойства супероксиддисмутазы могут быть связаны с прямым активирующим действием на нее оксида азота, что было показано ранее в экспериментах *in vitro* [27]. Более того, подобная динамика может иметь компенсаторное значение в условиях длительного курса ингаляционного применения NO, так как именно указанный фермент способен выступать в качестве интраорганизменного носителя молекул оксида азота, доставляющего соединение к органам и тканям и способствующего реализации его молекулярно-клеточных эффектов [18].

Выводы

Таким образом, нами впервые изучены особенности адаптации метаболизма эритроцитов к длительному ингаляционному воздействию оксида азота и молекулярного кислорода, включающие реакцию на него окислительного и энергетического обмена. Установлено, что продолжительная тридцатидневная оксигенация способствует активации промежуточного звена энергетического метаболизма, о чем свидетельствует увеличение активности лактатдегидрогеназы в прямой реакции, протекающее на фоне умеренного ингибирования обратной, в сочетании с сохранением физиологической концентрации лактата в эритроцитах. Несколько необычным представляется действие на указанный фермент ингаляций оксида азота, приводящее к одновременному пропорциональному снижению его каталитических свойств в обеих реакциях при минимальном, но значимом повышении уровня лактата в красных клетках крови.

Характер изменения окислительного метаболизма эритроцитов при действии кислорода и NO также неодинаков. Выявлено, что проведение длительного курса ингаляций воздушной смеси с повышенной концентрацией кислорода инициирует активацию процессов липопероксидации, реализующуюся в форме нарастания уровня малонового диальдегида в рассматриваемых клетках крови, чего не наблюдается при использовании оксида азота. Вариабельность ответа находит отражение и в отношении каталитических свойств антиоксидантных фермен-

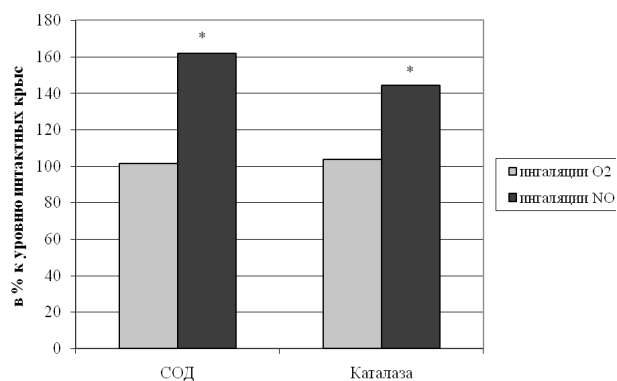


Рис. 4 - Активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы эритроцитов крыс при длительном курсе ингаляций кислорода и оксида азота (в % от уровня интактных животных, принятого за 100%; «*» – уровень значимости различий по сравнению с уровнем, характерным для интактных животных $p < 0,05$)

тов: ингаляции молекулярного кислорода не изменяют их, а оксид азота при продолжительном применении обеспечивает их стимуляцию, что преимущественно проявляется для супероксиддисмутазы.

Установленные особенности адаптации метаболизма эритроцитов могут быть, по нашему мнению, связаны с различным механизмом реализации эффекта рассматриваемых воздействий. Так, для оксигенации биологические эффекты являются опосредованными через активные формы кислорода, тогда как NO, обладающий способностью проникать через азотематический барьер, может оказывать непосредственное влияние на обменные процессы путем модификации относящихся к нему ферментов, в частности лактатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы. Следует подчеркнуть, что полученные данные открывают перспективу для дальнейших изысканий в области метаболической адаптации организма к действию кислорода, азота и их активных форм.

Исследование проведено в рамках гранта Президента РФ для молодых ученых-докторов наук (грант МД-7256.2015.7).

Библиографический список

1. Ванин, А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестник РАМН. - 2000. - №4. - С. 3-5.
2. Костюк, В.А. Биорадикалы и биоантиоксиданты / В.А. Костюк, А.И. Потапович. - Минск: БГУ, 2004. – 179 с.
3. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б.

Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин и др. - Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2008. - 125 с.

4. Genestra, M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants / M. Genestra // *Cell Signal.* - 2007. - Vol. 19. - P. 1807-1819.

5. Gryglewsky R.J. Nitric Oxide. Basic Research and Clinical Application / R.J. Gryglewsky, P. Minuz. - Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington: IOS Press, 2001.

6. Rahman, I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // *Eur. J. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 533. - P. 222-239.

7. Мартусевич, А.К. Оценка некоторых молекулярных эффектов газообразного оксида азота на кровь человека *in vitro* / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин, А.Г. Соловьева, А.Ф. Ванин // *Биофизика.* - 2013. - Т. 58, №5. - С. 871-875.

8. Мартусевич, А.К. Влияние свободного и депонированного оксида азота на энергетический метаболизм крови / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин // *Современные технологии в медицине.* - 2013. - Т. 5, №4. - С. 33-38.

9. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: oxidants, antioxidants and disease mechanisms / B. Kalyanaraman // *Redox biology.* - 2013. - N1. - P. 244-257.

10. Manukhina, E.B. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E.B. Manukhina, H.F. Downey, R.T. Mallet // *Exp. Biol. Med.* - 2006. - Vol. 231. - P. 343-365.

11. Tatsumi, T. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes / T. Tatsumi, S. Matoba, A. Kawahara et al. // *J. Am. College Cardiol.* - 2000. - Vol. 35, N5. - P. 1338-1346.

12. Van der Vliet A. et al. Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity / A. van der Vliet et al. // *J. Biol. Chem.* - 1997. - Vol. 272. - P. 7617-7625.

13. Gries, A. Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, p-selectin expression, and fibrinogen binding *in vitro* and *in vivo* / A. Gries, C. Bode, K. Peter et al. // *Circulation.* - 1998. - Vol. 97. - P. 1481-1487.

14. Hall, C.N. What is the real physiological NO concentration *in vivo*? / C.N. Hall, J. Garthwaite // *Nitric Oxide Biol. Chem.* - 2009. - Vol. 12. - P. 92-103.

15. Ванин, А.Ф. Действие динитрозильного комплекса железа на метаболизм и клеточные мембраны ишемизированного сердца крысы / А.Ф. Ванин, О.И. Писаренко, И.М. Студнева и др. // *Кардиология.* - 2009. - №12. - С. 43-49.

16. Almeida, A. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway / A. Almeida, S. Moncada, J.P. Bolanos // *Nat. Cell Biol.* - 2004. - N6. - P. 45-51.

17. Brune, B. Activation of cytosolic ADP-ribosyltransferase by nitric oxide-generating agents / B. Brune, E.G. Lapetina // *J. Biol. Chem.* - 1989. - Vol. 264. - P. 8455-8458.

18. Chen, S.-H. Superoxide dismutase as a novel macromolecular nitric oxide carrier: preparation and characterization / S.-H. Chen, S.-J. Chiu, T.-M. Hu // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. P. 13985-14001.

19. Mohr, S. Nitric oxide-induced S-glutathionylation and inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase / S. Mohr, H. Hallak, A. de Boitte et al. // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274. - P. 9427-9430.

20. Мартусевич, А.К. Влияние NO-содержащего газового потока на некоторые параметры энергетического метаболизма эритроцитов / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин с соавт. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* - 2014. - Т. 158, №7. - С. 40-42.

21. LeCras, T.D. Nitric oxide production in hypoxic lung / T.D. LeCras, I.F. McMurthy // *Am. J. Physiol.* - 2001. - Vol. 280, N4. - P. 1575-1582.

22. Sies, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies // *Exp. Physiol.* - 1997. - Vol. 82. - P. 291-295.

23. Dimmler, S. Characterization of a nitric oxide-catalysed ADP-ribosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase / S. Dimmler, B. Brune // *Eur. J. Biochem.* - 1992. - Vol. 210. - P. 305-310.

24. Mathisen, D.J. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection / D.J. Mathisen, E.Y. Kuo, C. Hahn et al. // *The Annals of Thoracic Surgery.* - 1998. - Vol. 66. - P. 1894-1902.

25. Михайленко, В.М. Изменения энергетического статуса опухолевых клеток при действии экзогенных оксидов азота / В.М. Михайленко // *Сибирский онкологический журнал.* - 2009. - №2 (прил.). - С. 137-138.

26. Tsuura, Y. Endogenous nitric oxide inhibits glucose-induced insulin secretion by suppression of phosphofructokinase activity in pancreatic islets / Y. Tsuura, H. Shida, T. Shinomura et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1998. - Vol. 252. - P. 34-38.

27. Lee, S. Role of nitric oxide in the regulation of superoxide dismutase and prostaglandin F_{2α} production in bovine luteal endothelial cells / S. Lee, T.J. Acosta, Y. Nakagawa, K. Okuda // *J. Reprod. Dev.* - 2010. - Vol. 56, N4. - P. 454-459.

PECULIARITIES OF ADAPTATION OF RAT ERYTHROCYTES TO LONGTIME IMPACT OF LOW DOSE OF NITRIC OXIDE

Martusevich A.K.,^{1,2} Soloveva A.G.¹, Martusevich A. A.³

¹FSBI 'Privolzhsky federal medical research centre' of Health Ministry of Russia

603155, Nizhny Novgorod, Verkhne-Volzskaya emb., 18

Tel.: (831) 436-25-31, e-mail: cryst-mart@yandex.ru

²FSBEI HPE Nizhny Novgorod state agricultural academy

603097, Nizhny Novgorod, Gagarina av., 97.

³FSAEI HE "National research Nizhny Novgorod state university named after N.I. Lobachevskiy"

603097, Nizhny Novgorod, Gagarina av., 23.

Key words: nitric oxide, toxicity, lactate dehydrogenase, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase.

The aim of the research was to assess the influence of nitric oxide inhalations on rat erythrocyte condition in subchronic experiment. There were 3 groups of rats formed: control group (n=10), including animals, which were not manipulated on, and 2 main groups (n=10 in each), animals in these groups had inhalations of gas mixture with increased oxygen concentration (75-80% vol.) and air mixture, containing nitric oxide (concentration ~20 ppm) accordingly. Inhalations were applied daily within the 30-day period, their duration was 10 min, and the speed of gas mixture application was 2 L/min. Animal erythrocytes were tested for activity of lactate dehydrogenase, superoxide dismutase and catalase, level of lactate and concentration of malondialdehyde. It is stated that 30-day oxygenation enhances activation of energy metabolism, whereas, in case of nitric oxide inhalations, we observed proportional decrease of its catalytic properties in both reactions with minimum increase of lactate level. It is also discovered that carrying out of longtime oxygen inhalation course initiates activation of lipid peroxidation processes, which is not observed in case of nitric oxide application. Inhalations of molecular oxygen do not change catalytic properties of antioxidant enzymes, and nitric oxide provides their stimulation, which is most evidently seen for superoxide dismutase.

Bibliography

1. Vanin, A.F. Nitric oxide in bio medical research / A.F. Vanin // Vestnik RAMS. - 2000. - №4. - pp. 3-5.
2. Kostyuk V.A. Bio radicals and bio antioxidants / V.A. Kostyuk, A.I. Potapovich. - Minsk: BSU, 2004. - 179 p.
3. Menshchikova, E.B. Oxidising stress. Pathologic conditions and diseases / E.B. Menshchikova, N.K. Zenkov, V.Z. Lankin and oth. - Novosibirsk: Siberian university publishing house, 2008. - 125 p.
4. Genestra, M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants / M. Genestra // Cell Signal. - 2007. - Vol. 19. - pp. 1807-1819.
5. Gryglewsky R.J. Nitric Oxide. Basic Research and Clinical Application / R.J. Gryglewsky, P. Minuz. - Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington: IOS Press, 2001.
6. Rahman, I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol. - 2006. - Vol. 533. - pp. 222-239.
7. Martusevich, A.K. Evaluation of some molecular effects of gas nitrogen oxide on people blood in vitro / A.K. Martusevich, S.P. Peretyagin, A.G. Soloveva, A.F. Vanin // Bio physics. - 2013. - V. 58, №5. - pp. 871-875.
8. Martusevich, A.K. Influence of free and depot nitric oxide on blood energy metabolism / A.K. Martusevich, A.G. Soloveva, S.P. Peretyagin // Modern technologies in medicine. - 2013. - V. 5, №4. - pp. 33-38.
9. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: oxidants, antioxidants and disease mechanisms / B. Kalyanaraman // Redox biology. - 2013. - N1. - P. 244-257.
10. Manukhina, E.B. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E.B. Manukhina, H.F. Downey, R.T. Mallet // Exp. Biol. Med. - 2006. - Vol. 231. - P. 343-365.
11. Tatsumi, T. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes / T. Tatsumi, S. Matoba, A. Kawahara et al. // J. Am. College Cardiol. - 2000. - Vol. 35, N5. - P. 1338-1346.
12. Van der Vliet A. et al. Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity / A. van der Vliet et al. // J. Biol. Chem. - 1997. - Vol. 272. - P. 7617-7625.
13. Gries, A. Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, p-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo / A. Gries, C. Bode, K. Peter et al. // Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1481-1487.
14. Hall, C.N. What is the real physiological NO concentration in vivo? / C.N. Hall, J. Garthwaite // Nitric Oxide Biol. Chem. - 2009. - Vol. 12. - P. 92-103.
15. Vanin, A.F. Influence of dinitrosyl iron complex on metabolism and cell membranes of ischemic rat heart / A.F. Vanin, O.I. Pisarenko, I.M. Studneva and oth. // Cardiology. - 2009. - №12. - pp. 43-49.
16. Almeida, A. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway / A. Almeida, S. Moncada, J.P. Bolanos // Nat. Cell Biol. - 2004. - N6. - P. 45-51.
17. Brune, B. Activation of cytosolic ADP-ribosyltransferase by nitric oxide-generating agents / B. Brune, E.G. Lapetina // J. Biol. Chem. - 1989. - Vol. 264. - P. 8455-8458.
18. Chen, S.-H. Superoxide dismutase as a novel macromolecular nitric oxide carrier: preparation and characterization / S.-H. Chen, S.-J. Chiu, T.-M. Hu // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. P. 13985-14001.
19. Mohr, S. Nitric oxide-induced S-glutathionylation and inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase / S. Mohr, H. Hallak, A. de Boitte et al. // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol. 274. - P. 9427-9430.
20. Martusevich, A.K. Influence of NO-containing gas flow on some parameters of erythrocyte energy metabolism / A.K. Martusevich, A.G. Soloveva, S.P. Peretyagin and co-auth. // Bulletin of experimental biology and medicine. - 2014. - V. 158, №7. - pp. 40-42.
21. LeCras, T.D. Nitric oxide production in hypoxic lung / T.D. LeCras, I.F. McMurthy // Am. J. Physiol. - 2001. - Vol. 280, N4. - P. 1575-1582.
22. Sies, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies // Exp. Physiol. - 1997. - Vol. 82. - P. 291-295.
23. Dimmler, S. Characterization of a nitric oxide-catalysed ADP-ribosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase / S. Dimmler, B. Brune // Eur. J. Biochem. - 1992. - Vol. 210. - P. 305-310.
24. Mathisen, D.J. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection / D.J. Mathisen, E.Y. Kuo, C. Hahn et al. // The Annals of Thoracic Surgery. - 1998. - Vol. 66. - P. 1894-1902.
25. Mihighlenko, V.M. Changes of energy status of tumor cells in case of application of exogenous nitric oxide / V.M. Mihighlenko // Siberian oncology journal. - 2009. - №2 (app.). - pp. 137-138.
26. Tsuura, Y. Endogenous nitric oxide inhibits glucose-induced insulin secretion by suppression of phosphofructokinase activity in pancreatic islets / Y. Tsuura, H. Shida, T. Shinomura et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1998. - Vol. 252. - P. 34-38.
27. Lee, S. Role of nitric oxide in the regulation of superoxide dismutase and prostaglandin F_{2α} production in bovine luteal endothelial cells / S. Lee, T.J. Acosta, Y. Nakagawa, K. Okuda // J. Reprod. Dev. - 2010. - Vol. 56, N4. - P. 454-459.