

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІТОХОНДРІЙ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА АДАПТАЦІЇ ДО ІНТЕРВАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ ПІД ВПЛИВОМ L-АРГІНІНУ

Н. М. КУРГАЛЮК, Г. М. ТКАЧЕНКО

Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна;  
e-mail: kurhalyuk@ukr.net

На крысах линии Вистар изучали процессы дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий миокарда после 14-дневных (6 раз в день по 15 мин) интервальных гипоксических тренировок (ИГТ), а также после ИГТ на фоне ежедневного внутривнутрибрюшинного введения животным предшественника биосинтеза оксида азота NO – L-аргинина (600 мг/кг). Исследования проводили с целью изучения возможности стабилизации уровня основных параметров функционирования митохондрий миокарда (дыхательного контроля по Чансу, эффективности и скорости фосфорилирования) на 1-, 30-, 60- и 180-е сутки после прекращения последнего сеанса адаптационной тренировки крыс. ADP-стимулированное дыхание исследовали полярографическим методом при использовании в качестве субстратов окисления 0,35 мМ сукцината и 1 мМ  $\alpha$ -кетоглутарата, а также ингибитора сукцинатдегидрогеназы 2 мМ малоната и митохондриального ферментного комплекса I 10 мкМ ротенона соответственно. Об интенсивности процессов пероксидного окисления липидов судили по накоплению ТБК-активных продуктов в крови и миокарде. Установлено, что при преимущественном окислении  $\alpha$ -кетоглутарата повышается эффективность функционирования митохондрий миокарда в отдаленный период после завершения курса адаптации крыс к гипоксии. Эти изменения сопровождаются достоверным снижением интенсивности липопероксидации. Указанные эффекты усиливаются в случае ежедневного введения крысам во время ИГТ L-аргинина.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** интервальная гипоксическая тренировка, L-аргинин, оксид азота, митохондрии, окислительное фосфорилирование, миокард,  $\alpha$ -кетоглутарат, сукцинат.

Гіпоксія, що виникає в організмі через недостатне постачання тканин і органів киснем, пов'язана з порушенням функцій мітохондріальних ферментних комплексів, що, врешті-решт, обумовлює пригнічення аеробного синтезу макроергічних сполук, активності енергозалежних функцій і метаболізму клітин. Тому дихальний ланцюг мітохондрій в разі впливу на них несприятливих чинників середовища можна розглядати як єдину функціонально-метаболическую систему, що модулює споживання кисню і швидкість його надходження до органел після адаптації організму до гіпоксії [1, 2].

Відомо, що формування захисних ефектів у цей період пов'язано з NO-залежними реакціями [3, 4], внаслідок чого знижується пригнічення скоротливої функції серця й істотно зменшується смертність тварин під час гострого інфаркту міокарда. Крім того, у щурів прискорюється відновлення серцевої діяльності після короткотривалої аноксії [5]. Такий напрям адаптаційних змін зумовлено активацією ендогенних NO-залежних антиапоптічних механізмів, індукованих важкою гіпоксією, оскільки оксид азоту за цих умов інгібує вивільнення цитохрому c із мітохондрій [6].

Дані літератури свідчать про істотну протекторну дію інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) за патологічних станів організму різного генезу [7–9], проте відомості щодо ефективного та довготривалого підтримання адаптаційних механізмів функціонування мітохондрій досить обмежені. Тому мета нашої роботи полягала в долідженні рівня стабілізації основних параметрів функціонування мітохондрій міокарда щурів за гіпоксії у віддалений після курсу ІГТ період, а також ролі в цих процесах оксиду азоту.

### Матеріали і методи

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 0,20–0,22 кг, яких утримували у виварії на стандартному раціоні. Перед дослідженням тварин розділили на групи (по 6 у кожній). До однієї групи було включено інтактних щурів, яким перед дослідом вводили 1 мл фізіологічного розчину. Решту тварин розділили на дві підгрупи і використовували в досліді після курсу 14-денних ІГТ. У кожен із цих днів їх поміщали в камеру, яку почергово протягом 15 хв вентильовали газовою сумішшю з 10%-м вмістом кисню в азоті та кімнатним повітрям (кількість

циклів на день – 5). Щоденно за 30 хв до ІГТ одній підгрупі щурів перентерально вводили 1 мл фізіологічного розчину, а другій – 1 мл L-аргініну (600 мг/кг, «Sigma», США). Вивчення функціонального стану мітохондрій міокарда та інтенсивності процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) у тварин двох груп після ІГТ здійснювали на 1-, 30-, 60- і 180-ту добу після останнього адаптаційного тренування.

Мітохондрії виділяли з міокарда методом диференційного центрифугування. Середовище виділення містило (в ммоль/л): КСІ – 180, Нерес – 10, EGTA – 10 (рН 7,2) та 0,5% бичачого сироваткового альбуміну. Дихання і окислювальне фосфорилування в мітохондріях вивчали полярографічним методом [10] із використанням закритого електрода Кларка та полярографа LP-7. Середовище інкубації містило (в М): трис-НСІ – 30, КСІ – 125, NaСІ – 10, КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> – 5, MgСІ<sub>2</sub> – 1,5, EGTA – 3 (рН 7,2). Як субстрати окислення використовували 0,35 мМ сукцинат натрію і 1 мМ α-кетоглутарат натрію. Додатково проводили експерименти з додаванням до середовища інкубації мітохондрій інгібіторів сукцинатдегідрогенази (2 мМ малонату) і мітохондріального ферментного комплексу I (10 мкМ ротенону). Кількість введеного до розчину ADP становила 200 мкМ. Використовуючи одержані полярограми, обчислювали: швидкість дихання у стані відносного спокою ( $V_2$ ), швидкість фосфорилувального та контрольованого дихання мітохондрій за Чансом у метаболічних станах 3 ( $V_3$ ) і 4 ( $V_4$ ) відповідно,

коефіцієнт дихального контролю ( $V_3/V_4$ ), коефіцієнт ефективності фосфорилування (ADP/O) та швидкість фосфорилування ( $V_\phi$ ) [11]. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів у крові [12] і міокарді [13]. Концентрацію білка визначали методом О. Н. Lowry et al. [14]. Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи *t*-критерій Стьюдента.

**Результати та обговорення**

Аналіз експериментальних даних показує, що енергетичний метаболізм після адаптації щурів до гіпоксії в інтервальному режимі пов'язаний з модуляцією ефектів ADP-стимульованого дихання мітохондрій міокарда за використання таких субстратів дихання циклу трикарбонових кислот, як сукцинат і α-кетоглутарат (табл. 1 та 2).

У разі використання як субстрату окислення сукцинату на перший день після ІГТ відбувається порівняно вірогідне підвищення швидкості фосфорилувального дихання за Чансом у стані  $V_3$  (на 25,5%) та швидкості фосфорилування  $V_\phi$  (на 43,1%). Однак ефективність споживання кисню, як і спряженості процесів дихання та окислювального фосфорилування, що підтверджується величиною співвідношення ADP/O, за цих умов змінюється незначно. Встановлено, що окислення α-кетоглутарату після проведеного у щурів курсу ІГТ також супроводжується вірогідним збільшенням  $V_3$  та  $V_\phi$  – на 126,2 і 117,5% відповідно. При цьому спостерігається і тенденція до

*Таблиця 1. Зміни показників ADP-стимульованого дихання в мітохондріях міокарда у віддалений період (на 1-, 30-, 60- та 180-у добу) після ІГТ щурів і за наявності в середовищі інкубації органел сукцинату та ротенону ( $M \pm m, n = 6$ )*

Кількість діб після ІГТ	$V_3$ , нг ат О/хв на 1 мг білка	Дихальний контроль, $V_3/V_4$	ADP/O, мкМ ADP/нг ат О	$V_\phi$ , мкМ ADP/хв на 1 мг білка
<i>0,35 мМ сукцинат</i>				
Контроль	56,79 ± 4,12	2,82 ± 0,26	1,62 ± 0,14	92,00 ± 10,12
1	71,27 ± 5,02*	3,69 ± 0,31	1,84 ± 0,17	131,62 ± 13,40*
30	67,13 ± 5,87	3,46 ± 0,30	1,77 ± 0,21	118,82 ± 10,83
60	65,92 ± 5,51	3,54 ± 0,34	1,64 ± 0,13	108,11 ± 9,92
180	64,31 ± 6,30	3,48 ± 0,32	1,68 ± 0,18	108,04 ± 11,21
<i>0,35 мМ сукцинат + 10 мкМ ротенон</i>				
Контроль	48,87 ± 4,98	5,62 ± 0,44	2,35 ± 0,21	114,84 ± 12,25
1	78,39 ± 7,81*	3,78 ± 0,39*	1,74 ± 0,15*	136,40 ± 13,30
30	74,71 ± 6,17	3,62 ± 0,35	1,70 ± 0,19	127,01 ± 12,71
60	61,48 ± 5,37	3,54 ± 0,31	1,65 ± 0,17	101,44 ± 9,23
180	56,09 ± 4,41**	3,41 ± 0,34	1,61 ± 0,14	90,30 ± 9,62**

Тут і в табл. 2: \* дані порівняно з контролем вірогідні,  $p < 0,05$ ; \*\* дані вірогідні щодо ІГТ та віддалених термінів після адаптації.

Таблиця 2. Зміни показників ADP-стимульованого дихання в мітохондріях міокарда у віддалений період (1-, 30-, 60- та 180 добу) після ІГТ щурів і за наявності в середовищі інкубації органел  $\alpha$ -кетоглутарату та малонату ( $M \pm m, n=6$ )

Кількість діб після ІГТ	$V_3$ , нг ат О/хв на 1 мг білка	Дихальний контроль, $V_3/V_4$	ADP/O, мкМ ADP/нг ат О	$V_\phi$ , мкМ ADP/хв на 1 мг білка
<i>1 мМ <math>\alpha</math>-кетоглутарат</i>				
Контроль	47,33 $\pm$ 3,78	3,25 $\pm$ 0,35	2,58 $\pm$ 0,26	122,11 $\pm$ 13,62
1	107,07 $\pm$ 9,81*	3,93 $\pm$ 0,37	2,48 $\pm$ 0,23	265,53 $\pm$ 24,41*
30	82,74 $\pm$ 9,27	3,87 $\pm$ 0,34	2,61 $\pm$ 0,24	215,15 $\pm$ 25,78
60	78,62 $\pm$ 8,69	3,71 $\pm$ 0,31	2,42 $\pm$ 0,23	190,66 $\pm$ 20,21**
180	76,51 $\pm$ 8,31**	3,68 $\pm$ 0,38	2,35 $\pm$ 0,24	179,80 $\pm$ 21,13**
<i>1 мМ <math>\alpha</math>-кетоглутарат + 2 мМ малонат</i>				
Контроль	37,71 $\pm$ 3,21	2,85 $\pm$ 0,29	2,37 $\pm$ 0,19	89,37 $\pm$ 9,13
1	88,13 $\pm$ 7,03*	3,71 $\pm$ 0,35	2,09 $\pm$ 0,17	184,53 $\pm$ 25,71*
30	78,39 $\pm$ 6,79	3,61 $\pm$ 0,31	2,25 $\pm$ 0,21	176,38 $\pm$ 20,37
60	66,71 $\pm$ 5,09**	3,37 $\pm$ 0,36	2,20 $\pm$ 0,25	146,76 $\pm$ 23,61
180	72,52 $\pm$ 6,81	3,26 $\pm$ 0,26	2,14 $\pm$ 0,20	155,39 $\pm$ 20,94

підвищення значення коефіцієнтів  $V_3/V_4$  та ADP/O. Таким чином, порівняльний аналіз параметрів функціонування органел у разі окислення цих субстратів дихання свідчить про те, що внаслідок проведення у щурів курсу ІГТ в мітохондріях інтенсивніше порівняно із тваринами контрольної групи використовується  $\alpha$ -кетоглутарат, ніж сукцинат. Виявлено, що саме за окислення  $\alpha$ -кетоглутарату одержано вищі, ніж за окислення сукцинату показники як величин  $V_3$ , так і  $V_\phi$ . Зростання ролі NAD-залежного окислення є одним із механізмів підвищення резистентності дихального ланцюга мітохондрій під час гострої гіпоксії [15, 16].

Відомо, що ендogenousні субстрати значною мірою модифікують ефекти окислення екзогенних, тобто введених у полярографічну комірку. З метою виявлення частки NAD-залежних субстратів в окисленні сукцинату нами було використано інгібітор мітохондріального ферментного комплексу I – ротенон (табл. 1). В цих експериментах було встановлено, що після адаптації організму до гіпоксії і за присутності в середовищі ротенону вірогідно підвищується величина  $V_3$  на 60,4% ( $p < 0,05$ ) за одночасного зниження ступеня спряження процесів дихання та фосфорилювання на 32,7% ( $p < 0,05$ ) і ADP/O – на 26% ( $p < 0,05$ ). Отже, курс ІГТ щурів підвищує в загальному метаболічному окисленні регуляторну роль NAD-залежних субстратів, оскільки ротенончутлива компонента окислення сукцинату істотно зменшує величину показників функціонування мітохондрій: дихального контролю та ADP/O майже на 33 і 25% відповідно.

Показано, що коректним шляхом визначення окисленої мітохондріями частки лише NAD-залежних субстратів є експерименти, які здійснено за присутності в середовищі інкубації органел інгібітора сукцинатдегідрогенази – малонату. Встановлено, що швидкість окислення тільки NAD-залежних субстратів здебільшого стабільна, оскільки ендogenousному сукцинату притаманна вища швидкість окислення порівняно з  $\alpha$ -кетоглутаратом, а також здатність модифікувати дихання мітохондрій [17]. Це підтверджується результатами наших досліджень, згідно з якими малонату властива тенденція знижувати основні показники функціонування мітохондрій міокарда у разі окислення  $\alpha$ -кетоглутарату. Після проведеного у щурів курсу гіпоксичного тренування функціональна роль окислення NAD-залежних субстратів, зокрема  $\alpha$ -кетоглутарату, за оцінкою малонатчутливої компоненти значно зростає. Так, якщо за окислення  $\alpha$ -кетоглутарату приріст  $V_3$  порівняно із тваринами контрольної групи становить 126,2% ( $p < 0,01$ ), то за окислення сукцинату – 133,7% (табл. 2).

Використання адаптаційних методів, спрямованих на збільшення продукування NO в організмі, є ефективним засобом попередження і лікування багатьох захворювань, спричинених порушеннями його метаболізму [18]. Це пов'язано, передусім, зі здатністю NO підвищувати активність антиоксидантних ферментів і експресію генів, які їх кодують [19]. Крім того, цій молекулі притаманні антиоксидантні властивості, внаслідок чого знижується рівень вільнорадикальних продуктів у крові і тканинах за стресу [20].

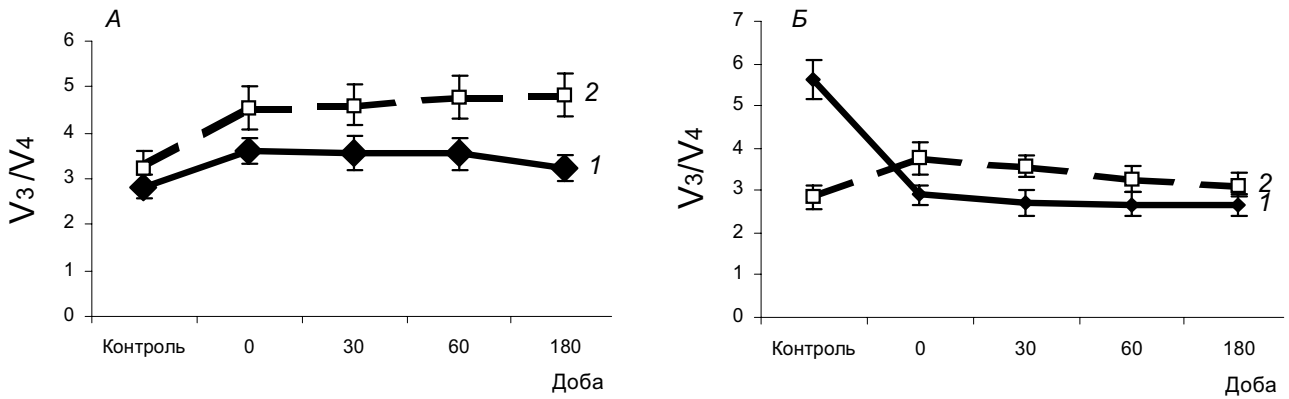


Рис. 1. Зміни величин дихального контролю в мітохондріях міокарда у віддалений період (на 1-, 30-, 60- та 180-у добу) після ІГТ щурів на фоні введення їм L-аргініну. Тут і на рис. 2: субстрати окислення – 0,35 мМ сукцинат (рис. 1, А) та 1 мМ  $\alpha$ -кетоглутарат (рис. 2, А); ті самі умови + 10 мкМ ротенон (1, Б) та 2 мМ малонат (2, Б); ті самі субстрати окислення + 10 мкМ ротенону (1, Б) та 2 мМ малонату (2, Б).

З'ясовано, що адаптація організму до гіпоксії ефективно стимулює синтез NO з наступним його депонуванням [4, 5]. Тому основні показники функціонування мітохондрій залежать значною мірою від стану NO-ергічної ланки регуляції дихання [21]. Адаптаційні зміни у щурів супроводжуються вираженою “економізацією” процесів споживання кисню на фоні зниження інтенсивності процесів ліпопероксидації. Саме такі відмінності обумовлено підвищенням частки окислення NAD-залежних субстратів унаслідок активації холінергічної ланки регуляції в курсі ІГТ [15, 16]. І дійсно, наші експерименти показали, що під час адаптації організму до періодичної гіпобаричної гіпоксії поступово збільшується окислення  $\alpha$ -кетоглутарату, яке інтенсифікується після додаткового введення в організм перед кожним сеансом ІГТ попередника біосинтезу оксиду азоту – L-аргініну. Результати цих досліджень, зокрема величини дихального контролю за Чансом і ефективності процесів дихання та

фосфорилювання, наведено на рис. 1 та 2.

Аналіз даних, які віддзеркалюють спряження процесів дихання і фосфорилювання в мітохондріях міокарда, свідчить (рис. 1), що величина дихального контролю впродовж усього періоду після курсу адаптації тварин до інтервальної гіпоксії вища у разі окислення NAD-залежного субстрату –  $\alpha$ -кетоглутарату – порівняно із сукцинатом. Це підтверджується показниками функціонування мітохондрій після введення до інкубаційного розчину інгібітора ротенону, який нівелює ефекти окислення сукцинату. В досліджах із використанням малонату, навпаки, спостерігається підвищення ролі  $\alpha$ -кетоглутарату у процесах дихання. Зниження величини співвідношення ADP/O під час адаптації до гіпоксії порівняно зі щурами контрольної групи (рис. 2) відображає як ефект посилення ролі NO-залежних мітохондріальних процесів, спрямованих на “економізацію” використання кисню, так і інгібування інтенсивності ліпопероксидації у крові та тканинах (рис. 3).

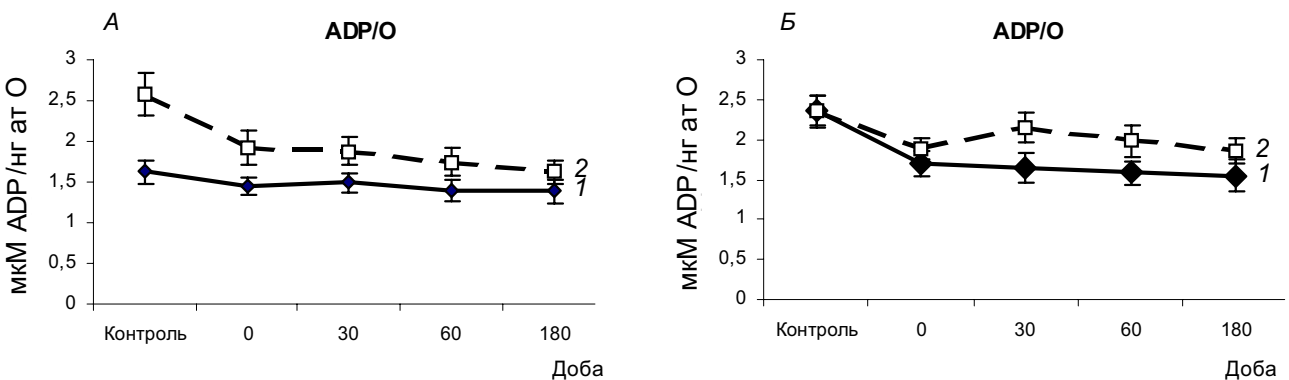


Рис. 2. Зміни ефективності окислювального фосфорилювання в мітохондріях міокарда у віддалений період (на 1-, 30-, 60- та 180-у добу) після ІГТ щурів і за введення їм L-аргініну.

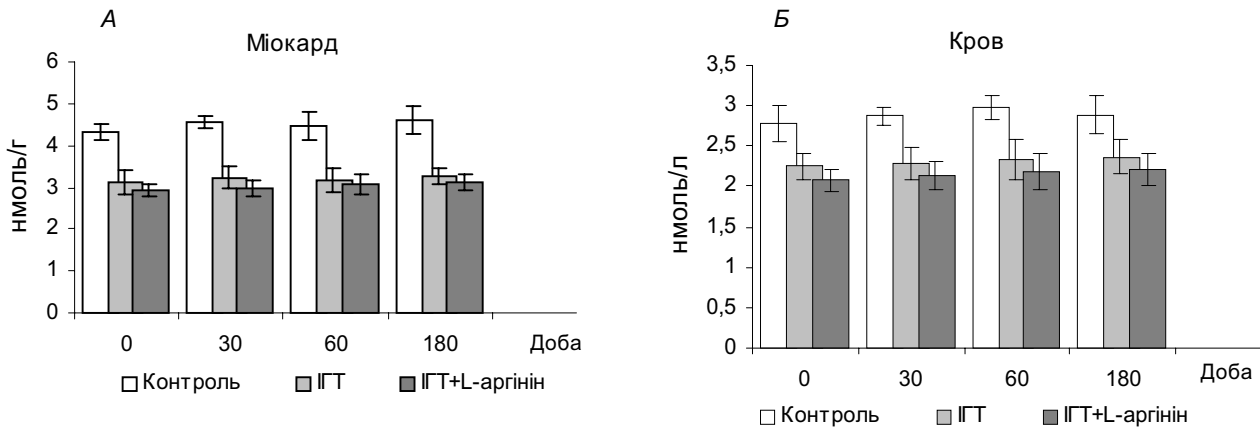


Рис. 3. Вміст ТБК-активних продуктів у віддалений період (на 1-, 30-, 60- та 180-у добу) в міокарді (А) і у крові (Б) після ІГТ щурів і за введення їм L-аргініну.

Зміни функціонування мітохондрій міокарда після припинення у щурів курсу ІГТ, пов'язані з окисленням субстратів дихання, свідчать про підтримання стабільного рівня основних параметрів ADP-стимульованого дихання на 30-, 60- та 180-ту добу. Як впливає з табл. 1 і 2, за окислення сукцината нами не виявлено впродовж всього експерименту вірогідної варіабельності у фосфорилювальному диханні, процесах спряження, ефективності та швидкості фосфорилювання. Лише за додавання в реакційне середовище ротенону на 180-ту добу після ІГТ спостерігається вірогідне зниження  $V_3$  на 28,4% та  $V_{\phi}$  на 33,8%. Швидкість дихання в активному стані  $V_3$  за окислення  $\alpha$ -кетоглутарату за таких умов експерименту вірогідно знижується на 28,5%. Однак  $V_{\phi}$  зменшується порівняно з контролем на 28,2% вже на 60-ту добу після ІГТ. Малонатчутлива компонента дихання мітохондрій в цей період також модифікується, що виявляється у вірогідному зниженні величини  $V_{\phi}$  на 24,31% стосовно щурів контрольної групи.

Окислення  $\alpha$ -кетоглутарату, як і інших NAD-залежних субстратів, на відміну від сукцината, менш інтенсивне, однак йому притаманний вищий коефіцієнт корисної дії внаслідок функціонування всіх точок спряження. Крім цього, активація окислення  $\alpha$ -кетоглутарату підвищує роль субстратного фосфорилювання і синтез ГТР. Такий режим окислення, за якого забезпечується перебіг анаболічних і відновних процесів, пов'язаних, зокрема, з посиленням холінергічних механізмів регуляції, опосередковуються оксидом азоту та  $\alpha$ -кетоглутаратом [22, 23]. Для  $\alpha$ -кетоглутарату за різних екстремальних навантажень організму встановлено підвищення коефіцієнта ADP/O, і виражену "економізацію" поглинання

кисню за фосфорилювання доданої до середовища ADP [16]. Вплив  $\alpha$ -кетоглутарату опосередковується холінергічною ланкою регуляції, оскільки він зумовлює холіноміметичний ефект, знижуючи вірогідно активність холінестерази у крові і тканинах на тлі зростання у крові вмісту ацетилхоліну [24].

Ефективність методу адаптації щурів до гіпоксії в інтервальному режимі, яку можна визначити тестуванням гострою гіпоксією [16], полягає в підтриманні функціональної ролі окислення NAD-залежних субстратів дихального ланцюга мітохондрій, що є одним із механізмів підвищення резистентності організму за гострого кисневого дефіциту. У процесі пристосування до періодичної нормобаричної гіпоксії внесок NADH-оксидазного окислення збільшується водночас зі здатністю ферменту окислювати NADH. На цьому фоні відбуваються зміни кінетичних характеристик цитохромоксидази, які запобігають інактивації ферментів дихального ланцюга під час гіпоксії.

Таким чином, важливе значення у формуванні механізмів адаптації організму за дефіциту кисню має підвищення ефективності функціонування NADH-оксидазного шляху окислення. Хоча цей шлях окислення субстратів на початкових стадіях гіпоксії є лімітувальним [15], визначаючи значною мірою порушення синтезу макроергічних сполук мітохондріями, проте наші дослідження показують, що підвищення ролі NO-синтазних реакцій змінює властивості мітохондріального ферментного комплексу I [25, 26]. Це ймовірно, опосередковується підвищенням ролі АТР-чутливих калієвих каналів [27], внаслідок чого формуються довготривалі адаптаційні реакції.

**MONITORING OF MYOCARDIUM MITOCHONDRIA FUNCTIONAL STATE UNDER ADAPTATION TO INTERMITTENT HYPOXIA AND TREATMENT WITH L-ARGININE**

*N. M. Kurhalyuk, G. M. Tkachenko*

Ivan Franko Lviv National University, Ukraine;  
e-mail: kurhalyuk@ukr.net

**S u m m a r y**

Processes of respiration and oxidative phosphorylation in myocardium mitochondria after 14 days of intermittent hypoxia training method (IHT) and IHT with L-arginine (600 mg/kg) as a precursor of nitric oxide have been investigated. ADP-stimulated respiration (under 0.35 mM succinate, 1 mM  $\alpha$ -ketoglutarate, inhibitor of succinate dehydrogenase – 2 mM malonate and inhibitor MFC I 10  $\mu$ M rotenone) have been studied. The intensity of lipid peroxidation processes was studied under the increase of 2-thiobarbituric acid products in blood and myocardium. Our investigations deal with the valuation of dynamic support of myocardium mitochondria functional parameters (respiration control by Chance, respiration rate, efficiency of phosphorylation) on 1, 30, 60 and 180<sup>th</sup> days after the last adaptation terms. It has been shown that the preservation of the main NAD-dependent substrates of mitochondria respiratory chain oxidation is the basis for increasing functional efficiency in myocardium mitochondria after the adaptation. The changes were accompanied by the decrease of lipid peroxidation processes. These effects were intensified under L-arginine treatment during IHT.

**К е у w o r d s:** intermittent hypoxia training, L-arginine, nitric oxide, mitochondria, oxidative phosphorylation, myocardium, succinate,  $\alpha$ -ketoglutarate.

1. *Brown G. C.* // *Biochim Biophys. Acta.* 1999. **1411**, N 2–3. P. 351–369.
2. *Mehrotra S., Kakkar P., Viswanathan P.* // *Free Radical Biology and Medicine.* 1991. N 10. P. 277–285.
3. *Мальшев И. Ю., Манухина Е. Б.* // *Биохимия.* 1998. **63**, № 7. С. 992–1006.
4. *Мальшев И. Ю., Монастырская Е. А. и др.* // *Вест. РАМН.* 2000. № 9. С. 44–48.
5. *Манухина Е. Б., Мальшев И. Ю., Архипенко Ю. В.* // Там же. № 4. С. 16–21.
6. *Kim Y. M., Vombeck C. A., Billiar T. R.* // *Circ. Res.* 1999. **84**. P. 253–256.
7. *Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия.* К.: КГИФК. 1992.
8. *Караи Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я.* *Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.* М. 1988.
9. *Стрелков Р. Б.* *Нормобарическая гипокситерапия: методические рекомендации.* М. 1994.
10. *Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом /* Под ред. В. Г. Франка. М.: Наука. 1973. 221 с.
11. *Chance B., Williams G.* // *Adv. Enzymol.* 1956. **17**. P. 65–134.
12. *Гаврилов В. Б., Гаврилова А. П., Мажуль Л. М.* // *Вопр. мед. химии.* 1987. **33**, № 1. С. 118–122.
13. *Тимирбулатов Р. А., Селезнев Е. И.* // *Лаб. дело.* 1981. № 4. С. 209–211.
14. *Lowry O. H., Rosebrough N. I., Farr A. L., Randall R. I.* // *J. Biol. Chem.* 1951. **193**, N 1. P. 265–275.
15. *Лукьянова Л. Д.* // *Вест. РАМН.* 2000. № 9. С. 3–12.
16. *Кургалюк Н. М., Серебровська Т. В., Носар В. І. та ін.* // *Укр. біохім. журн.* 2002. **74**, № 1. С. 82–87.
17. *Кондрашова М. Н., Григоренко Е. В., Бабский А. М., Хазанов В. А.* *Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза /* Новосибирск: Наука. 1987. С. 40–66.
18. *Манухина Е. Б., Лапшин А. В., Машина С. Ю. и др.* // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 1991. № 1. С. 22–25.
19. *Shaul P. W., North A. J., Brannon T. S. et al.* // *Amer. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 1995. **13**. P. 167–174.
20. *Beckman J., Koppenol W.* // *Amer. J. Physiol.* 1996. **271**. P. S1424–1437.
21. *Манухина Е. Б., Мальшев И. Ю., Смирин Б. В. и др.* // *Изв. РАН.* 1999. № 11. С. 495–498.
22. *Кургалюк Н. М., Серебровська Т. В., Колеснікова Є. Е.* // *Укр. біохім. журн.* 2002. **74**, № 6. С. 114–119.
23. *Кургалюк Н. М., Серебровська Т. В.* // *Фізіол. журн.* 2003. **49**, № 3. С. 104–109.
24. *Доліба М. М., Кургалюк Н. М., Музика Ф. В. та ін.* // *Фізіол. журн.* 1993. **39**, № 5–6. С. 65–70.
25. *Кургалюк Н. М.* // *Укр. біохім. журн.* 2002. **74**, № 4. С. 85–90.
26. *Кургалюк Н. М., Коцюруба А. В., Буханевич О. М., Косякова Г. В.* // Там само. 2003. **75**, № 6. С. 123–128.
27. *Ткаченко Г. М., Мойбенко О. О., Кургалюк Н. М.* // Там само. С. 87–94.

Отримано 04.02.2004