

Сайфуллаева С.А.,
Ташикентбаев а Э.Н.,
Комарин А.С.

СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И НИТРООКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МИКРОСОМАХ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИНДУКТОРОВ NO-СИСТЕМЫ У ЖИВОТНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРУЮ ГИПОКСИЮ ПЕЧЕНИ

Ташкентская Медицинская Академия, Самаркандский медицинский институт, Самаркандский филиал РНЦЭМП

Резюме. В исследованиях на белых беспородных крысах-самцах массой тела 180-240г. установлено, что в группах после 1, 3 и 10 суток ишемии печени и ежедневного внутривенного введения эффективных доз индукторы нитрооксидазной системы (NOS): нитропрусида натрия (0,03мг/кг), L-аргинина (50мг/кг), Гепа-Мерц (50мг/кг) и молсидомин (50мг/кг) оказывают неоднаправленное влияние выделенных из гепатоцитов в микросомах, на активность ферментов монооксигеназной системы (МОС); параметры характеризующие уровень NO-системы - содержание оксида азота, активность эндотелиальной NOS, индуцибельной NOS и концентрацию пероксинитрита. Прямой индуктор NOS - нитропрусид натрия угнетает активность МОС, а непрямые L- аргинина, Гепа-Мерц и молсидомин оказывают позитивный корректирующий эффект, вплоть до восстановления отдельных параметров МОС и NOS до контрольных значений.

Ключевые слова: ишемия печени, индукторы NO-системы, монооксигеназы, нитрооксигеназы.

Резюме. Тана вази 180-240г. бўлган наслсиз эркак жинсига мансуб ок каламушларда ўтказилган тажриба- лар асосида аниқландики, 1,3 ва 10 сутка жигар ишемиясидан сўнг, ҳамда хар кун и NOS индукторлари: натрия нитропрусид (0,03мг/кг), L-аргинин (50мг/кг), Гепа-Мерц (50мг/кг) ва молсидомин (50мг/кг) самарали до- зада вена ичига юборилганда, гепатоцитлардан ажратиб олинган микросомаларда монооксигеназ тизим фер- ментлари фаоллиги ва NO-тизим даражасини характерловчи параметрлар - азот оксид микдори, эндотелиал NOS, индуцибел NOS фаоллиги ва пероксинитрит концентрациясига бир хил бўлмаган йўналишда таъсир кўрсатади. NO- тизим билвосита индукторлари (Гепа-Мерц, L-аргинин, малсидомин) eNOS индукцияси, iNOS реакцияси тезлигини ва ONO₂' концентрациясини пасайтириш оркали, NO микдорини нормаллаштириб, монооксигеназ ферментлар фаоллигини оширади, NO тизим бевосита индуктори (нитропрусид натрия) аксинча су- сайтиради.

Калит сузлар: жигар ишемияси, NO тизим индукторлари, монооксигеназалар, нитрооксигеназалар.

Resume. In researches on white not purebred rats males the mass of a body 180-240g. it is established that in groups after 1, 3 and 10 days of ischemia of a liver and daily intravenous administration of effective doses inductors of nitrooxsidazy system (NOS): nitroprusid Na (0,03mg/kg), L-arginin (50mg/kg), Gepa-Mertz (50mg/kg) and molsido- min (50mg/kg) have not unidirectional impact allocated of gepatocite in microsomes, on activity' of enzymes of monooxygenase system (MOS); parameters NO systems characterizing level - the content of oxide of nitrogen, activity of endotelial NOS, indutsibel NOS and concentration ONOT. The direct inductor NOS - nitroprusid Na oppresses activity MOS, and indirect L-arginin, Gepa-Mertz and molsidomin render positive corrective effect, up to restoration of separate parameters of MOS and NOS to control values.

Keywords: liver ischemia. NO system inductors, monooxygenase, nitrooxigenase.

Печень относится к стресс-сенситивным органам, способным к регенерации после повреждения, благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда молекул протективной природы. Наиболее часто повреждение печени реализуется через механизмы утраты способности монооксигеназных ферментов гепатоцитов детоксифицировать ксенобиотики. Среди важных факторов ведущих к нарушению функций монооксигеназных ферментов является гипо- ксия/ишемия. Дисфункция эндотелия (ДЭ) является ключевым фактором развития ишемических поражений печени при действии на неё неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, патологических состояниях организма [1]. Важной биологической системой стоящей на пути дезинтеграционных процессов, образования токсических продуктов обмена, поддержания физико-химического гомеостаза в организме человека являются монооксигеназы, главным образом сконцентрированные в микросомах различных органов, в большинстве случаев до 90% в гепатоцитах [2]. Гипоксия/ишемия значительно угнетают активность монооксигеназ печени [1,3]. В связи с этим для коррекции ишемии реперфузии печени назначают гепатопротекторы, антиоксиданты, антиги- поксанты [4,5]. В последние годы для коррекции ДЭ при различной патологии органов и систем в частности ишемии сердца, головного мозга широко применяются специфические селективные и неселективные индукторы NO-синтаз [6,7,14]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют сведения о влиянии индукторов NO-синтезирующего метаболизма на активность монооксигеназ при ишемии/гипоксии печени.

Цель исследования - изучить влияние индукторов NO-

синтезного метаболизма на активность монооксигеназной и нитрооксигеназной систем в сравнительном аспекте в микросомах печени в динамике после развития в ней острой ишемии-реперфузии.

Материал и мет оды. Исследования проведены на 96 крысах-самцах смешанной популяции массой 180- 220г.

Ишемию-реперфузию печени вызывали путем окклюзии в ней в течение 180 мин сосудистой ножки левой боковой и средней ее дали.

Исследуемые препараты вводили после восстановления кровотока печени. Группами исследования были - животные после 180 мин гипоксии - реперфузии (1 гр.), животные, которым после 180 мин гипоксии -реперфузии в течение 1, 3 и 10 сут внутривенно (хвостовую вену) в виде 1% водных растворов вводили эффективную при проведении монотерапии дозу: нитропрусида натрия (НП) (0,03мг/кг) - 2гр, L- аргинина (L-АГ) (50мг/кг) - 3гр, Гепа-Мерц (Г-М) (50мг/кг) - 4гр, молсидомина (М) (50мг/кг) - 5гр. Контролем для всех исследовательских групп служили данные интактных животных. Каждая группа состояла из 6-8 особей.

Печень перфузировали через нижнюю полую вену охлажденным (0±4°C) 50 мМ Трис НС1 буфером, рН 7,4, содержащим 0,05 М КС1 и 0,25 М сахарозы. После отмывки печени от крови ее измельчали и гомогенизировали в таком же растворе (1:3). Из постмитохондриальной фракции, которую получали путем центрифугирования на VAC-602 (Германия) после 20 мин открутки при 12 тыс. г, осаждали микросомы при 105 тыс. г в течение 60 мин. Все процедуры выполняли в

холодильной камере КХС-12(Россия) при $0\pm 4^{\circ}\text{C}$. В микросомах, ресуспензированных в 100 мМ Трис - NO буфера, pH 7,4, оценивали активность монооксигеназной системы - по содержанию цитохромов P-450, P-420 и B5 классическим методом Т. Огита, R.Saio (1964), активности НАДФН с-редуктазы (НАДФН- цит.с-ред.) по С.Н. Williams, Н. Karnin (1961), бенз(а)пиренгидроксилазы (Б(а)ПГ) -по С.Н. Yang, L. P.Kicha (1978), анилингидроксилазы (АГ) по А.И. Арчакову и соавт.(1975), N-деметилазы амидопиринина (N-АП) по А. Bast, J. Nordhosck (1981), глюкозо-6- фосфатазы (Г-6-Фазы) по N.S. Gnoosh, N.C. Кат (1983).

Нитрооксигеназную активность определяли по содержанию стабильных метаболитов нитритов и нитратов NO - NO₂' и NO/ - по методу П.П. Голикова и соавт.(2000), активное™ эндотелиальной NOS (eNOS) по В.В. Сумбаевой, И.М. Ясинской (2000), индуцибельная NOS (iNOS) и концентрации пероксинитрита (ONO/) по М.Ю. Раваевой, Е.Н. Чуян (2011), Содержание и активность монооксигеназной и оксидоредуктаз нитрооксигеназной систем регистрировали на компьютеризированном двухлучевом спектрофотометре UV-2100 (Ltd, Китай). Содержание и активность оксидоредуктаз рассчитывали в микросомах на миллиграмм белка в 1 мл (мг/мл), который определяли по методу О.Н. Lowry и соавт. (1951).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Excel, Statistic for Windows V.6,0. Нормальность распределения количественных параметров проверяли с помощью критериев Калмагорова - Смирнова и Шапиро - Уилка. Вычисляли среднеарифметическую (M), среднее квадратическое отклонение (σ), ошибку средней арифметической (т), выборочное стандартное отклонение (S). Распределение выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Определение зависимости между показателями осуществлялись с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных показал, что в 1гр. после 1,3 и 10 сут. наблюдения в микросомах печени отмечается значительное снижение по сравнению с контролем содержания цитохромов P-450 и bs, активности ферментов I и II типа биотрансформации ксенобиотиков N-АП, Б(а)ПГ и АГ, скорости реакций НАДФН-цит.с-ред. И Г-6-Фазы. Содержание инактивированной конверсионной формы цитохрома P-450 - цитохрома P-420, наоборот, повышено. С увеличением срока постишемии-реперфузии печени отмечается определенная тенденция к увеличению основных компонентов ферментов микросомального окисления и снижения цитохрома P-420. Однако к 10 сут. опыта ферменты монооксигеназной системы еще существенно не достигали контрольных значений, - в том числе содержания цитохрома P-450 и B₅ - на 53,6 и 60,3% ($P < 0,001$), активность НАДФН-цит.с-ред, Б(а)ПГ, АГ, N-АП и Г-6- Фазы - на 80,3; 45,0; 53,4; 60,6 и 45,7% ($P < 0,001$) соответственно (Табл.1).

При анализе показателей нитрооксигеназной системы у животных перенесших 180 мин гипоксию печени в микросомах отмечается значительное угнетение активности eNOS, на фоне высокого уровня концентрации NO, скорости реакции iNOS и содержания ONO₂' по сравнению с данными в контроле (Табл. 2). В

динамике срока постишемического периода в печени на 1, 3 и 10 сут. отмечается отчетливая тенденция динамики возрастания активности eNOS, снижение экспрессии NO, iNOS и ONO/. К 10 сут. их уровень по сравнению с исходными данными (в 1 сут.) изменился - повысилась активность eNOS - на 22,8% ($P < 0,01$), снизилась содержание NO - на 11,6 % ($P > 0,05$), активность iNOS - на 51,4% ($P < 0,001$), концентрация ONO/ - на 39,1 % ($P < 0,01$).

Следовательно, угнетение основных ферментов биотрансформации ксенобиотиков печени в поегтипоксический период, ассоциируется дисбалансом в активности компонентов составляющих нитрооксигеназную систему - угнетения eNOS и индукция NO, активности iNOS и ONO₂'.

L-аргинин является предшественником синтеза NO с участием eNOS, активность которой в наших исследованиях в микросомах печени значительно снижена. Все это обосновывает необходимость включения в схему коррекции нитрооксигеназной системы индукторов NO. В наших исследованиях использованы прямой индуктор NO - НП и непрямые L-аргинин, Г-М и молсидомин [9]. НП при поступлении в кровотоки распадается до NO (нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃), а непрямые индукторы являются донаторами NO путем повышения активности eNOS[8].

Результаты исследования показали, что НП существенно угнетает активность монооксигеназ в постишемический период печени. К 10 сут. опыта наблюдается максимальный уровень снижения цитохромов P-450 и bs, активности НАДФН-цит.с-ред, Б(а)ПГ, АГ, N-АП и Г-6-Фазы. Одновременно установлено, что на этот период в микросомах ишемизированной печени наблюдается максимум угнетения активности eNOS и гиперэкспрессии NO, iNOS и ONO₂'. Вместе с тем, при назначении непрямых индукторов NO-системы установлено, что после 1, 3 и 10 сут. активность монооксигеназ по сравнению с данными у животных аналогичных групп с ишемией-реперфузией печени, которым препараты не вводили, повышается с увеличением срока постишемического периода в печени. Максимальный эффект повышения монооксигеназ выявлен на 10 сутки опыта у животных, которым вводили Г-М. В этой группе на 10 сут. постишемического периода в микросомах печени практически все (кроме Г-6-Фазы) изучаемые ферменты монооксигеназной системы были в пределах контроля. Восстановления

Таблица 1 Динамика уровня активности монооксигеназ в микросомах гепатоцитов различных сроков введения индукторов NO-системы животным после 180 мин гипоксии/ишемии печени, М±ш

Г группа	P-450, нм/мг	P-420, нм/мг	bs, нм/мг	НАДФН- цит. с-ред, нм/мин/мг	Б(а)ГП, нм/мин/мг	АГ, нм/мин/мг	N-АП, нм/мин/мг	Г-6-Фаза, нм/мин/мг
Контрольная	0,97±0,031	0,036±0,001	0,63±0,026	106,9±3,95	1,69±0,078	0,88±0,023	4,85±0,151	79,8±3,06
Гипоксия:								
1 сут	0,30±0,018*	0,262±0,009*	0,15±0,006*	8,4±0,29*	0,65±0,022*	0,30±0,017*	1,57±0,062*	24,7±1,03
3 сут	0,37±0,015*	0,191±0,008*	0,20±0,007*	13,7±0,44*	0,89±0,035*	0,37±0,015*	1,85±0,061*	39,5±1,65
10 сут	0,45±0,018*	0,170±0,006*	0,25±0,008*	21,1 ±0,87*	0,93±0,042*	0,41 ±0,018*	1,91±0,067*	43,3±1,17
Гипоксия+НП:								
1 сут	0,26±0,021*	0,277±0,006*д	0,15±0,008*	7,2±0,45*	0,53±0,039*	0,26±0,016*	1,73±0,062*	29,4±1,26
3 сут	0,30±0,020*	0,270±0,007*д	0,11±0,006*	10,8±0,53*	0,75±0,042*	0,21±0,020*	2,08±0,083*	42,7±1,58
10 сут	0,22±0,023*д	0,281±0,008*д	0,20±0,009*д	15,6±1,57*д	0,68±0,059*д	0,35±0,023*д	2,55±0,122*д	50,2±1,62
Гипоксия+L-АГ:								
1 сут	0,46±0,022*д	0,161±0,007*д	0,22±0,007*д	13,3±0,39*д	0,92±0,034*д	0,45±0,026*	2,14±0,074*д	36,8±1,37
3 сут	0,54±0,024*д	0,137±0,007*д	0,30±0,009*д	39,7±1,87*д	1,30±0,053*д	0,58±0,033*д	3,20±0,123*д	40,9±1,25
10 сут	0,70±0,028*д	0,104±0,005*д	0,51 ±0,011 *д	64,8±2,51 *д	1,52±0,071 *д	0,79±0,035*д	4,28±0,118*д	61,9±2,73
Гипоксия+Г-М:								
1 сут	0,49±0,021 *д	0,151±0,006*д	0,25±0,006*д	14,3±0,54 *д	0,95±0,044*д	0,49±0,028*д	2,29±0,113*д	37,5±1,30
3 сут	0,59±0,022*д	0,108±0,006*д	0,39±0,008*д	43,7±2,03 *д	1,42±0,072*д	0,61±0,030*д	3,59±0,138*д	52,1±1,36
10 сут	0,81±0,028*д	0,041 ±0,005'д	0,59±0,013"д	97,5±3,15"д	1,63±0,063"д	0,83±0,028"д	4,34±0,126"д	68,5±2,71
Гипоксия+М:								
1 сут	0,40±0,016*	0,172±0,007*д	0,18±0,007*д	10,7±0,59*д	0,89±0,039*д	0,43±0,019*д	2,10±0,081*	30,2±1,12
3 сут	0,45±0,019*д	0,159±0,006*д	0,26±0,010*д	31,3±1,16*д	1,20±0,056*д	0,51 ±0,023 *д	2,76±0,096	41,7±1,31
10 сут	0,59±0,026*д	0,113±0,006*д	0,40±0,013*д	54,6±1,82 *д	1,33±0,053*д	0,63±0,025*д	3,32±0,149	52,5±2,14

* - P<0,05 по сравнению с контролем, А- P<0,05 по сравнению с гипоксией соответствующего срока наблюдения

Таблица 2

Динамика уровня активности NO-системы в микросомах гепатоцитов при различных сроках введения индукторов eNOS животным после 180 мин гипоксии/ишемии печени, М±г

Группа	NO, мкМ/мг	eNOS, мкМ/мин/мг	iNOS, мкМ/мин/мг	ONO2-, мкМ/мг
Контрольная	5,5±0,16	17,4±0,62	0,10±0,002	0,08±0,002
Гипоксия: 1 сут	8,6±0,33*	7,9±0,29*	0,35±0,017*	0,23±0,010*
3 сут	8,1±0,27*	8,5±0,35*	0,23±0,009*	0,19±0,009*
10 сут	7,6±0,28*	9,7±0,42*	0,17±0,006*	0,14±0,007*
Гипоксия+НП: 1 сут	9,7±0,25*	7,6±0,37*	0,39±0,010*	0,28±0,011*
3 сут	9,9±0,10* ^Л	6,7±0,44* ^Л	0,31±0,009* ^А	0,25±0,007* ^{А-Л}
10 сут	10,5±0,15* ^А	7,2±0,56* ^Л	0,36±0,005* ^Л	0,42±0,006* ^Л
Гипоксия [^] L-АГ: 1 сут	6,6±0,16* ^Л	10,1±0,47* ^Л	0,17±0,009* ^Л	0,15±0,007* ^Л
3 сут	6,1±0,15* ^Л	12,5±0,60* ^{А^}	0,14±0,006* ^А	0,13±0,005* ^А
10 сут	5,8±0,12* ^Л	18,2±0,73* ^Л	0,12±0,002* ^Л	0,09±0,003* ^Л
Гипоксия+Г-М: 1 сут	6,5±0,17* ^Л	11,1±0,47* ^Л	0,16±0,008* ^Л	0,16±0,008* ^Л
3 сут	5,9±0,14* ^Л	13,8±0,62* ^Л	0,13±0,005* ^А	0,12±0,004* ^Л
10 сут	5,6±0,11* ^Л	18,5±0,71* ^Л	0,11±0,004* ^Л	0,09±0,002* ^Л
Гипоксия+М: 1 сут	7,3±0,33* ^Л	10,3±0,44* ^Л	0,19±0,009* ^Л	0,18±0,008* ^Л
3 сут	6,8±0,17* ^Л	11,6±0,41* ^Л	0,16±0,007* ^Л	0,14±0,006* ^А
10 сут	6,1±0,14* ^Л	16,8±0,68* ^Л	0,13±0,004* ^А	0,11±0,003* ^А

* - P<0,05 по сравнению с контролем, Л- P<0,05 по сравнению с гипоксией соответствующего срока наблюдения

активности монооксигеназ в микросомах печени в этой группе животных, одновременно ассоциировалась, нормализацией до контрольных величин показателей, характеризующих функциональное состояние нитрооксидазной системы. У животных в группах которым вводили L-АГ и М, также адекватно повышению активности монооксигеназ печени, улучшались показатели нитрооксидазной системы. Однако эти позитивные изменения были несколько ниже, чем у животных в группе, которым вводили препарат Г-М. Следует отметить, что все препараты непрямым индукторов NO-системы оказывают высокий позитивный эффект на активность монооксигеназ и нитрооксигеназ микросом в печени уже после 1 сут. их введения и динамично улучшаются после 3 и 10 сут. опыта.

Следовательно, полученные данные показывают, что не все индукторы NO-синтазного метаболизма оказывают позитивный эффект на активность монооксигеназ печени у животных, перенесших острую гипоксию - реперфузию в этом органе. Позитивный эффект непрямым индукторов NO на активность монооксигеназ в микросомах печени, по-видимому, связан с увеличением пула L-аргинина, необходимого для повышения синтеза и активности eNOS. В условиях гипоксии уровень L-аргинина в печени существенно снижается, что ведет к угнетению активности eNOS [10]. Это в свою очередь сопровождается повышением цикла оксида азота, через механизм индукции индуцибельной NOS (iNOS). При этом уровень NO может возрастать в несколько десятков раз больше, чем при функционировании eNOS [11,12]. Компенсаторное увеличение NO за пределы физиологической нормы стимулирует вазоконстрикторные эффекты и гипоксию, с последующей инициацией свободнорадикальных процессов, образованием свободных радикалов, таких как супероксидный анион кислорода ($O_2^{\cdot -}$). На фоне гипоксии и гиперэкспрессии NO и $O_2^{\cdot -}$ в тканях образуется пероксинитрит (ONO/), обладающий высокой цитотоксичностью. Большинство исследователей считают, что экспрессия ONO/ является основным фактором развития дисметаболических изменений в клетках запускающих апоптоз [13]. Возможно, что введение животным, перенесших острую гипоксию печени, препарата НП, наряду с тропным эффектом повышающих тонус эндотелия, увеличения микроциркуляцию и проницаемость мембран сосудов,

еще в большей степени повышает уровень в циркулирующей синусоидальной крови печени NO, его доступность к активным центрам цитохрома P-450, что в дальнейшем модулирует его активность. В связи с этим можно полагать, что избыток NO и ONO/ являются важным механизмом конверсии цитохрома P-450 в цитохром P-420, угнетении активности микросомальных ферментов - НАДФН-цит.с-ред, Б(а)ПГ, АГ, N-АП и Г-6-Фазы как в постгипоксический период печени, так и на этом фоне при введении НП. Важно подчеркнуть, что негативный эффект гипоксии и при введении на этом фоне НП, а также позитивное действия непрямым индукторов NO обусловлен изменением уровня цитохромов P-450, P420, Б₅, активности Б(а)ПГ, АГ, N-АП через механизмы функциональной активности НАДФН-цит.с-ред. - среднего звена НАДФН-цитохром P-450 редуктазы передачи электронов от субстрата окисления до цитохрома P- 450 и Г-6-Фаза - главного компонента силовой энергетической системы микросом участвующий в синтезе глюкозы, в ресинтезе аденозиндифосфата (АДФ) в аденозинтрифосфат. Постгипоксический период и действие НП на этом фоне снижают активность НАДФН-цит.с-редуктазы и Г-6-Фазы, а непрямым индукторы NO повышают эти ферменты в микросомах условиях постишемии-реперфузии печени, тем самым создаются адекватные этим процессам реакции биотрансформации ксенобиотиков с участием монооксигеназ печени.

Таким образом, установлено, что индукторы NO-синтазного метаболизма оказывают неоднозначное влияние на активность монооксигеназ в постишемический период в печени - прямые индукторы угнетают, а непрямым повышают активность основных микросомальных ферментов. Различная степень изменения активности монооксигеназных ферментов при действии индукторов NO-синтазного механизма, по-видимому связано как с различной чувствительностью изоформ цитохрома P-450 к концентрации NO в гепатоцитах, так и уровнем в них L-аргинина, а также активностью ферментов, участвующих в синтезе NO - eNOS и iNOS, концентрации NO и ONO/. Приведенные данные, расширяют понимание важности использования индукторов NO - синтазного механизма как корректоров с учетом их специфического действия на нарушенную активность монооксигеназ после острых постишемических-реперфузионных повреждений печени.

Литература

1. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков И.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в монооксигеназных реакциях // Бюл. СО РАМН. - 2005. - №4. - С. 7-12.
2. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. Цитохромы P-450, лекарственная болезнь и персонализированная медицина. Часть I// Клини.мед. -2008. -№ 2. -С. 4-8.
3. Habib S., AH A. Biochemistry of Nitric Oxide//Ind. J. Clin. Biochem. - 2011. - Vol. 26, №1. -P. 3-17.
4. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность// Клини. фармакол. и тер.-2005.-Том 14, №1.-С. 10-14.
5. Villeneuve J. Pichette V. Cytochrome P450 and liver diseases// Curr. Drug. Metab. -2004. - Vol.5(3). -P.273-282.
6. Leiferd L., Fielenbach M., Dumolin F.L. et al. Inducible nitric oxide synthase (eNOS) expression in fulminant hepatic failure// J.Hepatol. - 2002.-Vol.37.-P.613-619.
7. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочаров В.И., Артюшева Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота// Эксп. и клин. фармакология. -2008. - Т.71,№2. - С.29-31.
8. Mark G. Clemens. Nitric Oxide in Liver injury// Hepatology. - 2003. - Vol. 30. - P. 1-5.
9. Hirst D.G., Robson T. Nitric oxide physiology and pathology// Methods. Mol. Biol. -2011. -Vol.704. -P. 1-13.
10. Колосов Ю.А., Муляр А.Г., Гасанов М.Т. и др. Экспериментальная оценка фармакологической активности новых доноров оксида азота// Новгородский мед. журн. -2006. -№8. - С. 178-180.
11. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. - 2005.- № 1.-С. 82-87.
12. Сазонтова Г.А.Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов антиоксидантов — равнозначных участников метаболизма// Пат. физиол. и эксп. тер. - 2007. -№3. -С.2-18.
13. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Изыбина Т.А., Германова Э.Л. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью// Вести. Рос.АМН. -2007. -№2. - С.3-15.
14. Bgger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine// J.Nutr. -2007. -Vol. 137. - P. 16505-16555.