

К.В. Розова

Дослідження стану системи циклічних нуклеотидів і морфофункціональних змін у тканинах легень і серця при гіпоксії різного генезу

Досліджено взаємозв'язок функціонального стану системи циклічних нуклеотидів (ЦН) і морфофункціонального стану тканин легень та серця і вплив на нього процесів ПОЛ та активності аденілатциклази при розвитку в організмі гіпоксичних станів різного генезу. Отримані результати вказують на те, що зі змінами концентрацій цАМФ та цГМФ, а також їх співвідношення добре узгоджується рівень гіпергідратації аерогематичного та гематопаренхіматозного бар'єрів при застосованих впливах на організм. Взаємозв'язок функціонування системи ЦН та споживання кисню тканинами при застосованих впливах на організм має достатньо складний та неоднозначний характер. Показано, що тільки при крововтраті в тканинах легень та серця спостерігається паралельне зменшення концентрації як цАМФ, так і цГМФ, що прийнято співвідносити зі сприятливою гістологічною динамікою. Саме в цих умовах співвідношення концентрацій ЦН можна вважати збалансованим і спрямованим на обмеження проявів негативного впливу крововтрати на ультраструктуру досліджуваних тканин. Тобто існує тканинспецифічний та залежний від типу впливу на організм характер взаємозв'язку функціонування системи циклічних нуклеотидів та морфофункціонального стану тканин легень та серця.

Ключові слова: циклічні нуклеотиди, морфофункціональний стан, гіпоксична гіпоксія, гостра крововтрата, іммобілізаційний стрес, перекисне окиснення ліпідів, аденілатциклаза.

ВСТУП

Енергетичний статус клітини при гіпоксії будь-якого генезу має першочергове значення для підтримання таких головних життєво важливих функцій, як транспортна, обмінна, синтетична тощо. Останнім часом прийнято вважати, що саме циклічні нуклеотиди (ЦН), які є внутрішньоклітинними регуляторами, підтримують реалізацію енергозалежних функцій клітин. В умовах гіпоксії та виникаючого при цьому енергодефіциту процеси, котрі регулюються та контролюються ЦН, можуть значно змінюватися [1, 3, 5]. До універсальних показників первинної метаболічної відповіді організму на зміни вмісту кисню належить активація вільнорадикальних процесів. Це

зумовлено реакцією організму на екстремальні впливи, при яких активні форми кисню (АФК) відіграють роль вторинних месенджерів. Вважають, що АФК впливають на накопичення в клітині ЦН. При цьому зміни активності ЦН не пов'язані з характером тканинних процесів: на етапі виражених неспецифічних клітинних реакцій, як правило, підвищується вміст циклічного аденозинмоноосфату (цАМФ) і знижується циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). Зниження ж концентрації обох ЦН узгоджується зі сприятливою гістологічною динамікою [1,3,12]. Разом з цим вважають, що збільшення концентрації цАМФ при розвитку в організмі стрес-реакції (до яких належить і гіпоксичний вплив) спрямовано на компенсаторну мобілізацію

© К.В. Розова

енергоресурсів або є свідченням вираженого напруження метаболічних реакцій і, ймовірно, пов'язано зі зменшенням ексудативних проявів, які призводять до розвитку набряку тканин. Однак значне підвищення напруження цАМФ, як правило, супроводжує виражені деструктивні реакції, принаймні в тканині легень. Аналогічно і стосовно цГМФ у літературі наводяться різні можливі прояви його впливу як модулятора клітинних функцій. Зокрема вважається, що збільшення його вмісту може пригнічувати інтенсивність окисно-відновних реакцій і знижувати потребу тканин у кисні [1, 12].

Розвиток різноманітних проявів набряку в різних тканинах організму при гіпоксії прийнято пов'язувати: зі збільшенням площі фільтрації; підвищенням гідростатичного тиску в капілярах; підвищенням проникності мембранних структур клітинних компонентів, які входять до складу біологічних бар'єрів; змінами онкотичного та осмотичного тиску; зниженням протитиску тканин; підвищенням гідрофільності останніх; погіршенням лімфотоку [1,7,13]. Частина цих процесів є енергозалежною і, відповідно, має прямий зв'язок з функціонуванням системи циклічних нуклеотидів. Один і той самий фактор, діючи зокрема через цАМФ, у різних тканинах викликає неоднакові функціональні відповіді, які зумовлюються особливостями даної тканини. При деяких патологічних станах і несприятливих впливах, що супроводжуються розвитком деструктивних процесів у клітинах, вміст цАМФ є значно підвищеним. З іншого боку, вважається, що цАМФ певною мірою відповідає за пригнічення накопичення вільних радикалів і за вираженість гуморального захисту [12]. Тобто переважання сприятливого чи негативного впливу ЦН, і зокрема цАМФ, пов'язаного з концентрацією цього агента, буде визначати стан тканини в кожній конкретній ситуації, і аденілатциклазна сигнальна система є однією із складових

інформаційного ланцюга клітини, беручи участь у формуванні функціональних і структурних відповідей на зовнішні подразники [1, 5, 12].

Метою нашого дослідження було вивчення функціонального стану системи ЦН і морфофункціональних змін у тканинах легень і серця і вплив на нього процесів ПОЛ та активності аденілатциклази при розвитку в організмі гіпоксії різного генезу.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 72 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 250–300 г з додержанням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей (Страсбург, 1986). Всі тварини були розподілені на 4 групи (по 18 щурів у кожній): 1 – контрольна; 2 – тварини піддавалися дії гострої гіпоксичної гіпоксії, яку моделювали за допомогою газової суміші, що містила 7% O_2 в N_2 (експозиція 30 хв); 3 – у тварин створювали гостру крововтрату за допомогою відбору крові з хвостової вени, яка становила 25–30% об'єму циркулюючої крові і супроводжувалася розвитком в організмі гіпоксичного стану циркуляторно-гемічного типу (час від закінчення відбору крові до декапітації тварин – 30 хв); 4 – у тварин моделювали гострий 6-годинний іммобілізаційний стрес за допомогою фіксації в положенні на спині (при цьому в організмі розвивається гіпоксичний стан, зумовлений респіраторною і циркуляторною складовими, регіонарною ішемією, катехоламінозалежними процесами). Проби крові та тканин для дослідження відбирали відразу після припинення дії на організм щурів досліджуваних впливів.

Для активації аденілатциклази застосовували класичний негормональний активатор NaF, який вводили внутрішньочеревно: 10^{-2} моль/л розчин по 1 мл на 100 г маси тіла безпосередньо перед початком зас-

тосування гіпоксичної суміші, моделювання крововтрати та іммобілізації [14].

Споживання кисню тканинами легень і серця визначали манометричним методом Варбурга в модифікації Ємельянова [9]. У тканинах легень та серця вивчали вміст первинних (дієнові кон'югати – ДК) і вторинних (малоновий діальдегід - МДА) продуктів ПОЛ за стандартними методиками [10,11]. Визначення концентрації цАМФ та цГМФ у досліджуваних тканинах виконували за допомогою тест-наборів SB-HTG (Франція). Підготовку препаратів для електронно-мікроскопічного дослідження виконували за загальноприйнятими методиками з фіксацією глютаральдегідом та OsO_4 [4]. Препарати товщиною 40–60 нм, контрастовані ураніацетатом та цитратом свинцю, продивлялися за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (Україна). Морфометричні дослідження виконували за комп'ютерною програмою для морфометричних підрахунків Image Tool Version 3 (США). Результати досліджень були статистично оброблені із застосуванням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать про те, що при досліджуваних впливах на організм спостерігалися значні зміни вмісту ЦН у тканинах легень та серця (табл. 1). Вміст цАМФ при гіпоксичній гіпоксії змінювався різноспрямовано в міокарді і легенях: у першому випадку – достовірно знижувався,

а в другому – достовірно підвищувався. При крововтраті і в міокарді і в тканині легень визначалося виражене і практично однакове (в 1,7 та 1,6 раза відповідно) зниження концентрації цАМФ. Щодо цГМФ, то спрямованість змін була аналогічною, за виключенням того, що при гіпоксичній гіпоксії в тканині серця досліджуваний показник практично не змінювався.

Динаміка вмісту ЦН у тканинах відбувалася відповідно до порушень ультраструктури в них. Якщо взяти до уваги, що підвищений рівень цАМФ узгоджується з деструкцією або вираженими змінами в легеневій тканині та різким посиленням везикуляції в ендотелії мікросудин, то з цієї точки зору можна пояснити виявлені значні прояви набряку аерогематичного бар'єра (АГБ) при гіпоксичній гіпоксії [5, 12], тим більше, що спостерігалось паралельне підвищення концентрації цГМФ; це характеризує стан декомпенсації гуморальних компенсаторних реакцій на тканинному та клітинному рівнях.

При гіпоксичній гіпоксії в міокарді зменшувався вміст цАМФ, що може свідчити про напруження метаболічних реакцій, спрямованих на пригнічення ексудації, яка формує набряк [12], що виразилося, зокрема, у розвитку таких компенсаторно-приспосувальних реакцій з боку гематопаренхіматозного бар'єра (ГПБ), як відносно менше зростання середньої гармонічної (τ_h) його товщини, витончення ендотеліального шару, значне збільшення його звивистості, що сумарно

Таблиця 1. Зміни концентрації (пмоль/г) циклічного аденозинмоноосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у тканинах легень і серця при гіпоксії різного генезу ($M \pm m$)

Умови експерименту	Легені		Серце	
	цАМФ	цГМФ	цАМФ	цГМФ
Контроль	803,3±75,5	39,9±16,5	1056,6±66,2	63,4±5,4
Гіпоксична гіпоксія	512,9±79,6*	38,8±12,5	1287,2±57,4*	104,9±16,4*
Гостра крововтрата	460,6±65,3*	23,8±6,0*	657,6±87,5*	45,6±11,5*
Іммобілізаційний стрес	981,0±53,2*	76,8±15,4*	1476,4±68,2*	153,2±21,5*

* $P < 0,05$ відносно контрольних значень.

зменшує шлях дифузії для O_2 в умовах гіпоксії. Виявлені відмінності змін у міокарді від встановлених у тканині легень можуть вказувати на наявність більш потужних компенсаторних можливостей у серцевому м'язі при гострому гіпоксичному впливі.

Водночас при гострій крововтраті спостерігали паралельне зниження концентрації обох ЦН у тканинах серця та легень, що прийнято розглядати як характеристику позитивної гістологічної реакції [3,12]. Оскільки зниження вмісту цГМФ характеризує вираженість реакцій гуморального захисту, які сприяють обмеженню запалення і набряку, з функціонуванням системи ЦН можна до певної міри зв'язати менш виражений набряк тканинних біологічних бар'єрів при крововтраті. Свідченням більш адекватного функціонування системи ЦН при циркуляторно-гемічній гіпоксії порівняно з гіпоксичною гіпоксією є співвідношення цАМФ/цГМФ у тканинах міокарда та легень: спостерігалось суттєве зниження цього співвідношення при гіпоксичній гіпоксії та відсутність достовірних змін при гострій крововтраті.

Зміни концентрації ЦН у досліджуваних тканинах при іммобілізаційному стресі були найбільш вираженими (див. табл. 1). Причому спостерігалось паралельне підвищення вмісту як цАМФ, так і цГМФ і в тканині легень (цАМФ – на 39,7%, цГМФ – у 2,4 раза) і в міокарді (цАМФ – на 22,1%, цГМФ – на 92,5%). Подібна спрямованість змін цАМФ і цГМФ свідчить про наявність виражених процесів декомпенсації гуморальної регуляції на клітинному рівні при розвитку в організмі стрес-реакції. Вірогідно, виявлені порушення в системі ЦН можуть вказувати на активну ексудацію та формування набряку тканин легень і серця. Свідченням істотного порушення балансу в системі ЦН може також бути і виявлена різка зміна (зменшення на 46,1%) співвідношення цАМФ/цГМФ. Крім того, збіль-

шення концентрації цАМФ (більш виражене, ніж при гіпоксичній гіпоксії) добре узгоджується з різко вираженими деструктивними процесами в тканинах легень та серця, виявленими саме при стресі. Додатковим підтвердженням цьому може бути і найбільше потовщення АГБ і ГПБ саме при іммобілізаційному стресі.

Під час дослідження нами виявлено вірогідне збільшення вмісту цГМФ в тканині легень при гіпоксії та стресі і в міокарді лише при розвитку в організмі стрес-реакції за умов іммобілізації. Ймовірно, в цих умовах спостерігаються виражені ознаки окисного стресу, що спряжено зі збільшенням концентрації в клітині цГМФ. Реалізація такого процесу може бути зумовленою вираженим токсичним впливом вільних радикалів, які у надлишку утворюються при інтенсифікації ПОЛ, значення котрих суттєво посилюється при відсутності достатнього стабілізуючого впливу оксиду азоту на електронно-транспортний ланцюг мітохондрій при реальному дефіциті O_2 (гіпоксія) або включення специфічних стрес-реалізуючих факторів (іммобілізаційний стрес) [2,8].

Відомо, що стрес-реакція, яка супроводжує розвиток гіпоксичних станів різного генезу, є пусковим механізмом активації ПОЛ [1, 6], що може бути причиною порушення транспортної, рецепторної та ферментативної активності мембранних білків і бар'єрної функції фосfolіпідного бішару клітинних мембран, яке створює додаткові можливості для гіпергідратації тканин і розвитку набряку. Посилення гліколізу при гіпоксії може призводити до зниження вмісту цАМФ, що створює передумови для дестабілізації та розрегулювання функції клітин в цих умовах. З іншого боку під контролем цАМФ знаходяться процеси, пов'язані з обміном ліпідів; цАМФ же в тканинах може відігравати і роль ефектора негативного зворотного зв'язку, а збільшення його вмісту може

пригнічувати інтенсивність окисно-відновних реакцій і знижувати потребу тканин у кисні [1,12].

Вплив гострої гіпоксичної гіпоксії, гострої крововтрати та іммобілізаційного стресу у щурів як в тканині легень, так і серця в усіх випадках супроводжувався інтенсифікацією процесів ПОЛ, які були найбільш виражені в тканині легень при стресі та при гіпоксії в міокарді (рис. 1).

При цьому у нас немає підстав проводити чіткий паралелізм між посиленням ПОЛ і змінами концентрації цАМФ у тканинах легень і серця. В тканині легень спостерігалось збільшення як первинних (ДК), так і вторинних (МДА) продуктів ПОЛ при всіх застосованих впливах; водночас вміст цАМФ у тканині збільшувався лише при іммобілізаційному стресі (див. табл. 1). У міокарді зміни концентрації ДК і МДА мали ту саму спрямованість, що і в легеневій тканині, а вміст цАМФ збільшувався не тільки при стресі, а й при гіпоксичній гіпоксії, достовірно знижуючись при гострій крововтраті. Тому можна вважати, що процеси ПОЛ не знаходяться під безпосереднім контролем цАМФ у тканинах організму, а інтенсивність

напрацювання цього нуклеотиду впливає лише на ліполіз, відіграючи роль посередника активації ліпази [1, 3, 12].

Як вказувалося вище, збільшення концентрації в тканинах цГМФ здатне впливати на окисно-відновні процеси в клітинах, знижуючи їх потребу в кисні. Якщо дотримуватися цього твердження, то споживання кисню в тканинах може знижуватися при зростанні вмісту цГМФ і збільшуватися при його зниженні. В наших дослідженнях ми не виявили такого взаємозв'язку (рис. 2). Навпаки, в тканині легень простежувалася зворотна залежність: при збільшенні концентрації цГМФ споживання кисню знижувалося, а при її зниженні – зростало. В міокарді ж така невідповідність спостерігалася при крововтраті та іммобілізаційному стресі.

При аналізі отриманих результатів слід згадати, що цАМФ певною мірою відповідає за зменшення накопичення вільних радикалів і за вираженість гуморального захисту. Тому зміни інтенсивності синтезу цАМФ мають справляти вплив на морфофункціональний стан досліджуваних тканин.

Проведені дослідження виявили наявність певної органоспецифічності та залеж-

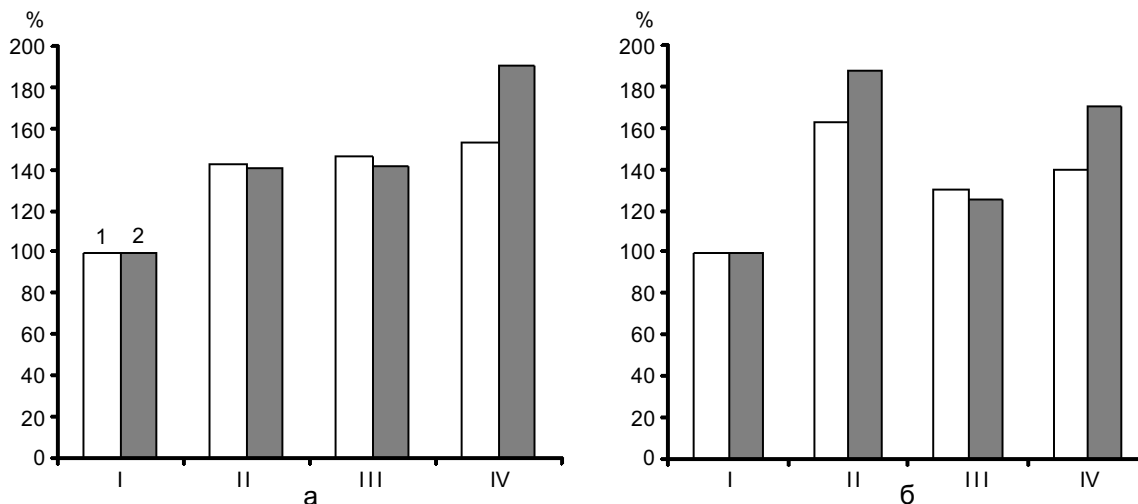


Рис. 1. Зміни концентрації дієнових кон'югатів (1) та малонового діальдегіду (2) в тканині легень (а) та серця (б) при екзогенних впливах на організм: I – контроль, II – гіпоксична гіпоксія, III – гостра крововтрата, IV – іммобілізаційний стрес. P<0,05

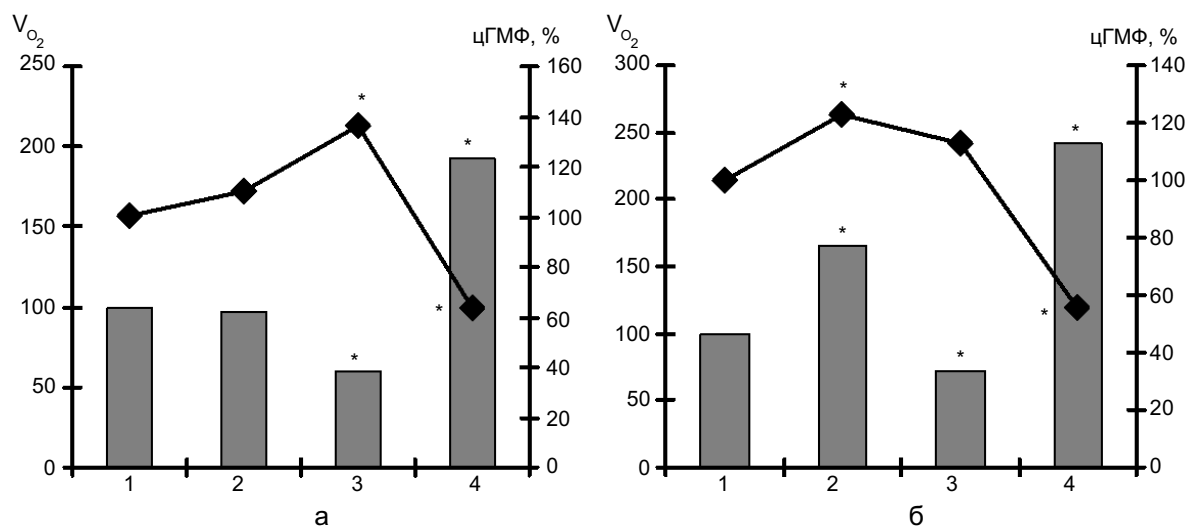


Рис. 2. Зміни вмісту цГМФ (стовпчики) та споживання кисню (V_{O_2} , крива) в тканині легень (а) та міокарді (б): 1 – контроль, 2 – гіпоксична гіпоксія, 3 – гостра крововтрата, 4 – іммобілізаційний стрес. * $P < 0,05$

ності від виду впливу на організм ролі активації аденілатциклази в розвитку морфофункціональних змін АГБ і ГПБ у тканинах легень та серця (табл. 2).

Введення активатора аденілатциклази при гострій гіпоксії призводило до того, що ультраструктурні пошкодження в АГБ значно збільшувалися. Є усі підстави вважати, що відбувається додаткове надмірне збільшення синтезу цАМФ, і це супроводжується вираженими порушеннями ультраструктури тканини легень. Виявлені зміни призводили до більш суттєвого потовщення АГБ, ніж це спостерігалось при гострій гіпоксії. Що стосується ультраструктури ГПБ, то додаткових

пошкоджень виявлено не було, однак, як і стосовно АГБ виявлялося достовірне збільшення гіпергідратації бар'єра (див. табл. 2).

При гострій крововтраті після введення NaF не було виявлено ні суттєвих додаткових змін ультраструктури, ні достовірної зміни товщини АГБ та ГПБ. Такі результати цілком зрозумілі, оскільки тільки при крововтраті спостерігалось зниження концентрації цАМФ у досліджуваних тканинах. Тому активація аденілатциклази, ймовірно, лише нормалізувала вміст нуклеотиду в тканинах.

Цікава картина спостерігалась у разі введення NaF при іммобілізаційному

Таблиця 2. Зміни товщин (нм) аерогематичного бар'єра легень (АГБ) і гематопаренхіматозного бар'єра міокарда (ГПБ) при застосуванні NaF при гіпоксії різного генезу ($M \pm m$)

Умови експерименту	АГБ				ГПБ			
	τ		τ_h		τ		τ_h	
	вихідний рівень	після введення NaF	вихідний рівень	після введення NaF	вихідний рівень	після введення NaF	вихідний рівень	після введення NaF
Контроль	163±8	181±11	155±9	173±12	221±14	248±21	214±18	256±25
Гіпоксична гіпоксія	330±47	409±19*	265±28	390±23*	488±33	552±22*	403±42	490±30*
Гостра крововтрата	213±18	228±14	190±36	209±23	311±21	331±25	295±30	316±25
Іммобілізаційний стрес	496±52	594±38*	429±29	492±47	567±28	603±36	595±44	671±39*

* $P < 0,05$ – відносно вихідного рівня.

стресі. Виявлялося достовірне (відносно до визначеного при іммобілізаційному стресі) збільшення середньої арифметичної (τ) товщини АГБ. При цьому величина τ_h АГБ достовірно не збільшувалася, що свідчить про практично рівномірне потовщення бар'єра. Якщо проаналізувати відмінності, котрі проявилися в морфофункціональному стані ГПБ при введенні фториду натрію від визначеного без його застосування, то достовірно збільшилася τ_h ГПБ (див. табл. 2), що характеризує кількісне зростання потовщених гіпергідратованих ділянок бар'єра. Якщо зважити на те, що при цьому τ ГПБ практично не збільшувалася, то така динаміка τ_h , у певному сенсі, може розглядатися як елемент компенсаторно-приспосувальної реакції, спрямованої на відносну локалізацію набряку, що перешкоджає подальшому погіршенню умов дифузії кисню в міокарді при розвитку стрес-реакції.

Отримані результати вказують на те, що зі змінами концентрацій цАМФ та цГМФ, а також їх співвідношення добре узгоджується рівень гіпергідратації АГБ і ГПБ при застосованих впливах на організм. На нашу думку, роль модуляторів тканинних і клітинних функцій ЦН реалізують, перш за все, внаслідок здатності брати участь у підтримці осмотичної рівноваги між тканинними компонентам та плазмою крові, у формуванні конформаційних змін молекул цитоплазматичних мембран. Саме ці механізмами, на думку більшості дослідників, чинять найвиразніший вплив на виникнення ексудативних проявів і деструктивних реакцій, що призводять до розвитку набряку тканин.

Взаємозв'язок функціонування системи ЦН і споживання кисню тканинами при застосованих впливах на організм має достатньо складний і неоднозначний характер.

Слід підкреслити, що тільки при крововтраті в тканинах легень і серця відбу-

вається паралельне зменшення концентрації як цАМФ, так і цГМФ, що прийнято узгоджувати зі сприятливою гістологічною динамікою. Саме в цих умовах співвідношення концентрацій ЦН можна вважати збалансованим і спрямованим на обмеження проявів негативного впливу крововтрати на ультраструктуру досліджуваних тканин. Тобто існує тканиноспецифічний і залежний від типу впливу на організм характер взаємозв'язку функціонування системи ЦН і морфофункціонального стану тканин легень та серця.

Е.В. Розова

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА ПРИ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Изучена взаимосвязь функционального состояния системы циклических нуклеотидов и морфофункционального состояния ткани легких и сердца и влияния на него процессов ПОЛ и активности аденилатциклазы при развитии в организме гипоксических состояний различного генеза. Полученные данные свидетельствуют о том, что с изменениями концентраций цАМФ и цГМФ, а также их соотношения хорошо согласуется уровень гипергидратации аэрогематического и гематопаренхиматозного барьеров при используемых воздействиях на организм. Взаимосвязь функционирования системы циклических нуклеотидов и потребления кислорода тканями при используемых воздействиях носит достаточно сложный и неоднозначный характер. Показано, что именно при кровопотере в тканях легких и сердца наблюдается параллельное уменьшение концентрации как цАМФ, так и цГМФ, что принято соотносить с благоприятной гистологической динамикой. Именно в этих условиях соотношения концентраций ЦН можно считать сбалансированными и направленными на ограничение проявлений неблагоприятного влияния кровопотери на ультраструктуру исследуемых тканей. Таким образом, существует тканеспецифический и зависящий от вида воздействия на организм характер взаимосвязи функционирования системы циклических нуклеотидов и морфофункционального состояния ткани легких и сердца.

Ключевые слова: циклические нуклеотиды, морфофункциональное состояние, гипоксическая гипоксия, острая кровопотеря, иммобилизационный стресс, ПОЛ, аденилатциклаза.

K.V. Rozova

STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF CYCLIC NUCLEOTIDES SYSTEM AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF LUNG AND HEART TISSUES AT THE HYPOXIC STATES OF DIFFERENT GENESIS

It was investigated the intercommunication of the functional state of cyclic nucleotides (CN) system and morphofunctional states of lung and heart tissues and influence on these state of lipid peroxidation processes and adenylate cyclase system activity under development in organism of the hypoxic states of different genesis. Obtained dates testify that with the changes of cAMP and cGMP concentrations, and also with their ratio the level of hyperhydration of air-blood and blood-tissue barriers under the used influence on the organism are closely correlated. Intercommunication of the cyclic nucleotides system functioning and tissues oxygen consumption at the used influences carries sufficiently difficult and ambiguous character. It was shown that exactly at blood loss in lung and heart tissues there were the parallel diminishing of concentrations both cAMP and cGMP. It is accepted to correlate with a favorable histological dynamics. Exactly under these conditions the correlation of CN concentrations is possible to consider balanced and sent to limitation of displays of unfavorable influence of blood loss on investigated tissues ultrastructure. So, there is a tissue specific and depending from the type of influence on the organism character of intercommunication of the functional state of cyclic nucleotides system and morphofunctional states of lung and heart tissues. Key words: cyclic nucleotides, morphofunctional state, hypoxic hypoxia, acute blood loss, immobilization stress, LP, adenylate cyclase.

O.O. Bogomolets Institute of physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – 420 с.
2. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Реутов В.П. Роль оксида азота в физиологии и патологии системы гемостаза. – Одеса: Одеський гос. мед. ун-т, 2005. – 140 с.

3. Заморский И.И., Пишак В.П. Роль неадренергической регуляции в реакции шишковидного тела крыс на острую гипоксическую гипоксию и введение эпиталамина. – *Вопр. мед. химии.* – 2000. – №1. – С. 48–53.
4. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
5. Котов С.А., Мухина И.В., Эделева А.Н. Влияние озона на метаболизм головного мозга при моделировании гипоксии и тревожного состояния у крыс // *Нижегород. мед. журн.* – 2002. – №4. – С. 21–24.
6. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
7. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М.Середенко. – К: Наук. думка, 1987. – 200 с.
8. Орлова Е.А., Комаревцева И.А. Роль NO-синтазы в стимуляции опиатных рецепторов и устойчивости почек к оксидативному стрессу // *Укр. биохим. журн.* – 2004. – 76, № 1. – С. 97–102.
9. Розова К.В., Назаренко А.І., Таволжанова Т.І. та ін. Взаємозв'язок тканинного дихання та деяких стереометричних характеристик мітохондрій у тканині легень при різних модифікаціях гіпоксичної гіпоксії // *Фізіол. журн.* – 2005. – 51, № 6. – С. 25–29.
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. – В кн. *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 63–65.
11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Там же. – С. 66–68.
12. Степанова Н.В. Изучение влияния гипоксической гипоксии на концентрацию циклических нуклеотидов в почечной ткани при гиперсеротонинемии // *Актуальні питання фармацевт. та мед. науки та практики.* – 1999. – №4. – С. 95–97.
13. Ahuja G.K., Malhotra A., Walia L., Narula M. Lipid peroxidation in haemorrhagic shock and after transfusion of blood in dogs // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2001. – 45, № 3. – P. 314–318.
14. Hattori Y., Matsuda N., Sato A. et all. Predominant contribution of the G protein-mediated mechanism to NaF-induced vascular contraction in diabetic rats: association with an increased level of expression // *J. Pharmacol. Exp.* – 2000. – 292, №6. – P. 761–768.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ
E-mail: erozova@ukr.net*