

Піридоксаль-5-фосфат відновлює синтез сірководню та редокс-статус тканин серця і судин старих тварин

Л.А. Мись, А.Ю. Будько, Н.А. Струтинська, В.Ф. Сагач

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: myslida@ukr.net

Показано порушення обміну сірководню (H_2S), а також розвиток оксидативного і нітрозативного стресу у серцево-судинній системі за старіння. Введення піридоксаль-5-фосфату, кофактора H_2S -синтезувальних ферментів, сприяло відновленню ендогенного вмісту H_2S та редокс-статусу у тканинах серця та аорти. За цих умов суттєво знижувалися такі показники оксидативного стресу – швидкість генерації супероксидного ($\bullet O_2^-$) у 3 і 2,2 рази і гідроксильного ($\bullet OH$) аніон-радикалів у 1,8 та 2,2 рази відповідно у тканинах серця та аорти порівняно з суттєво підвищеним значенням цих показників у тканинах старих тварин. Про обмеження оксидативного стресу при старінні за умов стимуляції ендогенного синтезу H_2S свідчать також зниження вмісту продуктів неферментативного (діснові кон'югати – ДК та малоновий діальдегід – МДА) та ферментативного (сечова кислота, пептидолейкотрієн C_4 – LTC_4 і тромбоксан B_2 – TxB_2) окиснення ліпідів. Важливим наслідком стимуляції ендогенного синтезу сірководню при старінні є зниження показників нітрозативного стресу, а саме активності індукцйбельної NO-синтази та нітратредуктази, а також відновлення активності конститутивної NO-синтази, що свідчить про важливу роль цього газового трансмітера у серцево-судинній системі. Отже, стимуляція ендогенного синтезу сірководню сприяла зниженню продукції активних форм кисню (оксидативного стресу) та азоту (нітрозативного стресу) в тканинах серця та аорти при старінні. Наявність вираженого антиоксидантного ефекту та модульовального впливу піридоксаль-5-фосфату на редокс-статус тканин серця і судин при старінні вказує на кардіопротекторні властивості досліджуваної речовини та перспективність подальших досліджень.

Ключові слова: серце; аорта; сірководень; оксидативно-нітрозативний стрес; старіння; щури.

ВСТУП

Активні форми кисню, азоту та сірки являють собою продукти нормальної функції клітин та їх реакції на різноманітні стимули. Дисбаланс цих проміжних продуктів обміну речовин призводить до такого відомого феномену, як оксидативно-нітрозативний стрес, за якого вільні радикали можуть пошкоджувати різні біомолекули, призводячи до порушень функції різних органів та їх систем. У тканинах серцево-судинної системи він є характерним для старих організмів і, як наслідок, вільнорадикальна теорія старіння є домінуючою протягом багатьох років [1, 2]. Вирішальна роль вільнорадикальних впливів відводиться і в розвитку таких хвороб похилого віку, як

гіпертензія, діабет, атеросклероз, серцева недостатність, паркінсонізм тощо [3, 4]. Особливістю розвитку оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тварин є зниження конститутивного синтезу оксиду азоту (сNOS) та значне збільшення продукції супероксидного радикала. Така ситуація ймовірно зумовлена надлишковою активністю супероксидсинтезувальних процесів внаслідок підвищеної активності ксантиноксидази, цикло- і ліпоксигенази, НАДФН-оксидази, а також збільшення виходу супероксидного аніона з мітохондрій. Причиною таких змін редокс-статусу тканин може бути зниження активності (експресії) ферментів, що забезпечують антиоксидантний захист, а саме, супероксиддисмутази, каталази, пероксидази та ін. [5, 6].

© Л.А. Мись, А.Ю. Будько, Н.А. Струтинська, В.Ф. Сагач

За умов розвитку оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тварин знижується конститутивний синтез сірководню (H_2S) [7]. Цей газовий трансмітер продукується з амінокислоти цистеїну такими ферментами: цистатіонін- γ -ліазою, цистатіонін- β -синтазою, а також 3-меркаптопіруватсульфуртрансферазою, що кон'югована з цистеїнамінотрансферазою, для яких кофактором є піридоксаль-5-фосфат (П5Ф) [8–10]. Тісно взаємодіючи з системою оксиду азоту, сірководень як фізіологічний медіатор бере участь у регуляції судинного тону, ангиогенезу, кардіопротекції, нейромодуляції [10, 11]. Синтез ендogenous сірководню суттєво знижується у тканинах старих тварин [12–14]. Нещодавно нами було показано, що введення старим тваринам донора сірководню відновлювало його вміст в тканинах старих тварин, а також спраження NOS та редокс-статус тканин серця і судин [14].

Мета нашої роботи – з'ясування впливу кофактора H_2S -синтезувальних ферментів П5Ф на синтез сірководню і відновлення його пулів у тканинах старих тварин, а також на їх редокс-статус.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на дорослих (6 міс, 200–250 г) і старих (22–24 міс, 300–350 г) самцях-щурів лінії Вістар. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України з урахуванням Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються для експериментальних цілей (Страсбург, 1986).

Дослідних тварин було поділено на 3 групи по 10 щурів у кожній. До 1-ї та 2-ї контрольних груп увійшли дорослі та старі тварини відповідно, яким вводили впродовж 14 діб дистильовану воду (*per os*). Щурам 3-ї групи давали П5Ф (*per os*) з розрахунку 0,714 мг/кг [15] протягом такого самого терміну.

У гомогенатах серця та цільних препа-

ратах аорти визначали біохімічні показники оксидативного стресу: швидкість генерації супероксидного ($\bullet\text{O}_2^-$) і гідроксильного ($\bullet\text{OH}$) радикалів, пули стабільного пероксиду водню (H_2O_2), ейкозаноїдів – тромбоксану B_2 (TxB_2) та пептидолейкотрієну C_4 (LTC_4), сечової кислоти, дієнових кон'югатів (ДК), маленового діальдегіду (МДА) та арахідонової кислоти [16, 17]. Визначали стан системи оксиду азоту: кальційзалежну активність cNOS, як суму ендотеліальної та нейрональної NOS (eNOS і nNOS відповідно), кальційнезалежну активність індукцйбельної NOS (iNOS), активність нітратредуктази, аргінази та пули стабільних метаболітів NO – нітрит- (NO_2^-) і нітрат- (NO_3^-) аніонів, низькомолекулярних нітрозотіолів (НМНТ) та вміст ендogenous H_2S [17]. Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням програм Excell (MS Office XP), Student (MS Excell) та Origin 6.0 («Microcall Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показали, що вміст H_2S у тканинах серця та судин істотно зменшується з віком. Так, у гомогенаті серця та аорті у старих щурів він виявився в 2 та 1,6 рази нижчим відповідно, ніж у дорослих щурів (рис. 1). Введення П5Ф викликало достовірне підвищення вмісту H_2S до рівня контролю (дорослі тварини) у тканинах серця та у 2,4 рази в аорті. Таким чином, ми спостерігали відновлення синтезу сірководню у старих тварин, ймовірно, за рахунок активації H_2S -синтезувальних ферментів кофактором П5Ф.

Дані попередніх досліджень свідчать про посилення вільнорадикальних процесів при старінні [12]. Як видно з рис. 2, у тканинах серця та аорти старих тварин більшість показників оксидативного стресу були вищими від контрольних значень або мали тенденцію до зростання. Так, рівень генерації $\bullet\text{O}_2^-$ в гомогенаті серця при старінні був вищими у 4 рази від контрольних значень, в аорті – у 6

разів, а після застосування П5Ф показники знижувались у 3 та 2,2 раза відповідно до значень у старих тварин. Дисмутація нестабільного радикала $\cdot\text{O}_2^-$ в стабільний H_2O_2 при старінні перевищувала контрольні значення у 1,4 та 4,3 раза у гомогенаті серця та аорті відповідно, за дії П5Ф вони знижувалися до рівня контрольних. Вміст $\cdot\text{OH}$ -радикала в гомогенаті серця та аорті старих щурів порівняно з контролем був в 4 та більше ніж 10 разів вищим, а після дії П5Ф знижувався в 1,8 та 2,2 раза відповідно.

Про обмеження оксидативного стресу при старінні за дії П5Ф можуть свідчити також зміни вмісту продуктів неферментативного (ДК та МДА) та ферментативного (LTC_4 і TxB_2) окиснення ліпідів (див. рис.2). У гомогенаті серця та аорті при старінні ми отримали збільшення вмісту ДК та МДА порівняно з контролем. Водночас введення П5Ф вірогідно зменшувало в гомогенаті серця та аорті пули ДК у 3,7 і 1,65 раза відповідно, а вміст МДА – вдвічі в обох тканинах, що свідчить про потужну антиоксидантну дію H_2S та пригнічення утворення ініціаторів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – $\cdot\text{OH}$ та $\cdot\text{NO}_2^-$ радикалів. Застосування П5Ф, що сприяє відновленню вмісту H_2S , чинить виражену антиоксидантну дію, пригнічуючи

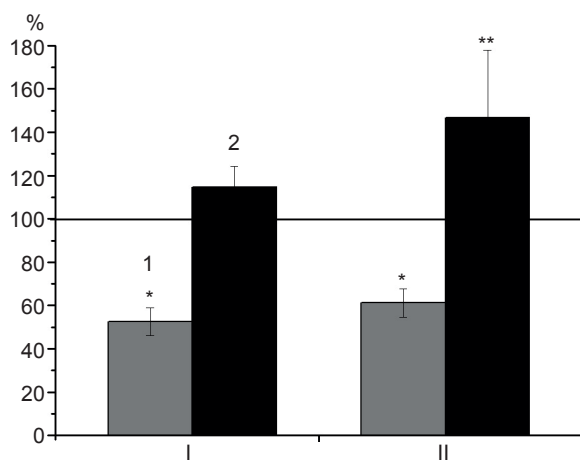


Рис. 1. Вміст сірководню у гомогенаті серця (I) та аорті (II) старих щурів (1) і після дії піридоксаль-5-фосфату (П5Ф) (2). * $P \leq 0,05$ відносно значень у дорослих щурів (100 %); ** $P \leq 0,05$ відносно значень у старих щурів

активність ксантиноксидази (зниження в 2 рази вмісту сечової кислоти у тканинах серця та аорти), ліпооксигенази (зниження вмісту LTC_4 до значень нижче від контрольних у гомогенаті серця, та в 1,4 раза – в аорті) та циклооксигенази (зниження вмісту TxB_2), за активації яких утворюється супероксиданіон. Це може бути одним із важливих біохімічних механізмів кардіопротекторної дії сірководню при старінні. Більше того, LTC_4 і TxB_2 за ішемії мають коронароконстрикторну та аритмогенну дію, а лейкотрієни ще і прооксидантну [18]. Вміст вільної арахідонової кислоти, яка є маркером активності фосфоліпази A_2 , у тканинах серця при старінні зростає у 2,2 раза порівняно з контролем. Важливим кардіопротекторним механізмом можна вважати зменшення вмісту вільної арахідонової кислоти (у 1,8 раза у серці), що може свідчити про гальмування деградації фосфоліпідів клітинних мембран, можливо в результаті пригнічення активності фосфоліпази A_2 , та вказує на можливу мембраностабілізуючу дію П5Ф.

Виявлено, що при старінні знижується (у 2 та 3 рази в гомогенаті серця та аорті відповідно) такий важливий показник, як швидкість сумарного конститутивного Ca^{2+} -залежного синтезу оксиду азоту, який свідчить про кардіопротекторні властивості eNOS (рис. 3). І, навпаки, після застосування П5Ф активність цього ферменту у тканинах серця та аорти зростає у 3,4 раза та вдвічі, порівняно зі старими тваринами. При старінні розвивається не лише оксидативний, як було показано вище, а і нітрозативний стрес. Натомість активність ферменту Ca^{2+} -незалежної iNOS при старінні зростає у 8,8 та 3,8 раза у тканинах серця і аорти відповідно. Введення П5Ф знижувало ці показники у 1,7 та 1,9 раза відповідно.

Також після застосування П5Ф зменшується активність ферменту нітратредуктази – НАДН-залежного ензиму, що відновлює NO_3^- до NO_2^- . Нітратредуктазна активність у тканинах серця та аорти при старінні переви-

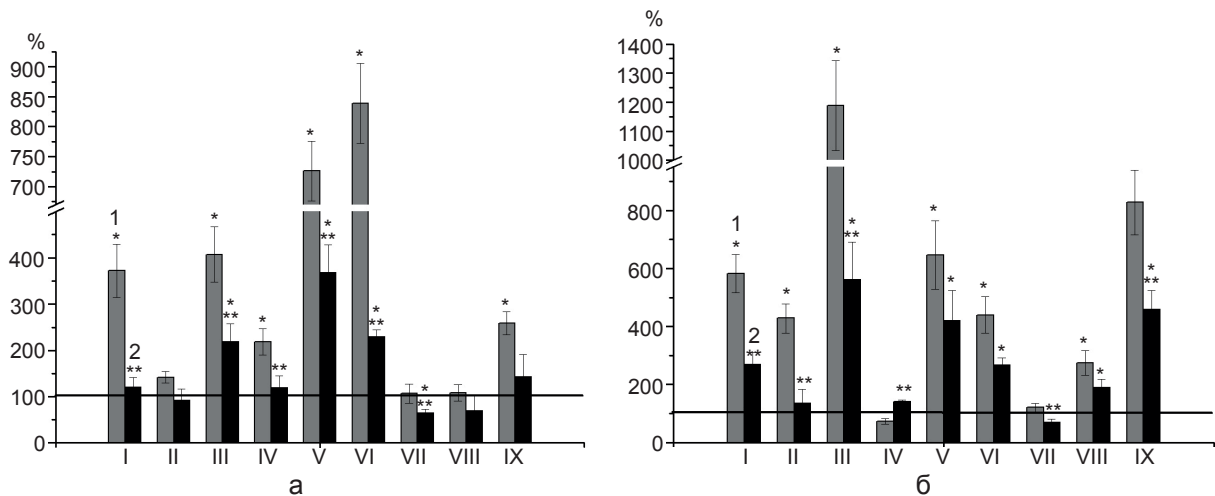


Рис. 2. Вплив піридоксаль-5-фосфату (П5Ф) на показники оксидативного стресу в тканині серця (а) та аорті (б) старих щурів: 1 - контроль; 2 - дія П5Ф; I - швидкість генерації $\cdot\text{O}_2^-$, II - вміст H_2O_2 , III - швидкість генерації $\cdot\text{OH}$, IV - вміст арахідонової кислоти, V - вміст малонового діальдегіду, VI - вміст дієнових кон'югатів, VII - вміст тромбоксану B_2 , VIII - вміст пептидолейкотрієну C_4 , IX - вміст сечової кислоти. * $P \leq 0,05$ відносно значень у дорослих щурів (100 %); ** $P \leq 0,05$ відносно значень у старих щурів

щувала контрольні значення у 2,6 та 2,2 рази відповідно. Введення П5Ф суттєво знижувало значення цих показників, що свідчить про значне пригнічення надлишкового реутилізаційного синтезу NO та нітрозативного стресу за цих умов. У разі старіння спостерігали зростання активності аргінази, ферменту, що конкурує з NOS за субстрат L-аргінін і каталізує його розщеплення до орнітину і

сечовини: в 4 і 3,4 рази відповідно у тканинах серця і аорти. Стимуляція синтезу сірководню у старих тварин призводила до зниження в 5 і 1,5 рази активності цього ферменту у серці і аорті відповідно.

Досліджуючи прояви нітрозативного стресу при старінні за дії П5Ф, ми також визначали зміни пулів стабільних метаболітів NO: нітрит- і нітрат-аніонів (див. рис. 3) та

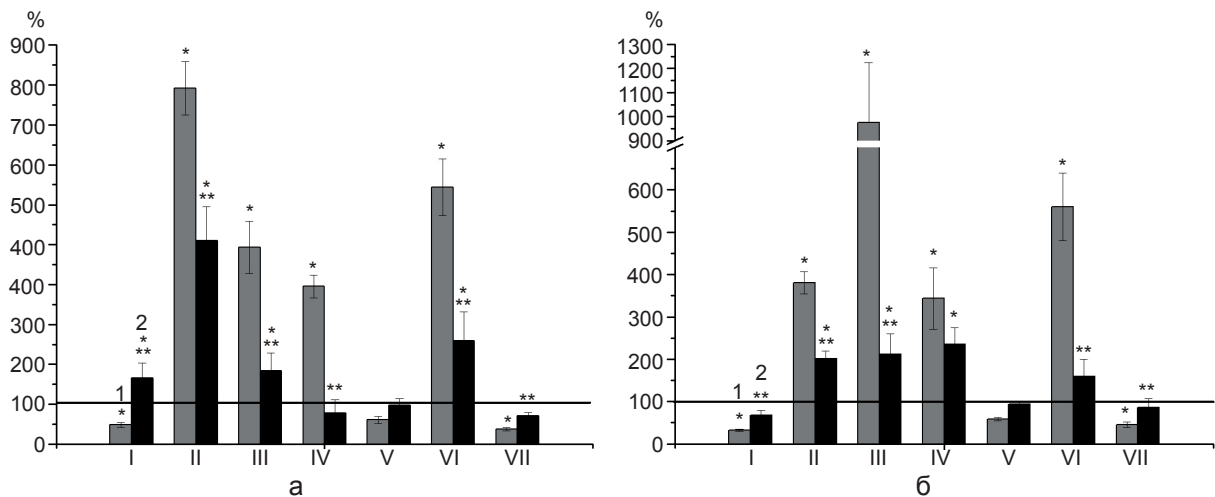


Рис. 3. Вплив піридоксаль-5-фосфату (П5Ф) на показники нітрозативного стресу в тканині серця (а) та аорті (б) старих щурів: 1 - контроль; 2 - дія П5Ф; I - активність конститутивних NO-синтаз, II - активність індукційної NO-синтази, III - нітратредуктазна активність, IV - аргіназна активність, V - вміст NO_2^- , VI - вміст NO_3^- , VII - вміст низькомолекулярних нітрозотіолів. * $P \leq 0,05$ відносно значень у дорослих щурів (100 %); ** $P \leq 0,05$ відносно значень у старих щурів

продуктів нітрозилювання активних форм азоту НМНТ, в основному це нітрозилюваний глутатіон. Відомо, що NO трансформується в такі стабільні метаболіти, як NO_2^- і NO_3^- [19]. Встановлено, що в тканинах серця та аорті старих щурів пули NO_2^- , що є маркером доступності кисню для спонтанного неферментативного окиснення NO, знижуються майже вдвічі. Водночас введення П5Ф призводило до повернення цих значень до контрольного рівня. При цьому пули NO_3^- , що є маркером утворення і розпаду пероксинітриту, при старінні суттєво зростали у серці та аорті у 6,4 та 5,6 раза відповідно. Стимуляція синтезу сірководню нормалізувала вміст цих пулів. Це може свідчити про те, що надлишок NO, що синтезується ферментом iNOS, іде на спонтанне окиснення молекулами кисню до нітрит-аніонів, а не на утворення пероксинітриту і його вільнорадикальний розпад.

При старінні спостерігається зниження вмісту НМНТ у тканинах серця та аорти у 2,6 та 2,2 раза відповідно щодо контролю. Проте суттєве збільшення цих тіолів, майже вдвічі, відбувається після застосування кофактора H_2S -синтезувальних ферментів – П5Ф. Пули НМНТ включають три компоненти: нітрозилювану амінокислоту L-цистеїн, що є попередником *de novo* синтезу H_2S , нітрозоглутатіон, що містить у своєму складі L-цистеїн і нітрозилюваний сірководень. НМНТ бере участь у транспортуванні і депонуванні NO з вивільненням останнього в процесі декомпозиції. Пули НМНТ характеризують інтенсивність процесів нітрозилювання (включення NO) і декомпозиції (вивільнення NO). Отже, сигнальна молекула сірководню виступає як регулятор системи оксиду азоту, відновлюючи активність sNOS і пригнічуючи процеси нітрозативного стресу, що свідчить про важливу роль цього газового трансмітера у патології серцево-судинної системи.

Оскільки H_2S має сильні відновні властивості, було зроблено припущення, що протекторні ефекти цієї сигнальної молекули

можуть бути пов'язані з захистом тіолових груп білків від окиснення, реакції з активними формами кисню і азоту, пригнічення активності iNOS, що запобігає неспряженому стану sNOS тощо. Це забезпечує регулювання низки функцій клітини, що вказує на важливість цього медіатора для життєздатності клітин. Так, раніше нами показано цитопротекторний ефект сірководню, що проявлявся у запобіганні відкривання неспецифічної кальційіндукованої мітохондріальної пори [11].

Таким чином, за старіння формується дисбаланс обміну сірководню у серці та посилення оксидативно-нітрозативного стресу. Водночас такі порушення обміну H_2S нормалізуються за допомогою застосування модуляторів його синтезу, зокрема кофактора H_2S -синтезувальних ферментів П5Ф. Вважаємо, що роль сигнальної молекули сірководню у регуляції редокс-статусу у тканинах серця і судин має велике значення за фізіологічних умов і зростає за старіння, тому стимуляція ендогенного синтезу цього медіатора відкриває нові перспективи у вивченні механізмів кардіопротекції.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що стимуляція H_2S -синтезувальних ферментів кофактором П5Ф призводить до відновлення вмісту сірководню у тканинах серця та аорти при старінні.

2. Застосування П5Ф сприяло зниженню продукції активних форм кисню (оксидативного стресу) та азоту (нітрозативного стресу), а також відновленню конститутивного синтезу NO в тканинах серця та аорти при старінні.

3. Наявність вираженого антиоксидантного ефекту та модулювального (регуляторного) впливу сірководню на редокс-статус тканин серця і судин при старінні свідчить про кардіопротекторні властивості досліджуваної речовини та перспективність подальших досліджень та розробок препаратів на основі П5Ф у клінічну практику.

Л.А. Мысь, А.Ю. Будько, Н.А. Струтинская,
В.Ф. Сагач

ПИРИДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТ ВОССТАНАВЛИВАЕТ СИНТЕЗ СЕРОВОДОРОДА И РЕДОКС-СТАТУС ТКАНЕЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ

Показано нарушения обмена сероводорода (H_2S), а также развитие оксидативного и нитрозативного стресса в сердечно-сосудистой системе при старении. Введение пиридоксаль-5-фосфата, кофактора H_2S -синтезирующих ферментов, способствовало восстановлению эндогенного содержания H_2S и редокс-статуса в тканях сердца и аорты. В этих условиях существенно снижались такие показатели оксидативного стресса - скорость генерации супероксидного ($\bullet O_2^-$) в 3 и 2,2 раза и гидроксильного ($\bullet OH$) анион-радикалов в 1,8 и 2,2 раза соответственно в тканях сердца и аорты, по сравнению с существенно повышенным уровнем этих показателей в тканях старых животных. Об ограничении оксидативного стресса при старении в условиях стимуляции эндогенного синтеза H_2S свидетельствуют также снижение содержания продуктов неферментативного (диеновые конъюгаты - ДК и малонового диальдегида - МДА) и ферментативного (мочевая кислота, пептидолейкотриены C_4 - LTC_4 и тромбоксаны B_2 - TxB_2) окисления липидов. Важным следствием стимуляции эндогенного синтеза сероводорода при старении является снижение показателей нитрозативного стресса, а именно активности индуцибельной NO-синтазы и нитратредуктазы, а также восстановление активности конститутивной NO-синтазы, что свидетельствует о важной роли этого газового трансммитера в сердечно-сосудистой системе. Таким образом, стимуляция эндогенного синтеза сероводорода способствовала снижению продукции активных форм кислорода (оксидативного стресса) и азота (нитрозативного стресса) в тканях сердца и аорты при старении. Наличие выраженного антиоксидантного эффекта и модулирующего влияния пиридоксаль-5-фосфата на редокс-статус тканей сердца и сосудов при старении указывает на кардиопротекторные свойства исследуемого вещества и перспективность дальнейших исследований. Ключевые слова: сердце; аорта; сероводород; оксидативно-нитрозативный стресс; старение; крысы.

L.A. Mys, A.Yu. Budko, N.A. Strutynska,
V.F. Sagach

PYRIDOXAL-5-PHOSPHATE RESTORES HYDROGEN SULFIDE SYNTHESIS AND REDOX STATE OF HEART AND BLOOD VESSELS TISSUE IN OLD ANIMALS

It was shown the alterations in hydrogen sulfide (H_2S) metabolism and the development of oxidative and nitroative stress in cardiovascular system by aging. The administration of pyridoxal-5-phosphate as cofactor of H_2S synthesizing

enzymes restored endogenous H_2S level and redox state in the heart and aorta tissues. Under these conditions, the following indicators of oxidative stress were significantly decreased in heart and aorta tissues: superoxide generation rate ($\bullet O_2^-$) and hydroxyl ($\bullet OH$) anion radicals, compared with significantly elevated levels of these parameters in old animals. We also found the reduction of non-enzymatic (diene conjugates and malonic dialdehyde) and enzymatic (uric acid, LTC_4 and TxB_2) lipid oxidation products levels in old rats under H_2S synthesis stimulation that confirms the restriction of oxidative stress. An important consequence of endogenous synthesis stimulation of hydrogen sulfide during aging is a decrease of nitroative stress, such as iNOS activity and nitrate reductase, as well as recovery of constitutive NO synthase activity, indicating the importance of this gas transmitter in cardiovascular system. Thus, stimulation of hydrogen sulfide endogenous synthesis contributed to reduced production of reactive oxygen species (oxidative stress) and nitrogen (nitroative stress) in heart and aorta tissues with aging. The presence of a pronounced antioxidant effect and modulating influence of pyridoxal-5-phosphate in the redox state of heart tissue and blood vessels during aging suggests cardioprotective properties of the substance and prospects for future research.

Key words: heart; aorta; hydrogen sulfide; oxidative and nitroative stress; aging; rats.

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

REFERENCES

1. Koltover VK. Free Radical Timer of Aging: from Chemistry of Free Radicals to Systems Theory of Reliability. *Curr Aging Sci.* 2016; 9(4).
2. Schöttker B, Brenner H, Jansen EH, Gardiner J, Peasey A, Kubinová R, Paják A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Saum KU, Holleczeck B, Pikhart H, Bobak M. Evidence for the free radical/oxidative stress theory of ageing from the CHANCES consortium: a meta-analysis of individual participant data. *BMC Med.* 2015;13:300:1-15.
3. Dikalov SI, Dikalova AE. Contribution of mitochondrial oxidative stress to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):73-80.
4. Larousserie F, Bsiri L, Dumaine V, Dietrich C, Audebourg A, Radenen-Bussiére B, Anract P, Vacher-Lavenu MC, Devergne O. Frontline Science: Human bone cells as a source of IL-27 under inflammatory conditions: role of TLRs and cytokines. *J Leukoc Biol.* 2016.3HI0616-280R:1-12.
5. Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. *Aging Cell.* 2015;14(1):1-7.
6. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;127:1-27.
7. Jenkins TA, Nguyen JC, Hart JL. Decreased vascular H_2S production is associated with vascular oxidative stress in rats fed a high-fat western diet. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2016;389(7):783-90.

8. Kimura H. Hydrogen polysulfide (H_2S_n) signaling along with hydrogen sulfide (H_2S) and nitric oxide (NO). J Neural Transm (Vienna). 2016; 123(11):1235-45.
9. Wang R. Physiological implication of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. Physiol Rev. 2012; 92(2):791-896.
10. Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2015; 91(4):131-59.
11. Strutynska NA, Semenykhina OM, Chorna SV, Vavilova GL, Sagach VF. Hydrogen sulfide Inhibits Ca^{2+} -induced Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening in Adult and Old Rat Heart. Fiziol Zh. 2011; 57(6):3-13. [Ukrainian].
12. Strutynska N.A., Kotsiuruba A.V., Budko A.Yu., Mys L.A., Sagach V.F. Mitochondrial dysfunction in the aging heart is accompanied by constitutive NO-synthases uncoupling on the background of oxidative and nitrosative stress. Fiziol Zh. 2016; 62(2), c. 3-11. [Ukrainian].
13. Jin S, Pu SX, Hou CL, Ma FF, Li N, Li XH, Tan B, Tao BB, Wang MJ, Zhu YC. Cardiac H_2S Generation Is Reduced in Ageing Diabetic Mice. Oxid Med Cell Longev. 2015; 758358:1-14.
14. Drachuk K.O, Kotsiuruba A.V, Sagach V.F. Hydrogen sulfide donor, NaHS, recovers constitutive NO synthesis and endothelium-dependent relaxation of isolated aorta in old rats. Fiziol Zh. 2015; 61(6):3-10. [Ukrainian].
15. Zaichko N.V., Yoltukhivskiy M.M., Olhovskiy A.S., Palamarchuk I.V. Propargylglycine and Sodium Hydrogen Sulfide Age-Related Influence on Indices of Rats' Myocardium H_2S Metabolism. Series problems of the biology and medicine. 2013; 4(2): 105-10. [Ukrainian].
16. Sharipov R.R., Kotsiuruba A.V., Kop'iak B.S., Sahach V.F. Induction of nitrosative stress in mitochondria of rats hearts in experimental ischemia-reperfusion of the brain and its correction by ecdysterone. Fiziol Zh. 2014; 60(5):3-13. [Ukrainian].
17. Sharipov R.R., Kotsiuruba A.V., Kop'iak B.S., Sahach V.F. Induction of oxidative stress in heart mitochondria in brain focal ischemia-reperfusion and protective effect of ecdysterone. Fiziol Zh. 2014; 60(3):11-7. [Ukrainian].
18. Strutyns'kyi RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutyns'ka NA, Iagupols'kyi IuL, Sagach VF, Moïbenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K(ATP) channels opener flocalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. Fiziol Zh. 2013;59(4):16-27. [Ukrainian].
19. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function. Amer J Kidney Diseases. 1994; 24:112-29.

*Матеріал надійшов
до редакції 06.10.2016*