

**ВЛИЯНИЕ ГИПОКИНЕЗИИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ
НА ДИНАМИКУ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА В СЕРДЦЕ,
СПИННОМ МОЗГЕ И ПЕЧЕНИ КРЫС**

© Р. И. Зарипова,¹ В. В. Андрианов,² Г. Г. Яфарова,^{1, 2} Х. Л. Гайнутдинов,^{1, 2}
И. И. Хабибрахманов,¹ Т. Л. Зефиров¹

¹ Казанский федеральный университет, Казань, Россия

² Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, Казань, Россия
E-mail: ratno1992@mail.ru

Методом электронного парамагнитного резонанса анализировали продукцию оксида азота (NO) в тканях желудочков и предсердий сердца, спинного мозга и печени крыс, содержащихся в условиях гипокинезии в течение 30, 60 и 90 суток. Обнаружено, что режим гипокинезии приводит к увеличению продукции NO во всех исследованных тканях, при этом наибольшее увеличение наблюдается при 30-суточной гипокинезии.

Ключевые слова: оксид азота, сердце, гипокинезия, иммобилизационный стресс, электронный парамагнитный резонанс.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 100. № 8. С. 926—935. 2014

R. I. Zaripova,¹ V. V. Andrianov,² G. G. Yafarova,^{1, 2} Kh. L. Gainutdinov,^{1, 2} I. I. Khabibrakhmanov,¹ T. L. Zefirov.¹ INFLUENCE OF HYPOKINEZIA OF VARYING DURATION ON THE NITRIC OXIDE PRODUCTION DYNAMICS IN RAT'S HEART, SPINAL CORD AND LIVER. ¹ Kazan Federal University, Kazan, Russia, e-mail: ratno1992@mail.ru; ² Zavoisky Physical-Technical Institute Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia.

By electron paramagnetic resonance method analyzed the production of nitric oxide (NO) in atrias and ventricles of the rat's heart, spinal cord and liver of rats after the contained in conditions of hypokinesia during 30, 60 and 90 days. It was discovered that the regime of hypokinesia leads to increase NO production in all the investigated tissues, and the largest increases were observed in 30-day hypokinesia.

Key words: nitric oxide, heart, hypokinezia, immobilization, electron paramagnetic resonance.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 100. N 8. P. 926—935. 2014

Изучение влияния гипокинезии (ограничение двигательной активности) на организм является актуальной проблемой физиологии. Ограничение двигательной активности ведет к моррофункциональным сдвигам в основных жизнеобеспечивающих системах и затрагивает клеточный генетический аппарат [^{5, 9, 21}]. Наиболее существенно при гипокинезии (ГК) изменяется опор-

но-двигательный аппарат. Ограничение мышечной деятельности — один из важнейших составляющих симптомов гипокинетического синдрома. Исследования показывают, что 15-суточная ГК снижает двигательную активность крыс на 66.7 %, 30-суточная ГК — на 78.9 %, а на 45-е сутки ГК двигательная активность снижается на 91.4 % [15].

Установлено, что пребывание в условиях ГК приводит к развитию атрофических изменений в мышцах [9, 25]. При исследовании костей отмечается их деминерализация, четко прослеживается связь между состоянием костей и гомеостазом кальция, между структурой и функцией [5]. Длительная ГК вызывает существенные изменения сократительной функции мышцы сердца. При этом выявляется увеличение периода напряжения (в основном за счет нарастания фазы изометрического сокращения), уменьшение периода изгнания, т. е. появляются признаки фазового синдрома гиподинамии сердца. Все эти явления неминуемо ведут к серьезному ухудшению снабжения тканей кислородом, т. е. к гипоксии. В печени крыс при 16-суточной гипокинезии было обнаружено массированное расширение центральных вен, что отражает застойные явления в печени. В гепатоцитах выявлены признаки вакуольной и зернистой дистрофии, что свидетельствует о процессах, характерных для состояния гипоксии ткани [21].

Имеются исследования о влиянии ГК на обмен веществ, пищеварение, дыхание, кровообращение, функции желез внутренней секреции. Продолжительное пребывание в условиях ГК вызывает разнообразные изменения водно-электролитного обмена и механизмов его регуляции: изменяется концентрационная способность почек, развивается отрицательный баланс калия и кальция, величина которого зависит от продолжительности пребывания в ГК [5]. Расстройство кальциевого метаболизма при ГК носит системный характер и может влиять на сократительную способность мышц (в том числе сердечной мышцы) и другие патологические процессы. Длительная гиподинамия и ГК ведут к существенному снижению (торможению) активности мотонейронов, обусловливая развитие атонии, что в конечном итоге приводит к ухудшению структурно-функциональных свойств мышечных волокон [4, 9].

При 16-суточной гипокинезии развиваются энергодефицитные состояния в тканях печени и миокарда: снижается уровень АТФ и гликогена, а также напряженное состояние антиоксидантной системы: уменьшается содержание витаминов А и Е, восстановленного глутатиона, увеличивается активность супероксиддисмутазы (СОД) [21]. На органном уровне активируются локальные стресс-лимитирующие системы: система генерации оксида азота, которая в свою очередь активирует антиоксидантные ферменты и синтез цитопротекторных белков теплового шока семейства HSP70 [4, 9, 16]. При длительном ограничении двигательной активности нарушаются процессы фосфорилирования АДФ митохондрий печени и сердца. Наиболее выраженные сдвиги наблюдаются на 15-е и 45-е сутки гипокинезии [2].

Оксид азота (NO) — газообразный химический мессенджер, являющийся свободным радикалом, рассматривается в настоящее время как новая сигнальная молекула, играющая роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме [19, 29, 30]. В жизнедеятельности животных особо значима роль NO в функционировании сердечно-сосудистой [3, 12, 24] и нервной систем [20, 24, 26]. NO контролирует сосудистый тонус, артериальное давление, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, участвует в возникновении атеросклероза и гипертензии, регулирует сократимость миокарда [14, 19]. Установлено, что NO ухудшает протекание инфаркта миокарда и это ухудшение заключается в снижении частоты сердеч-

ных сокращений, снижении артериального давления, ударного и минутного объема крови [^{6, 13, 17}]. Существует и противоположная точка зрения, согласно которой избыток NO служит компенсаторным фактором, способствует поддержанию тканевой перфузии и оказывает антиаритмическое действие при реперфузии [^{11, 18}]. Выявлено значительное снижение сердечного выброса, ударного объема крови и печеночной микроциркуляции после введения препаратов, блокирующих активность NO-синтазы [²⁸]. Нарушения регуляции мозгового кровотока и снабжения сердца кровью и связанные с ними изменения продукции оксида азота могут приводить к ишемии мозга и сердца с последующим развитием инсульта и инфаркта [^{22, 28}].

Описанные данные литературы свидетельствуют о двух диаметрально противоположных влияниях NO: стимулирующее, положительное, а также токсическое, повреждающее, действие, способное приводить к гибели клеток [^{23, 27}]. Поэтому можно утверждать, что эффект зависит от количества образующегося NO. Но не ясно, какие количества NO считать небольшими, а какие увеличенными? Вместе с тем практически не исследовано влияние NO на регуляцию таких функций сердца, как автоматия, проводимость, а данные о сократительной функции миокарда единичны и разрозненны [²²]. Отсутствуют данные о содержании NO в предсердиях и желудочках, в рабочем и атипическом миокарде сердца в условиях нормы. Существуют явные противоречия при оценке эффектов доноров NO и блокаторов NO-синтазы, когда считается, что эти воздействия или стимулы оказывают однозначное действие, хотя точное количественное определение NO в тканях при этих условиях не проведено. Система NO играет важную роль при адаптации организма к различным изменениям внешней среды и внешних условий, ведущих к стрессу [¹¹].

Однако при любом подходе к решению проблемы регуляции NO необходимо иметь в виду, что NO — активный участник процессов метаболизма и резкое изменение его генерации может привести к нарушению функциональной активности многих биосистем. Таким образом, изучение содержания NO в тканях органов гипокинезированных крыс разных возрастных групп является актуальной задачей и встает вопрос об использовании современного, точного метода количественного определения оксида азота. Полученные результаты помогут понять роль оксида азота в механизмах формирования и протекания различных заболеваний и позволяют оценить действие стрессовых условий на генерацию оксида азота в растущем организме. Исходя из этого целью исследования явилось изучение роли NO в последствиях, возникающих при гипокинезии, путем анализа NO-содержащих парамагнитных комплексов в различных тканях крыс, растущих в условиях ограничения двигательной активности, а также определение изменения содержания NO в тканях этих крыс в ходе онтогенеза.

МЕТОДИКА

Исследования проведены на белых лабораторных беспородных крысах стадного разведения, которых разделили на 2 группы: I — контрольная, содержащаяся в стандартных условиях вивария при неограниченной двигательной активности (К, $n = 29$); II — опытная группа, которая содержалась в условиях ограничения двигательной активности (ГК, $n = 31$).

Ограничения двигательной активности растущих крысят добивались помещением их в клетки-пеналы. Гипокинезию начинали по достижении животными 20-дневного возраста: первые два дня время ГК составляло 1 ч, а в

дальнейшем увеличилось на 2 ч через каждые 2 дня. К 25-му дню ГК время пребывания животных в клетках-пеналах достигло 23 ч и в дальнейшем оставалась постоянным. При 22—23-часовой ГК животных выпускали из пеналов-клеток на 1—2 ч. Регистрировали спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) у крыс после гипокинезии продолжительностью 30, 60, 90 суток, в качестве контроля тестировались интактные животные соответствующих возрастов (50-, 80-, 110-суточные).

Содержание NO в органах крыс определялось методикой, разработанной в Институте химической физики РАН профессором А. Ф. Ваниным и сотрудниками, в которой используется метод спинового захвата. Как и ранее [3], был применен комплекс Fe^{2+} с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК). В качестве наркоза использовали 25%-ный раствор уретана из расчета 1200 мг/кг массы животного, который вводился внутрибрюшинно. Компоненты спиновой ловушки вводятся животному отдельно: ДЭТК-На вводили внутрибрюшинно в дозе 500 мг/кг в 2.5 мл воды, а смесь растворов сульфата железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, Sigma, США) в дозе 37.5 мг/кг и цитрата натрия (хч) в дозе 187.5 мг/кг, приготовленную непосредственно перед введением, вводили подкожно в три точки — правое и левое бедро и в холку. В смеси сульфата железа и цитрата натрия образуется цитрат железа. ДЭТК-На и цитрат железа распределяются по организму и при взаимодействии образуют нерастворимый в воде комплекс ДЭТК- Fe^{2+} , который способен взаимодействовать с NO с образованием стабильного радикала $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$, который может быть зарегистрирован методом ЭПР. Через 40 мин после введения препаратов крыс декапитировали. Извлеченные ткани быстро просушивали и замораживали в жидком азоте в специальных капиллярах для измерений. Масса образцов составляла 100 мг. Регистрация спектров ЭПР приготовленных образцов проводилась на спектрометре ЭПР X-диапазона EMX/plus фирмы «Bruker» с температурной приставкой ER 4131VT при 140 К и следующих условиях: частота модуляции 100 кГц, амплитуда модуляции 5 Гс, мощность СВЧ излучения 2 мВ, временная константа 81 мс, частота СВЧ излучения 9.44 МГц. Амплитуда модуляции, усиление и мощность СВЧ во всех экспериментах подбирались с условием отсутствия перемодуляции и насыщения сигнала ЭПР и сохранялись одинаковыми на протяжении всех измерений.

Количество NO оценивалось по интенсивности характерного сигнала ЭПР, принадлежащего комплексу $[(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}]$. Оценка производилась сотрудником КФТИ КНЦ РАН Июдиным В. С. Для измерения числа спинов в образце производили сравнение сигналов исследуемого и эталонного образцов. В качестве эталона использовали уголь (Нуголь = $33.663 \cdot 10^{18}$ спинов/ см^3). Для подобных измерений мы применили резонатор ER 4105 DR. Одно из преимуществ двойного резонатора состоит в том, что он дает возможность использовать эталонные вещества, спектральные линии которых по ширине и амплитуде сравнимы со спектральными линиями исследуемого вещества.

При статистической обработке получали среднее значение измеряемой величины и стандартную ошибку среднего $M \pm SEM$. Достоверность отличия получаемых значений средних величин проверяли с применением *t*-критерия Стьюдента и U-критерия Манна—Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом ЭПР были изучены ткани желудочков и предсердий сердца, спинного мозга и печени крыс, содержащихся в условиях гипокинезии в течение 30, 60 и 90 суток, а также контрольных крыс соответствующих возрастов.

Во всех измеренных спектрах ЭПР регистрировали характерный триплетный сигнал от комплекса на основе спиновой ловушки $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$, интегральная интенсивность которого прямо пропорциональна содержанию NO в образце. На рис. 1 приведены образцы спектров ЭПР тканей предсердий крыс контрольной и опытной групп. Измерения величины интегральной интенсивности спектров ЭПР спиновой ловушки $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ показывают, что продукция NO в тканях желудочков сердца и предсердий равна в среднем 240 нмоль/г·ч, в тканях печени — 400 нмоль/г·ч, в спинном мозге — 210 нмоль/г·ч для контрольных крыс (продукция NO в единицу времени, нормированная на массу образца ткани).

В контрольной группе наименьшее количество NO в тканях желудочков сердца и предсердий регистрируется у 50-суточных крыс и достоверно повышается к 110-суточному возрасту в среднем на 26 %. Гипокинезия приводит к увеличению содержания NO в тканях сердца крыс как предсердиях, так и в желудочках: при 30-суточной ГК в среднем в 1.5 раза, при 60- и 90-суточной ГК в среднем на 42 и 63 % соответственно по сравнению с показателями крыс контрольной группы (рис. 2, 3).

В тканях спинного мозга крыс контрольной группы не найдено достоверных изменений в продукции NO в зависимости от возраста (рис. 4). При ГК в течение 30 и 60 суток обнаруживается в среднем 2-кратное превышение ин-

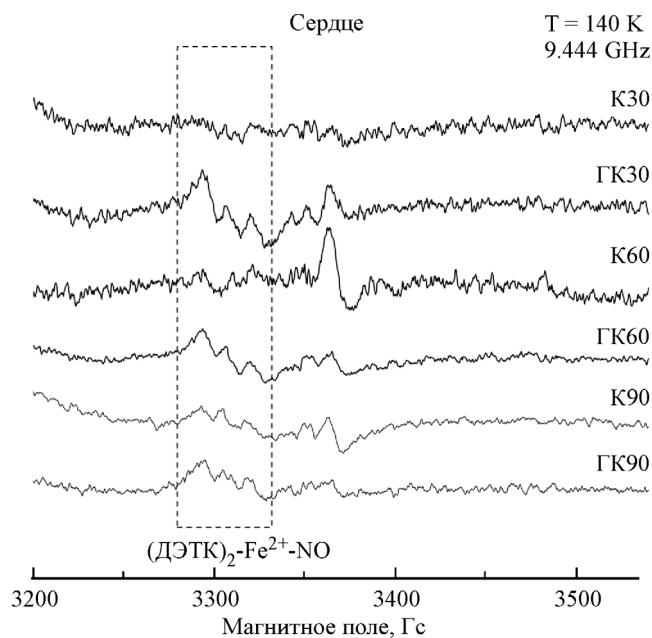


Рис. 1. Спектры ЭПР тканей сердца крыс. Рамкой обведена часть сигнала от комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$.

По оси абсцисс — величина магнитного поля.

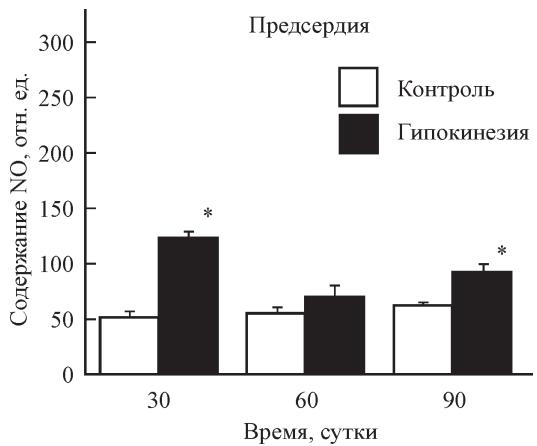


Рис. 2. Количество NO-содержащего парамагнитного комплекса $[(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}]$ в тканях предсердий крыс.

По оси ординат — интегральная интенсивность спектра ЭПР, отн. ед. Достоверность по сравнению с показателями контрольной группы: * $p < 0.05$.

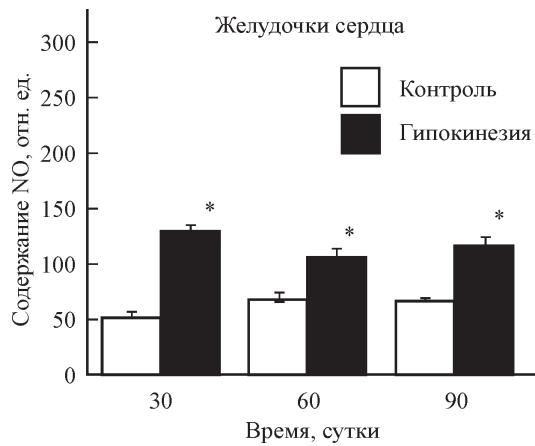


Рис. 3. Количество NO-содержащего парамагнитного комплекса $[(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}]$ в тканях желудочков сердца крыс.

По оси ординат — интегральная интенсивность спектра ЭПР, отн. ед. Достоверность по сравнению с показателями контрольной группы: * $p < 0.05$.

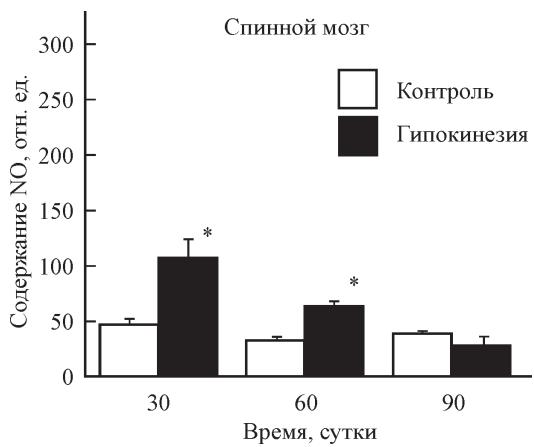


Рис. 4. Количество NO-содержащего парамагнитного комплекса $[(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}]$ в тканях спинного мозга крыс.

По оси ординат — интегральная интенсивность спектра ЭПР, отн. ед. Достоверность по сравнению с показателями контрольной группы: * $p < 0.05$.

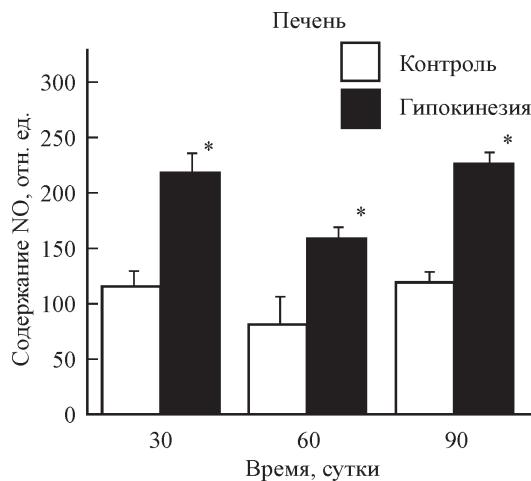


Рис. 5. Количество NO-содержащего парамагнитного комплекса $[(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}]$ в тканях печени крыс.

По оси ординат — интегральная интенсивность спектра ЭПР, отн. ед. Достоверность по сравнению с показателями контрольной группы: $*p < 0.05$.

тенсивности продукции NO относительно уровня этого показателя интактных крыс соответствующего возраста, а при ГК в течение 90 суток продукция NO в ткани спинного мозга снижается и достоверно не отличается от уровня крыс контрольной группы (рис. 4).

При сопоставлении спектров ЭПР тканей печени контрольных крыс разных возрастов не выявлено достоверных отличий интенсивности сигналов ЭПР (рис. 5). При ГК на всех исследованных нами сроках наблюдалось увеличение продукции NO в тканях печени крыс в среднем в 2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многочисленные экспериментальные факты свидетельствуют о том, что гипокинезия для теплокровных животных и человека является стрессорным агентом [4, 9]. Аварийная стрессорная фаза экспериментальной гипокинезии продолжается с первых по пятые сутки. Для нее характерно резкое повышение продукции катехоламинов и глюкокортикоидов, преобладание катаболических процессов. Вес животных падает. Наиболее интенсивному разрушительному влиянию на этой стадии подвергается тимус вследствие миграции лимфоцитов, составляющих около 90 % его клеточных популяций. Повышенная чувствительность лимфоцитов к стресс-гормонам может рассматриваться как главная причина их миграции и падения массы тимуса. В последующие 10 суток разрушительному воздействию подвергаются селезенка и печень [7].

С 30-х по 60-е сутки гипокинезии вес животных стабилизируется, но, как показали исследования, останавливается нормальный физиологический рост. Содержание нуклеиновых кислот в клетках коррелирует с процессами роста животных и его остановкой при гипокинезии [5]. Менее всего подвержен влиянию гипокинезии головной мозг. В первые 10 дней гипокинезии отмечается снижение концентрации и общего содержания РНК в сердце, что приводит к

нарушению биосинтеза белка в миокарде. В первые 20 суток (в последующие 10 суток) гипокинезии падает и абсолютное содержание ДНК, начинаются деструктивные процессы в сердце. С 20-х по 30-е сутки содержание ДНК в сердце растет. Этот рост связан с ее увеличением в эндотелии и фибробластах сердца (60 % ДНК сердца находится в фибробластах и эндотелиальных клетках, 40 % — в мышечных клетках-кардиомиоцитах) [^{5, 7}].

Согласно современным представлениям, на различных этапах гипокинезии в системе крови наблюдаются изменения, типичные для стресс-реакции. В наших опытах не исключено влияние на организм иммобилизационного стресса. Иммобилизация вызывает определенные защитные реакции нервной, эндокринной и иммунной систем. Стресс-лимитирующие эффекты медиаторами гематологического стресс-синдрома могут осуществляться непосредственно путем взаимодействия с глюкокортикоидными рецепторами и адренорецепторами и опосредованно путем усиления продукции NO. Известно, что такие представители семейства монокинов, как Ил-1, ФНОа и Ил-6, активируют индуцибельную NO-синтазу, вследствие чего и происходит усиленная продукция NO. Ил-1 регулирует продукцию NO. Это связано с взаимодействием Ил-1а с Ил-1 RJ-рецептором с последующей индукцией NO-синтазы в переваскулярных областях гипоталамуса. В связи с этим нельзя не упомянуть о существовании NO-зависимых механизмов активации ключевого фермента синтеза простагландинов — циклооксигеназы [^{5, 7}]. Через активацию NOергических нейронов с последующим усилением образования простагландинов секрецию кортиcotропин-рилизинг фактора (КРФ) стимулируют также Ил-2, Ил-6, ФНО и ИНФ. В отличие от остальных эндокринных цитокинов Ил-2 усиливает продукцию NO за счет активации холинергической системы ЦНС.

Открытие способности клеток млекопитающих к синтезу свободного радикала оксида азота стимулировало огромные усилия исследователей к изучению роли NO во всех областях биологии и медицины [²⁹]. Известно, что при гипокинезии развивается гипоксия, которая в свою очередь сопровождается усилением синтеза оксида азота и ионов NO^{3-} и NO^{2-} [¹⁰]. Исходя из электронно-акцепторной природы ионов NO^{2-} можно предположить, что при дефиците кислорода возможен переход клеток на нитратно-нитритное дыхание [¹⁸]. Значительное увеличение продукции NO, полученное в наших экспериментах, также может свидетельствовать о таком механизме.

Нами установлены данные о возрастании количества NO при хронической иммобилизации. Такой характер ответа систем животного, вероятно, свидетельствует о длительном иммобилизационном стрессе, который сопровождается в том числе и повышением активности NO-синтезирующей системы. Результаты, подтверждающие зависимость продукции оксида азота от двигательного режима, были получены нами и в других экспериментах, когда было показано, что в тканях сердца, печени, передних и задних конечностей крыс после усиленной двигательной активности происходит снижение продукции NO [¹]. Также ранее показано практически полное подавление генерации NO при плавании крыс с тяжелым грузом и гиперпродукции NO при острой гипоксии и тепловом ударе [^{11, 16}].

Наибольшее образование NO в тканях предсердий и желудочков обнаружено после 30-суточной гипокинезии. Вероятнее всего, это вызвано особенностями данного возраста — начало пубертата, это, возможно, есть стресс-лимитирующая реакция. Она продолжается и при 60-суточной гипокинезии и нивелируется после 90-суточной иммобилизации.

Активации NO-системы — один из тех механизмов, за счет которого организм предупреждает стрессорные повреждения. Было обнаружено, что воз-

действие волн терагерцевого диапазона частот 150.176—150.664 ГГц оксида азота приводит к снижению тревожности, агрессивности и нормализации двигательной активности белых крыс-самцов в состоянии гипокинетического стресса [8].

Система оксида азота, играющая роль в активации антиоксидантных ферментов, ограничивает стресс-реакцию. Количественное определение содержания NO позволяет оценить воздействие стрессовых условий на генерацию оксида азота в растущем организме. Это важно, так как любой экспериментальный прием формирования гипокинезии включает в себя стрессорный компонент, который невозможно выделить в чистом виде. Полученные данные расширяют представления о роли оксида азота и NO-синтаз в деятельности внутренних органов крыс, растущих в стрессовых условиях в раннем постнатальном онтогенезе. При гипокинезии не исключается иммобилизационный стресс, и по сдвигам содержания NO возможно судить о стрессоустойчивости животных и человека, это может стать одним из объективных методов оценки стрессоустойчивости.

Полученные результаты показывают, что при гипокинезии происходит значительное увеличение содержания NO в тканях всех исследованных органов. Поскольку наша модель состоит из двух компонент: непосредственно гипокинезии и стресса от применяемых процедур, то это означает, что существуют NO-зависимые механизмы реакции организма на гипокинезию и иммобилизационный стресс.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 13-04-97082-р и 12-04-97035-р).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Абзалов Р. Р., Абзалов Н. И., Яфарова Г. Г., Андрианов В. В. Содержание оксида азота в тканях тренированного организма. Теория и практика физической культуры. 10 : 13—16. 2009.
- [2] Акопян В. П., Соцкий О. П., Жамгарян Л. Г., Жамгарян А. Г. Влияние ГАМК и пирацетама на систему фосфорилирования ADP митохондрий в условиях экспериментальной гипокинезии. Вопр. мед. химии. 5 : 485—489. 2002.
- [3] Гайнутдинов Х. Л., Андрианов В. В., Июдин В. С., Юртаева С. В., Яфарова Г. Г., Файзуллина Р. И., Ситдиков Ф. Г. Исследование методом ЭПР спектроскопии интенсивности продукции оксида азота в организме крыс при гипокинезии. Биофизика. 58 (2) : 276—280. 2013.
- [4] Григорьев А. И., Козловская И. Б., Шенкман Б. С. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 90 (5) : 508—521. 2004.
- [5] Долганова Т. И., Лунева С. Н., Колчерина В. В., Ткачук Е. А., Романенко С. А., Гасanova А. Г. Функциональное состояние и обмен основных электролитов у человека при гипокинезии (обзор литературы). Современные научно-исследовательские технологии. 11 : 6—10. 2008.
- [6] Зиятдинова Н. И., Сергеева А. М., Дементьева Р. Е., Зефиров Т. Л. Особенности влияния блокады M1-, M2- и M3-холинорецепторов на хронотропную функцию сердца крыс в неонатальном периоде. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 154 (7) : 4—6. 2012.
- [7] Камскова Ю. Г., Рассохин А. Г., Цейликман В. Э. Изменения в системе крови при длительной гипокинезии. Вестн. ЧГПУ. 9 (1) : 90—93. 2000.
- [8] Киричук В. Ф., Антилова О. Н., Крылова Я. А., Андронов Е. В. Сравнительная эффективность различных временных режимов воздействия волн терагерцевого диапазона частот оксида азота на поведенческие реакции белых крыс-самцов в условиях стресса. Бюл. мед. интернет-конференций. 2 (6) : 436—441. 2012.

- [9] Козловская И. Б., Киренская А. В. Механизмы нарушений характеристик точностных движений при длительной гипокинезии. Рос. физiol. журн. им. И. М. Сеченова. 89 (3) : 247—258. 2003.
- [10] Куроптева З. В., Реутов В. П., Байдер Л. М., Белая О. Л., Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Молдалиев Ж. Т. Влияние гипоксии на образование оксида азота в тканях сердца животных. Докл. АН. 441 (3) : 406—409. 2011.
- [11] Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота. Рос. физiol. журн. им. И. М. Сеченова. 86 (10) : 1283—1292. 2000.
- [12] Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система. Успехи физиол. наук. 32 (3) : 49—65. 2001.
- [13] Нигматуллина Р. Р., Насырова А. Г., Рахматуллина Ф. Ф. Доноры оксида азота дозозависимо урежают частоту сердечных сокращений на фоне снижения артериального давления крови у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 134 (7) : 40—43. 2002.
- [14] Нигматуллина Р. Р., Насырова А. Г. Оксид азота в механизмах регуляции насосной функции сердца. Бюл. сибирской медицины. 4 (1) : 7—8. 2005.
- [15] Погосян В. А. Исследование поведения крыс в условиях гипокинезии и под влиянием пирацетама. Медицинская наука Армении. НАН РА. 4 : 50 : 55. 2010.
- [16] Пшениникова М. Г. Роль генетических особенностей в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации. Патол. физиология и эксперим. терапия. 4 : 7—16. 2011.
- [17] Рахматуллина Ф. Ф., Насырова А. Г., Зефиров А. Л. Течение экспериментального инфаркта миокарда в условиях угнетения и усиления синтеза NO. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 134 (4) : 371—375. 2005.
- [18] Реутов В. П., Сорокин Е. Г., Косицын Н. С. и др. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности. М. УРСС. 2003.
- [19] Реутов В. П., Охотин В. Е., Шуклин А. В., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С., Гурин В. Н. Оксид азота и цикл в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты. Успехи физиол. наук. 38 (4) : 39—58. 2007.
- [20] Самойленкова Н. С., Гавrilова С. А., Кошелев В. Б. Защитный эффект гипоксического и ишемического прекондиционирования при локальной ишемии мозга крыс. Докл. АН. 414 (2) : 283—285. 2007.
- [21] Ткаченко А. В. Метаболические процессы в сердце и печени крыс при экспериментальной гипокинезии и их коррекция фитосиропом «Валеонтон». Вестн. Харьк. национального ун-та им. В. Н. Каразина. 14 (971) : 177—184. 2011.
- [22] Brutsaert D. L. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. Physiol. Rev. 83 : 59—115. 2003.
- [23] Calabrese V., Cornelius C., Rizzarelli E., Owen J. B., Dinkova-Kostova A. T., Butterfield D. A. Nitric oxide in cell survival: a janus molecule. Antioxidants Redox Signaling. 11 (11) : 2717—2739. 2009.
- [24] Casadei B., Sears E. C. Nitric-oxide-mediated regulation of cardiac contractility and stretch responses. Progr. Biophys. Mol. Biol. 82 : 67—80. 2003.
- [25] Cohen B., Yakushin S., Tomko D., Badakva A., Kozlovskaya I. Experimentation with animal models in space. Biol. Med. 10 : 122—182. 2005.
- [26] Gainutdinov Kh. L., Gavrilova S. A., Iyudin V. S., Golubeva A. V., Davydova M. P., Jafarova G. G., Andrianov V. V., Koshelev V. B. EPR study of the intensity of the nitric oxide production in rat brain after ischemic stroke. Appl. Magnetic Resonance. 40 (3) : 267—278. 2011.
- [27] Godecke A., Schrader J. The Janus faces of NO. Circ. Res. 94 (6) : 55—57. 2004.
- [28] Hwang T. L., Yeh C. C. Hemodynamic and hepatic microcirculatory changes in endotoxemic rats treated with different NOS inhibitors. Hepatogastroenterology. 50 (49) : 188—191. 2003.
- [29] Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol. Rev. 87 : 315—427. 2007.
- [30] Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Misra M. K. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology. J. Biomed. Biotech. 4 : 227—237. 2004.

Поступила 27 III 2014
После доработки 15 V 2014