

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

А. П. Салей, Г. А. Вашанов, М. Ю. Мещерякова

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 14.08.2009 г.

Аннотация. В обзоре представлены материалы о роли оксида азота в регуляции гемодинамических показателей и метаболических функций печени. Эффекты гепатопротекторного и цитолитического действия оксида азота на функции печени обсуждаются *in vivo* и *in situ*. На модели изолированной печени демонстрируются изменения физиологических функций органа в условиях индукции NO и ингибирования NO-синтазы.

Ключевые слова: Аминогуанидин, L-аргинин, белок, гепатоциты, глюкоза, изолированная печень, метаболизм, NO-синтаза, оксид азота, перфузия, фермент.

Abstract. In the review the materials of a role of the nitric oxide in regulation of haemodynamic parameters and metabolic functions of the liver are presented. Hepatoprotective and cytolytic effects of nitric oxide on the liver are discussed *in vivo* and *in situ*. The changes of physiological functions of the organ in conditions of induction of NO and inhibition of the NO-synthase are shown in the model of isolated liver.

Keywords: Aminoguanidine, L-arginine, enzyme, glucose, hepatocytes, isolated liver, metabolism, NO-synthase, nitric oxide, perfusion, protein.

ВВЕДЕНИЕ

В тканях оксид азота (NO) образуется под влиянием изоформ фермента NO-синтазы (NOS) в результате окисления кислородом гуанидиновой группы L-аргинина с образованием в качестве промежуточного продукта L-гидроксиаргинина. Реакция гидроксирования ускоряется тетрагидробиптерином (BH_4). Кроме оксида азота в реакции образуется L-цитруллин. По характеру индукции и действия NOS разделяются на конститутивную (нейрональную — nNOS и эндотелиальную — eNOS) и индуцибельную (iNOS) [1, 2, 3].

Активность конститутивных форм NOS зависит от концентрации Ca^{2+} и кальмодулина [4, 8]. Индуцибельная синтаза является кальций-независимой и регулируется на уровне экспрессии гена iNOS. Она экспрессируется при действии на клетку эндотоксинов, цитокинов и других стимулов. Под влиянием iNOS образуется большое количество NO (100 мкмоль и более), которое может поддерживаться на этом уровне в течение нескольких часов [5, 6].

В печени экспрессируются все изоформы NO-синтазы. Однако основными для органа являются iNOS и eNOS [7]. Было показано, что в гепатоцитах (*in vitro*) экспрессия iNOS осуществлялась только в присутствии купфферовских клеток, стимулиро-

ванных липополисахаридом (ЛПС), γ -интерфероном, фактором некроза опухоли, интерлейкином-1 [7, 8].

В научной литературе представлен ряд обзоров по регуляции цикла оксида азота в организме млекопитающих [3, 6, 9, 10]. В последние годы исследуется и обсуждается не только синтазный, но и несинтазный (нитритредуктазный) механизм образования NO в клетках. Показана возможность превращения нитрит-аниона в NO. Этот процесс активируется в анаэробных условиях, что характерно для ишемии, при ацидозе и наличии восстановленных форм гемосодержащих белков. Восстановление нитритов до NO осуществляется в митохондриях при участии фермента цитохромоксидазы. Образование оксида азота в нитритредуктазном компоненте цикла на три порядка выше, чем в синтазном [3, 10, 11, 12].

Экспериментальные данные, представленные в литературе по изучению роли оксида азота в регуляции функций печени, можно распределить следующим образом: исследование генерации NO гепатоцитами и макрофагами (клетками Купффера) в условиях *in vitro*, выявление действия различных доноров NO на метаболические показатели печени, оценка протекторной роли NO при поступлении в организм ксенобиотиков и развития гепатогепатозов с последующим фиброзом, изучение влияния синтеза или ингибирования NO на модели изолированной печени (*in situ*) и др.

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ

Наиболее часто в экспериментальных исследованиях, выполняемых на крысах и других животных в условиях *in vivo* и *in situ*, по изучению функций печени используется метод ишемии-реперфузии органа.

Одним из последствий ишемии печени является нарушение микроциркуляции в органе и апоптоз ее клеток [13, 14]. Очевидно, что такая патология вызывает нарушение баланса между генерацией активных форм кислорода (АФК) — составной частью неспецифической защитной системы организма против различных патогенов, — и факторами антиоксидантной защиты [3, 15, 16].

Наличие процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) в гепатоцитах и интенсификация их при гипоксии печени с одновременным нарушением функций антиоксидантной защиты доказано рядом экспериментальных и клинических исследований [7, 16—19]. Было показано, что образование АФК в результате ишемии-реперфузии печени происходило в купфферовских клетках, гепатоцитах и эндотелии сосудов [19]. По данным Б.С.Тейлора накопление в печени радикала ONOO⁻ увеличивает экспрессию индуцибельной синтазы, что вызывает освобождение из клеток Купффера и гепатоцитов избыточного количества NO [7]. Было показано, что после ишемии печени пережатием воротной вены и печеночных артерий с последующей реперфузией у крыс происходило увеличение активности iNOS и аланинтрансаминазы (АЛТ) через 12—24 часа [20].

Ингибирование NO-синтаз L-NAME (метилвый эфир N^G-нитро-L-аргинина) снижало патологические последствия ишемии-реперфузии [21, 22]. В частности, в работе, выполненной на крысах, было показано, что L-NAME (30 мг/кг, внутривенно) вызывало уменьшение периферического кровотока в печени крыс и увеличение у них АД по сравнению с влиянием NaCl. Вместе с тем прекращение кровотока через печеночную артерию приводило к значительно большему снижению периферического кровообращения в печени при действии NaCl, чем аналогичная реакция на L-NAME [23]. Однако продолжительное и избыточное накопление индуцируемой NO-синтазы, может стать причиной окислительного стресса и стресса, обусловленного усиленным образованием динитротриоксида, играющего важную роль в патогенезе цирроза печени [24]. После ишемии печени

крыс в крови, печени и других органах животных было выявлено снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, повышение активности амилазы, креатинкиназы и содержания азота мочевины, малонового диальдегида и NO, чем до ишемии-реперфузии [25, 26].

М.Н.Ходосовским в исследованиях на кроликах было показано, что 30 минутная ишемия печеночной артерии не изменяла активность АЛТ и АСТ в печеночной венозной крови. Однако в постишемический период те же показатели увеличивались, а L-аргинин на фоне ингибирования эндогенной продукции NO L-NAME не оказывал протекторного действия на печень. Было также установлено, что ингибирование NO-синтазной активности в организме животных приводило к нарушению прооксидантного-антиоксидантного баланса в период ишемии и реперфузии печени [27]. Была выявлена зависимость нарушений функций печени при ее ишемии-реперфузии от предварительного ингибирования различных изоформ NO-синтаз. Показано, что неселективный ингибитор NOS N^G-нитро-L-аргинин (L-NNA) оказывал более негативное влияние на печень, чем селективный — аминогуанидин (AG) [28].

При изучении биоптатов ткани печени, полученных от больных (цирроз и другая патология) также было установлено, что в гепатоцитах, эндотелиальных и синусоидальных клетках экспрессировались eNOS и Ca²⁺-независимая индуцибельная NO-синтазы [29, 30]. Однако другие авторы при циррозе печени обнаружили повышение экспрессии только eNOS и не выявили изменений экспрессии iNOS и nNOS [31]. Вероятно, различия экспрессии и локализации NO-синтаз отражают их различную роль в поддержании гомеостаза печени и их участие в развитии цирроза печени.

Известно, что активность eNOS в сосудах зависит от действия на эндотелиальные клетки механических сил — касательного напряжения сосудистой стенки. Длительное увеличение напряжения сдвига вызывает повышение уровня экспрессии eNOS [32]. В частности, С. М. Pastor и Т. М. Billleag выявили, что NO снижает повышенную реактивность сосудов изолированной печени, создаваемую фенилнефрином [33]. В исследованиях В. Янга и др., выполненных на изолированной печени крыс, было установлено, что под влиянием ингибитора NO-синтазы L-NNA расширение сосудов в печеночных магистралах, стимулированное ацетилхолином (1×10^{-5} мг/мл), уменьшалось в 1,6 раза [34]. При инъекции в печеночную артерию

свиней L-NNA (0,1 мкмоль/мл) также было выявлено, что в регуляции сопротивления в артериях печени участвует оксид азота [35, 53]. По-видимому, защитное влияние L-аргинина на печень связано с улучшением условий микроциркуляции в органе. Было показано, что при ишемии-реперфузии печени L-аргинин нормализует pO_2 в органе [36].

На перфузируемой печени крыс в условиях *in situ* М.К. Mittal и др. было показано, что NO принимает активное участие в регуляции портальной циркуляторной системе печени; ингибитор оксида азота NNA увеличивал реакцию сосудов печени на норадреналин, а L-аргинин снижал ее [37].

Проведенные нами исследования показали, что L-аргинин (3 мкмоль/мл) увеличивал объемную скорость перфузии, а AG дозозависимо (3—18 мкмоль/мл) снижал скорость прохождения перфузата через печень, вызывая вазоконстрикторное влияние на ее сосуды. Было также установлено, что AG подавлял вазодилатацию сосудов печени, стимулированную ацетилхолином. Полученные факты подтверждают, что NO принимает участие в регуляции тонуса сосудов печени [38, 39, 40].

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Одним из критериев оценки нарушения функции печени является определение активности в сыворотке крови индикаторов цитолиза клеток — ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Активность этих ферментов в сыворотке крови обычно увеличивается при патологии печени.

По данным Г. Н. Близначевой L-аргинин и ингибиторы NO-синтазы (L-NAME, AG — 50 мг/кг) после их внутрибрюшинного введения крысам не изменяли активность АЛТ в плазме крови животных [41]. В работе В. I. Gustafsson и др. также было показано, что L-NAME (30 мг/кг, внутривенно) не изменял активность АЛТ в крови, но вызывал уменьшение периферического кровотока в печени крыс и увеличение у них артериального давления по сравнению с действием NaCl [42]. Однако другими авторами было выявлено увеличение активности АЛТ в крови крыс после ишемии-реперфузии печени по сравнению с активностью фермента, вызванного ишемией органа [43].

У. Horie и др. было установлено, что пережатие брыжеечной артерии (экспозиция 15 минут) вызывало увеличение активности АЛТ в плазме

крови мышей в 2 раза по сравнению с интактным уровнем. Генерация NO в печени L-аргинином или субстратом для NOS снижала повреждение гепатоцитов и нарушение микроциркуляции в органе после ишемии-реперфузии, а ингибирование NOS, вызываемое L-NMMA (N^G -монометил-L-аргинин, 30 мг/кг), в условиях ишемии приводило к более значительному увеличению активности АЛТ в плазме крови животных [44].

Исследования, проведенные на изолированной печени крысы, показали, что введение в перфузируемый раствор аминокислоты L-аргинина (3 мкмоль/мл) вызывало снижение активности АЛТ на 33% и АСТ на 44% в перфузате на протяжении 60 минут перфузии печени. Уменьшение активности выводимых изолированной печенью ферментов может свидетельствовать о протекторном действии оксида азота на клетки органа. Однако в условиях гипоксии переживающей печени NO снижал активность АЛТ и АСТ в перфузате, соответственно, только на 17% и 14% [38, 45].

Из многих метаболических процессов, идущих в печени, на первое место можно поставить ее белоксинтезирующую функцию. В ряде работ представлены материалы о роли оксида азота в регуляции белкового обмена в печени. В обзоре Б. С. Тэйлора и др. показано, что NO ингибирует цитохром P-450, синтез белка и ослабляет экспрессию мРНК iNOS в гепатоцитах крыс [7]. R. D. Curran было установлено, что стимуляция гепатоцитов L-аргинином дозозависимо снижает в них синтез белка в том числе альбумина, а добавление к клеткам гомогената печени ингибитора NO-синтазы L-NMMA оказывает противоположное действие [46].

В экспериментальных исследованиях *in situ* проводилось определение концентрации общего белка в перфузате интактной изолированной печени и в условиях добавления в перфузируемый раствор L-аргинина. Было установлено, что в процессе перфузии интактной печени в течение 2-х часов в перфузате содержание общего белка снижалось на 36%, а при индукции (3 мкмоль/мл L-аргинина) в органе NO — на 59% от исходной величины (первые 30 минут перфузии интактной печени). Следовательно, оксид азота оказывал протекторное действие на выход белков из клеток печени или снижение синтеза белка в органе [47]. Напротив, ингибитор iNOS аминогуанидин дозозависимо (6, 9 и 18 мкмоль/мл) повышал концентрацию белка в перфузате изолированной печени, соответственно [39]. Большие концентрации AG в перфузате, по-видимому, оказывали цитотоксиче-

ское действие на структуру органа, что вызывало разрушение гепатоцитов и, следовательно, выход в перфузат белков и пептидов. Такой вывод подтверждается увеличением активности АЛТ в перфузате изолированной печени при действии на орган АГ.

В научной литературе имеются доказательства того, что NO оказывает влияние на синтез мочевины в гепатоцитах. В частности, J. Stadler и др. было установлено, что индукция NO синтеза в гепатоцитах крыс при их инкубации с цитокинами и липолисахаридом (ЛПС) приводила к снижению на 48,8% продукции глюкозы и к подавлению на 45,0% производства мочевины. Напротив, ингибитор NO-синтезы L-NMMA полностью предотвращал эти эффекты. Однако при больших концентрациях L-аргинина синтез мочевины в гепатоцитах продолжался [48].

В гепатоцитах часть аргинина в качестве субстрата iNOS, вероятно, может использоваться из цикла мочевины. По данным M. Wettstein и др. при перфузии изолированной печени, в условиях стимуляции ЛПС, было обнаружено увеличение генерации NO при введении в перфузат хлорида аммония, активирующего цикл мочевины [49].

В наших исследованиях, выполненных на изолированной печени крыс, было зарегистрировано увеличение содержания мочевины в перфузате пропорционально повышению в перфузируемом растворе аминокислоты аргинина. Можно предположить, что большие концентрации L-аргинина в перфузате могут использоваться в завершающей стадии цикла образования мочевины, когда аминокислота гидролизует ферментом аргиназой на мочевину и орнитин. Из-за утечки из цикла мочевины L-аргинин может также использоваться в гепатоцитах в качестве субстрата iNOS. Было также выявлено, что АГ (3 мкмоль/мл и больше) увеличивал содержание мочевины в перфузате. Однако на мг белка этот показатель дозозависимо от концентрации ингибитора NO-синтазы в перфузате, напротив, понижался [39, 47].

В работе Ж.А.Паронян и др., выполненной на гепатоцитах крыс, было установлено, что АГ и L-NAME снижали количество свободного аммиака с одновременным увеличением глутамина в гомогенате печени [68]. Однако, на модели изолированной печени крыс, обработанной эндотоксином, в перфузате на выходе из печени не было зарегистрировано повышение продукции NO_2^- , NO_3^- в условиях стимуляции синтеза мочевины введением в перфузат глутамина как источника азота [50].

Печень играет важную роль в регуляции метаболизма углеводов. Однако роль оксида азота в метаболизме глюкозы в печени полностью не выявлена.

В различных экспериментальных исследованиях было показано, что в изолированной печени происходит синтез гликогена [51, 52]. М. Ю. Мещеряковой и др. было показано, что концентрация глюкозы в перфузате изолированной печени на протяжении 30 минут эксперимента была на 0,28 ммоль/л больше, чем в перфузируемом растворе. При добавлении на этом фоне в перфузируемый раствор инсулина (0,08 ед.) концентрация глюкозы в перфузате снижалась, а в ответ на действие адреналина повышалась, что отражает способность клеток изолированной печени к синтезу или гидролизу гликогена [53].

Е. В. Инжеваткиным с соавторами было установлено, что в перфузате изолированной печени крыс активность лактата увеличивается к 30—60 минуте эксперимента, а затем снижается, а динамика соотношения скоростей выхода лактата и пирувата в течение 90 минут перфузии органа не меняется [51]. Вместе с тем было показано, что после ингаляции крысам NO (4,3 мг/м³, что в 10 больше его ПДК в атмосферном воздухе) в гомогенате печени животных содержание лактата и пирувата было, соответственно, в 3 и 1,5 больше по сравнению с контрольным уровнем [54].

Однако при длительной перфузии изолированной печени обычно наблюдается гликогенолиз. Например, было показано, что к 6-му часу перфузии изолированной печени концентрация глюкозы в перфузате увеличивалась на 135% по сравнению с исходным уровнем [55]. Следует отметить, что при недостаточной оксигенации изолированная печень находится в условиях энергодефицита, при котором увеличивается гликолиз. По данным M. Vogts и др. при перфузии печени крыс стандартным раствором с 1 ммоль/л глюкозы отмечался низкий уровень гликогенолиза. Включение в перфузируемый раствор доноров NO быстро стимулировало производство глюкозы (до 34 ммоль/л) печенью [56].

В исследованиях *in situ* было установлено, что донор NO S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) в концентрации 0,25 и 0,5 ммоль снижал синтез глюкозы из лактата в гепатоцитах и вызывал прекращение синтеза гликогена в клетках печени. При этом было показано, что ингибирующее действие NO на синтез гликогена из глюкозы более эффективно, чем на глюконеогенез [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В изолированной (*in situ*) денервированной печени в синтезе оксида азота принимают участие индуцибельная и эндотелиальная синтазы. NO в физиологических концентрациях вызывает вазодилатацию сосудов органа и поддерживает ее на постоянном уровне. NO оказывает разнонаправленные модулирующие эффекты на метаболические функции печени. Ингибирование iNOS и eNOS или избыточное количество NO вызывает патологические процессы в гепатоцитах и других клетках печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moncada S.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S.Moncada, R.Palmer, E.Higgs // *Pharmac. Rev.* — 1991. — V. 43, № 2. — P. 109—142.
2. *Panda K.* Distinct dimer interaction and regulation in nitric-oxide synthase types I, II, and III / K. Panda, R.J. Rosenfeld, S. Ghosh et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 34. — P. 31020—31030.
3. *Зенков Н.К.* Оксидативный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова // М.: МАИК «Наука Интерпериодика». — 2001. — 343 с.
4. *Forstermann U.* Calmodulin — dependent endothelin — derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells / U. Forstermann, J.Pollock et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 1788—1792.
5. *Randriamboavonjy V.* Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in platelets: how is it regulated and what is it doing there? / V.Randriamboavonjy, I.Fleming // *Pharmacol. Rep.* — 2005. — Vol. 57. — P. 59—65.
6. *Киричук В.Ф.* Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза (обзор литературы) / В. Ф. Киричук, Е. А. Андронов, А. Н. Иванов, Н. В. Мамонтова // *Успехи физиол. наук.* — 2008. — Т. 39, № 4. — С. 83—91.
7. *Тэйлор Б.С.* Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Ч. Аларсон, Т. Р. Биллиар // *Биохимия.* — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 905—923.
8. *Curran R.D.* Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis / R.D.Curran, T.R.Billiar, D.J Steuhr et al. // *Ann. Surg. Med.* — 1990. — Vol. 212. — P. 463—471.
9. *Меньшикова Е.Б.* Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б.Меньшикова, Н.К. Зенков, В. П. Реутов // *Биохимия.* — 2000. — Т. 65, вып. 4. — С. 485—503.
10. *Реутов В.П.* Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты / В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин и др. // *Успехи физиол. наук.* — 2007. — Т. 38, № 4. — С. 39—58.
11. *Реутов В.П.* NO-синтазные и нитритредуктазные компоненты оксида азота / В.П.Реутов, В.Г.Сорокина // *Биохимия.* — 1998. — Т. 63. — С. 1029—1040.
12. *Zweier J.L.* Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J.L.Zweier, A. Samouilov, P. uppusamy // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411, № 2—3. — P. 250—262.
13. *Jaeschle H.* Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver / H. Jaeschle // *J. Hepatobiliar Pancreat. Surg.* — 1998. — Vol. 5, № 4. — P. 402—408.
14. *Kohli V.* Endothelial cell and hepatocyte deats occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver / V.Kohli, M.Selzner, J.F.Madden et al. // *Transplantation.* — 1999. — Vol. 67, № 8. — P. 1099—1105.
15. *Артюхов В.Г.* Биологические мембраны. Структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами / В.Г.Артюхов, М.А.Наквасина // Воронеж: ВГУ. — 2000. — 296 с.
16. *Зинчук В.В.* Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени / В.В.Зинчук, М.Н.Ходосовский // *Успехи физиол. наук.* — 2006. — Т. 37, № 4. — С. 45—56.
17. *Дудник Л.Б.* Роль перекисного окисления в повреждении липидов мембран при ишемии печени / Л. Б. Дудник, М.В. Биленко, А.В. Алесенко и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1981. — Т. 27, № 3. — С. 380—383.
18. *Lu Ping.* Gender differences in hepatic ischemic reperfusion injury in rats are associated with endothelial cell nitric oxide synthase-derived nitric oxide / Lu Ping, Liu Fang, Wang Chun-You et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 22. — P. 3441—3445.
19. *Rauen U.* The potential role of reactive oxygen species in liver ischemia/reperfusion injury following liver surgery / U.Rauen, R.Viebahn, W.Laucchart, H. de Groot // *Hepatogastroenterol.* — 1994. — Vol. 41, № 4. — P. 333—336.
20. *Takamatsu Yuji.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents hepatic, but not pulmonary, injury following ischemia-reperfusion of rat liver / Takamatsu Yuji, Shimada Kazuo, Yamaguchi Koji et al. // *Dig. Diseases and Sci.* — 2006, № 3. — Vol. 51. — P. 571—579.
21. *Meguro M.* A novel of inducible nitric oxide synthase (ONO-1714) prevents critical warm ischemia-reperfusion injury in the pig liver / M.Meguro, T.Katsuramaki, M.Nugavama // *Transplantation.* — 2002. — Vol. 73, № 9. — P. 1439—1446.
22. *Caban A.* Influence of ischemic preconditioning and nitric oxide on microcirculation and the degree of rat liver injury in the model of ischemia and reperfusion / A.Caban, G Oczkowicz, O.Abdel-Samad, L.Cierpka, // *Transplant. Proc.* — 2006. — Vol. 38. P. 196—198.
23. *Gustafsson B.I.* Nitric oxide-mediated effects on liver blood flow / B.I.Gustafsson, M.Wallin, D.S.Delbro, S. Friman // *Transplant. Proc.* — 2005. — Vol. 37. — P. 3338—3339.
24. *Massion Paul.* Les especes reactives de l'azote: Benefiques ou deleteres? / Massion Paul, Preiser Jeran Charles, Balligand Jean-Luc // *Nutr. clin. et metab.* — 2002, № 4. — Vol. 16. — P. 248—252.

25. *Yang Jin-cheng*. Множественное повреждение органов на ранней стадии ишемии-реперфузии кишечника и печени у крыс / Yang Jin-cheng, Wang Zhi-wei, Li Chao-klong et al. // *Di-yi junyi daxue xuebao*. — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. 198—200.
26. *Izzet Titiz*. Oxidative stress in portal hypertension-induced rats with particular emphasis on nitric oxide and trace metals / Izzet Titiz, Osman Krand, Ethem Unal et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2005, № 23. — Vol. 11. — P. 3570—3573.
27. *Ходосовский М.Н.* К механизму протекторного влияния L-аргинина на печень при ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский // *Эксперим. и клин. фармакол.* — 2006. — Т. 69, № 3. — С. 40—42.
28. *Плосканич Л.Й.* Влияние блокаторов синтеза оксида азота на состояние печени при ее ишемически-реперфузионном повреждении в эксперименте / Л. Й. Плосканич // *Мед. хім. (Украина)*. — 2006. — Т. 8, № 2. — С.31—35
29. *McNaughton Lance*. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver / McNaughton Lance, Putagunta Lashmi, Martinez-Cuesta et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99, № 26. — P. 17161—17166
30. *Mohammed Nasser A.* Expression of nitric oxide synthase isoforms in human liver cirrhosis / Mohammed Nasser A., El-Aleem Seham Abd, Appleton Ian et al. // *J. Pathol.* — 2003. — Vol. 200, № 5. — P. 647—655.
31. *Goh Beatrice J.* Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human live cirrhosis / Beatrice J. Goh, Tan Bee Tee, Hon Wei Min et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 4. — P. 588—594.
32. *Davis M.E.* Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training / M.E.Davis, H.Cai et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. 1449—1453.
33. *Pastor C.M.* Nitric oxide causes hyperactivity to phenylephrine in isolated perfused livers from endotoxin-treated rats / C.M.Pastor, T.M.Billlear // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. 167—172.
34. *Yang W.* Nitric oxide modulates acetylcholine-induced vasodilatation in the hepatic arterial vasculature of the dual-perfused rat liver / W. Yang, I. S. Benjamin, B. Alexander // *Acta Physiol Scand.* — 2001. — V. 171, № 4. — P. 413—418.
35. *Grund F.* Importance of nitric oxide in hepatic arterial blood flow and total hepatic blood volume regulation in pigs / F.Grund, H.T.Sommerschild, A. Winecoff et al. // *Acta physiol. scand.* 1997. Vol 161, № 3. P. 303—309.
36. *Uhlmann D.* Exogenous L-arginine protects liver microcirculation from ischemia reperfusion injury / D. Uhlmann, S.Scommotau, H.Witzigmann, H.U.Spiegel // *Eur. Surg. Res.* — 1998. — Vol. 30, № 3. — P. 175—184.
37. *Mittal M.K.* Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver / M.K.Mittal, T.K.Gupta, F.Y.Lee et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. 416—422.
38. *Салей А.П.* Вазодилатация сосудов изолированной печени в условиях стимуляции L-аргинином / А. П. Салей, О. И. Болтенкова, М. Ю. Мещерякова, М. П. Зарубина // *Физиология и психофизиология мотиваций: межрегион. сб. науч. работ.* — Воронеж. — 2007. — Вып. 8. — С. 32—37.
39. *Салей А.П.* Влияние амингуанидина на некоторые функции печени / А. П. Салей, О. И. Бахметьева, М. Ю. Мещерякова, И. Г. Лопатина // *Физиология и психофизиология мотиваций: межрегион. сб. науч. работ.* — Воронеж. — 2008. — Вып. 9. — С. 41—47.
40. *Салей А.П.* Изолированная печень крысы — модель для изучения релаксации ее сосудов / А. П. Салей, М. Ю. Мещерякова, О. И. Бахметьева // *Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов. ОАО «ЦЧ кн. изд-во».* — Воронеж. — 2008. — Вып. 10. — С. 225—231.
41. *Близнецова Г.Н.* Пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система и оксид азота при токсическом повреждении печени / Г. Н. Близнецова // *Автореферат дис. к.б.н. 03.00.04 биохимия.* — Воронеж. — 2004. — 23 с.
42. *Gustafsson B.I.* Nitric oxide-mediated effects on liver blood flow / B. I. Gustafsson, M. Wallin, D. S. Delbro, S.Friman // *Transplant. Proc.* — 2005. — Vol. 37. — P. 3338—3339.
43. *Zhan Yong-qiang.* Воздействие оксида азота при предварительном ишемическом кондиционировании печени у крыс / Zhan Yong-qiang, Lu Xin-sheng, Wang Zhi-ming et al. // *Zhopngguo putong waike zazhi*. — 2002. — Vol. 11, № 9. — P. 541—544.
44. *Horie Y.* Role of nitric oxide in gut ischemia-reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction / Y.Horie, R.Wolf, D.N.Granger // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 1997. — Vol. 273, № 5. — P. 1007—1013.
45. *Салей А.П.* Некоторые показатели гемодинамики изолированной печени крыс / А. П. Салей, О. И. Болтенкова, М. Ю. Мещерякова // *Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов.* — Воронеж: ОАО «ЦЧ кн. изд-во». — 2007. — Вып. 9. — С. 173—176.
46. *Curran R.D.* Nitric oxide and nitric oxide-generating compounds inhibit hepatocyte protein synthesis / R. D. Curran, F. K. Ferrari, P. H. Kispert et al. // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5. — P. 2085—2092.
47. *Салей А.П.* Влияние L-аргинина на белоксинтезирующую функцию изолированной печени крыс / А.П.Салей, М.Ю.Мещерякова, О.И.Бахметьева // *Физиология и психофизиология мотиваций: межрегион. сб. науч. работ.* — Воронеж. — 2008. — Вып. 9. — С. 34—38.
48. *Stadler J.* Heatocyte nitric oxide biosynthesis inhibits glucose output and competes with urea synthesis for L-arginine / J.Stadler, D.Barton, H.Beil-Moeller et al. // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 268, № 1. — P.183—188.
49. *Wettstein M.* Endotoxin-induced nitric oxide synthesis in the perfused rat liver: Effects of L-arginine and ammonium chloride / M.Wettstein, W.Gerok, T.R.Billar // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 19. — P. 641—647.
50. *Паронян Ж.А.* Роль окиси азота в образовании и устранении аммиака в печеночной ткани / Ж. А. Паронян, Г. С. Мисакян, Г. А. Туршян, Г. В. Априкян // *ДАН Армении.* — 2007, № 1. — С. 79—86.

51. Инжеваткин Е.В. Исследование метаболических изменений печени крыс в динамике восстановительного периода после гипертермического воздействия / Е. В. Инжеваткин, А. А. Савченко, А. И. Альбрант, В. П. Нефедов // Вопросы мед. химии. — 2000. — № 2. — С. 1—4.

52. Buschiazzo H. Effects of Glucose on Glycogen Synthetase, Phosphorylase, and Glycogen Deposition in the Perfused Rat Liver / H. Buschiazzo, J. H. Exton, C. R. Park // PNAS. — 1970. — Vol. 65. — P. 79.

53. Мещерякова М.Ю. Изучение влияния инсулина на запасание глюкозы изолированной печенью теплокровных животных / М. Ю. Мещерякова, А. П. Салей, С. В. Черепухин // Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов. ОАО «ЦЧ кн. изд-во». — Воронеж. — 2000. — Вып. 2. — С. 82—85.

54. Кушнерова Н.Ф. Влияние интоксикации оксидом азота на метаболические реакции печени и профилактика поражения / Н. Ф. Кушнерова, Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. — 2008. — № 1. — С. 70—73.

55. Бидевкина М.В. Влияние некоторых промышленных ядов на функцию печени при перфузии / М. В. Бидевкина // Механизмы гомеостаза в изолированных органах и организме. Красноярск. — 1984. — С. 147—150.

56. Borgs M. Modulation of basal hepatic glycogenoysis by nitric oxide / M. Borgs, M. Bollen, S. Keppens et. al. // Hepatology. — 1996. — Vol. 23, № 6. — P. 1564—1571.

57. Sprangers F. Nitric oxide inhibits glycogen synthesis in isolated rat hepatocytes / F. Sprangers, H. P. Sauerwein, J. A. Romun et al. // Biochem. J. — 1998. — Vol. 330. — P. 1045—1049.

Салей А.П. — доцент кафедры физиологии человека и животных ВГУ; тел.: (4732) 208-450, e-mail: saley349@yandex.ru

Saley A.P. — docent of the Department of the Human and Animal Physiology VSU; tel.: (4732) 208-450, e-mail: saley349@yandex.ru

Вашанов Г.А. — проф., зав. кафедрой физиологии человека и животных ВГУ; тел.: (4732) 208-450

Vashanov G.A. — proffessor, head of Department of the Human and Animal Physiology VSU; tel.: (4732) 208-450

Мещерякова М.Ю. — асс. кафедры физиологии человека и животных ВГУ; тел.: (4732) 208-450

Mescheryakova M.U. — assistant of the Department of the Human and Animal Physiology VSU; tel.: (4732) 208-450