

УДК 546.174.591.1-612

ЦИКЛ ОКСИДА АЗОТА КАК МЕХАНИЗМ СТАБИЛИЗАЦИИ СОДЕРЖАНИЯ NO И ПРОДУКТОВ ЕГО ПРЕВРАЩЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Гоженко А.И., Косицын Н.С., Гурин В.Н.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия; valentinreutov@mtu-net.ru*

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина;
Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Нитросоединения (нитраты, нитриты и оксиды азота) широко используются в различных отраслях промышленности, в агрохимии и фармакологии [2,3,11]. В организм человека эти вещества поступают вместе с воздухом, питьевой водой, колбасными и консервными изделиями, овощами, фруктами и лекарственными препаратами [2, 11]. Эти соединения способны также эндогенно синтезироваться в организме человека и животных из L-аргинина [3,11]. В качестве промежуточного соединения в этой реакции образуется оксид азота – чрезвычайно важный регулятор, участвующий во внутриклеточной и межклеточной сигнализации и способный оказывать свое влияние на многочисленные процессы в клетках и в целом организме. С 1980 г проблема оксида азота стала одной из ключевых проблем в биологии и медицине. В 1992 г журнал “Science” назвал NO молекулой года, а в 1998 г трое американских исследователей Р. Фурчготт, Л. Игнарро и Ф. Мурад были удостоены Нобелевской премии за “открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы”. Однако проблема оксида азота в биологии и медицине, как правило, изучается отдельно от проблемы нитросоединений, синтезирующихся эндогенно, или поступающих вместе с воздухом, водой и пищевыми продуктами и способных высвободить оксид азота и тем самым оказывать воздействие на организм человека и животных [3, 11, 12]. Отсутствие целостного понимания взаимосвязанных задач и проблем затрудняет дальнейший прогресс и в частных исследованиях проблемы NO.

Таким образом, в настоящее время становится все более очевидным, что современные модели, а также микро- и макроскопические представления о роли NO в биологических системах - это по сути дела совокупность неполных и разрозненных объяснений, характерных для данного уровня знаний.

Цель работы состояла в обнаружении, выяснении и анализе основных закономерностей, которые определяют широкий спектр токсического и регуляторного действия нитритов, а также в изучении механизмов восстановления ионов NO_2^- в NO в крови и тканях млекопитающих и анализе роли реакции восстановления нитритов в NO в осуществлении регуляторного и токсического действия нитритов в организме животных.

Материалы и методы исследований

Объект исследования. Эксперименты были проведены на 1124 крысах-самцах линии *Wistar* и 340 беспородных крысах весом 150-160 г. Раствор нитрита натрия в зависимости от конкретной цели эксперимента вводили в бедренную вену, внутрибрюшинно, подкожно или внутримышечно. Основная часть исследований была выполнена при внутривенных и внутрибрюшинных введениях. Дозы NaNO_2 варьировали от 0,5 до 14 мг на 100 г массы тела. Время от момента введения NaNO_2 до декапитации составляло от 1 мин до 24 часов. Сразу же после декапитации готовили образцы крови и тканей для исследований.

Определение содержания гемоглобина в крови животных осуществляли с

помощью унифицированного гемиглобинцианидного метода. Принцип метода основан на окислении гемоглобина в метгемоглобин (гемиглобин) железосинеродистым калием (красная кровяная соль). Образующийся с ацетонциангидрином окрашенный цианметгемоглобин (гемиглобинцианид) определяли спектрофотометрически.

Определение содержания метгемоглобина в крови животных осуществляли с помощью унифицированного спектрофотометрического метода с использованием CN – метгемоглобина.

Спектры ЭПР биологических препаратов регистрировали на 3-сантиметровом радиоспектрометре отражательного типа с двойной модуляцией магнитного поля. Во избежание эффектов насыщения, сигналы ЭПР свободных радикалов записывали при мощности СВЧ порядка 100-200 mW, а сигналы парамагнитных комплексов металлов переменной валентности - при мощностях СВЧ порядка 10-15 mW. Амплитуда ВЧ-модуляции магнитного поля составляла 5-8 эрстед для свободных радикалов и 10-15 эрстед для комплексов металлов переменной валентности. Первую производную сигналов поглощения ЭПР препаратов крови и гемоглобина записывали параллельно с сигналом ЭПР встроенного в резонатор спектрометра эталона рубина с фиксированной концентрацией парамагнитных центров. Концентрацию парамагнитных комплексов изучаемых образцов крови и гемоглобина определяли методом двойного интегрирования первой производной сигнала поглощения ЭПР. В некоторых случаях концентрацию парамагнитных комплексов выражали в относительных единицах, представляющих собой отношение площади сигнала ЭПР ткани к площади сигнала ЭПР эталона сравнения с пересчетом на 1 г влажной ткани.

Расчет величины g-фактора, ширины линии и величины сверхтонкого расщепления наблюдаемых спектров поглощения ЭПР проводили по известной величине g-фактора 3-ей и 4-ой линий поглощения

ЭПР эталона кристаллического Mn^{2+} в MgO . Значения величин g-фактора 3-ей и 4-ой линий поглощения ЭПР Mn^{2+} в MgO , как известно, равны соответственно 2,03114 и 1,98150.

Анализ содержания свободных аминокислот в сыворотке крови проводили с использованием сочетания одномерной хроматографии на пластинах Фиксион-50x8 (Венгрия) и двумерной хроматографии на пластинах с целлюлозным покрытием (Merck, Германия).

Определение альбумина осуществляли при помощи унифицированного метода по реакции с бромкрезоловым зеленым.

Разделение белков и пептидов сыворотки крови осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором при $\lambda = 280$ нм на приборе фирмы "Waters" (США).

Спектры поглощения крови, гемоглобина и цитохрома С регистрировали на спектрофотометрах СФ-10, СФ-18, СФ-26. Концентрацию гемоглобина и цитохрома с определяли спектрофотометрически по величине оптической плотности с учетом коэффициента молярной экстинкции.

Содержание ионов NO_2^- и NO_3^- в сыворотке крови осуществляли по методу Грисса, который основан на образовании окрашенного азосоединения при взаимодействии ионов NO_2^- с сульфониловой кислотой и а-нафтиламином.

Флуоресцентный метод был использован для измерения окислительно-восстановительных реакций пиридин-нуклеотидов в митохондриях печени.

Метод электронной микроскопии использовали для анализа чистоты фракций митохондрий печени и почек и выяснения возможности перераспределения белков из растворимого в мембранно-связанное состояние.

Растворы для перфузии тканей готовили на свежей дистиллированной воде с рН 7,4 с добавлением 8,0 г NaCl и 300 мг гепарина на 1 л.

Среда выделения митохондрий печени и почек содержала: 250 мМ сахарозы, 10 мМ трис-НCl, pH 7,4.

Среда инкубации митохондрий печени содержала: 250 мМ сахарозы, 30 мМ KCl, 3 мМ KH_2PO_4 , 10 мМ MgCl_2 , 5 мМ трис-НCl, pH 7,4.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакетов программ GrafPadPrizm и Statgrafics с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучая динамику образования метгемоглобина после введения NaNO_2 в дозах 2-7 мг/100 г массы тела, мы обратили внимание на то, что в течение первого часа происходит увеличение концентрации метгемоглобина, которая, достигнув экстремума через 50-60 мин, практически не изменяется до 1,5 ч, а затем относительно медленно начинает снижаться. Спустя 5-7 часов уровень метгемоглобина приближается к контрольным значениям. Анализируя кривые образования и восстановления метгемоглобина интересно при этом отметить то обстоятельство, что время восстановления метгемоглобина приблизительно одинаково в случаях поступления относительно низких и высоких доз нитритов. Поэтому можно сделать вывод: чем выше уровень метгемоглобина, тем выше и скорость его восстановления. Естественно возникают вопросы: 1) каким образом осуществляется окисление гемоглобина в метгемоглобин и восстановление последнего снова в гемоглобин? 2) какие факторы влияют на активацию процесса восстановления метгемоглобина в крови при поступлении относительно высоких концентраций нитритов? 2) какие компенсаторно-приспособительные механизмы включаются при поступлении относительно высоких концентраций нитритов?

Изучая изменение содержания нитритов, нитратов, метгемоглобина и Hb-NO комплексов *in vivo*, мы обратили внимание на то, что после введения NaNO_2 содержание нитритов (ионов NO_2^-) достаточ-

но быстро снижается (в течение 1-2 часов) и приближается к значениям у контрольных животных. Содержание метгемоглобина и Hb-NO комплексов изменяется синхронно, достигая максимума через 1 ч, а через 5-6 ч достигает контрольных значений. Однако динамика содержания нитратов (ионов NO_3^-) всегда запаздывала по сравнению с динамикой нитритов, метгемоглобина и Hb-NO комплексов. Эти данные позволяли предположить, что процессы образования метгемоглобина и Hb-NO комплексов происходят синхронно и сопряжены со снижением содержания нитритов (ионов NO_2^-). Что же касается образования нитратов, то, можно было предположить, что они появляются в результате каких-то метаболических превращений NO и других азотсодержащих веществ.

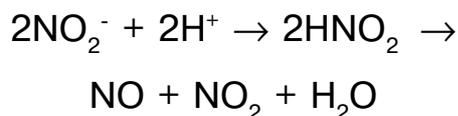
Сопоставляя данные спектрофотометрических и ЭПР-исследований было показано, что в восстановлении ионов NO_2^- в NO участвует дезоксигемоглобин, а кислород является ингибитором нитритредуктазной активности пигмента крови. Известно, что в организме млекопитающих (самцов и самок) содержится соответственно 50 и 40 мг/кг массы тела. От 28 до 31 мг/кг железа входит в состав гемоглобина, 4-5 мг/кг – в состав миоглобина, 12 мг/кг – ферритина и гемосидерина, а остальные – в состав всех остальных гемосодержащих ферментов [19]. Таким образом, вклад гемоглобина крови в восстановление ионов NO_2^- в NO является самым доминирующим.

Второе место по содержанию железа в организме млекопитающих занимает миоглобин – около 15%. Миоглобин является одной из мономерных субъединиц гемоглобина. Поэтому можно было предполагать, что и он будет обладать в дезокси-форме нитритредуктазной активностью. Проведенные исследования с помощью метода ЭПР показали, что миоглобин в дезокси-форме действительно восстанавливает ионы NO_2^- в NO с образованием R-конформеров комплексов, которые подобны R-конформерам Hb-NO комплексов.

Используя методы ЭПР, спектрофотометрии и спектрофлуориметрии было установлено, что митохондрии способны восстанавливать ионы NO_2^- в NO за счет участия цитохромоксидазы. Что же касается эндоплазматического ретикулума, то участие в восстановлении нитритов цитохрома P-450, находящегося в выделенных микросомах было установлено в работах [17, 18, 19-26]. Митохондрии и микросомы вместе взятые содержат около 15% всего железа, содержащегося в организме млекопитающих. Поэтому, оценивая их совместный вклад в восстановление ионов NO_2^- в NO по процентному содержанию железа, можно сказать, что он приблизительно такой же, как и от Mb, содержащегося в миокарде и скелетных мышцах. Однако известно, что митохондрии поглощают около 90-95% молекул кислорода по сравнению с микросомами [17, 18]. В связи с этим можно оценивать и нитритредуктазную активность митохондрий и микросом в пределах этих величин, поскольку дыхание и восстановление нитритов осуществляются в ходе транспорта электронов по электронно-транспортным цепям.

Может ли изменение pH среды инкубации или ацидоз в тканях влиять на процессы восстановления нитритов в NO ? Еще в 70-80-х гг. XX в. нами было показано, что подкисление среды инкубации гемоглобина от 7,4 до 5,5 может приводить к активации образования NO из ионов NO_2^- , а повышение pH от 7,4 до 8,0 существенно ингибирует нитритредуктазную активность гемоглобина. Такое изменение нитритредуктазных свойств гемоглобина в зависимости от pH среды инкубации может быть связано с одной стороны с тем, что при кислых значениях pH стабилизируется Т-конформация гемоглобина, а при щелочных – его R-конформация. Поскольку в R-конформации гемоглобин удерживает кислород прочнее, чем в Т-конформации, то наблюдаемое явление можно объяснить ингибирующим действием кислорода, связанным с гемоглобином [10]. Однако, с другой стороны, нельзя исключать и то, что протонирование нитритов

может приводить к образованию азотистой кислоты, которая распадается с выделением оксида и диоксида азота:



Таким образом, анализируя данные литературы и результаты собственных исследований, можно сказать, что вклад гемоглобина в восстановление нитритов в NO составляет 60-70%, миоглобина – около 15%, митохондрий – приблизительно 12-13% и эндоплазматического ретикулума – около 2-3%. Все названные системы способны в условиях дефицита кислорода восстанавливать нитриты, образующиеся в ходе NO -синтазных реакций (эндогенные нитриты) или поступающие вместе с водой, продуктами питания и лекарственными препаратами (экзогенные нитриты). Целесообразно при этом отметить, что концентрация NO , нитритов и нитратов в условиях физиологической нормы находятся в крови и тканях в пределах соответственно 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} М. Причем около половины всего содержания нитратов, нитритов и NO , как правило, дают нитросоединения эндогенного происхождения, образующиеся из L-аргинина. При нитратно-нитритных интоксикациях или при активации индуцибельных NO -синтаз концентрация NO и ионов NO_2^- , NO_3^- может в десятки – сотни раз повышаться по сравнению с физиологической нормой. Такие интоксикации особенно могут быть опасны при некоторых железодефицитных состояниях (например, беременность у женщин, язвенные заболевания, железодефицитная анемия), когда содержание гемоглобина может существенно отличаться от нормальных физиологических значений. “Запас прочности”, обеспечиваемый работой цикла оксида азота в физиологических условиях, может существенно снижаться при железодефицитных состояниях. При этом могут возникать патологические состояния, связанные с нарушением циклических регуляторных процессов.

В клетке, как известно, содержится

несколько тысяч белков, действие которых должно быть строго согласовано между собой во времени и во внутриклеточном пространстве. Одним из механизмов регуляции активности ферментов является образование из групп белков организованных систем. Связывание белков на мембранах повышает стабильность белков, и, как правило, увеличивает активность тех белков-ферментов, которые включены в мультиферментные комплексы. Изучая механизмы восстановления ионов NO_2^- в NO в крови мы обратили внимание, что в эритроцитах на фоне образования $\text{Hb} - \text{NO}$ комплексов происходит снижение содержания пигмента крови на 20-25% по сравнению с контролем. Кроме того, на фоне повышения содержания $\pm \text{c}^{\text{O}+\mu-}$ -аминоазота было отмечено снижение содержания альбумина и общего белка в сыворотке крови в пределах тех же 20-25% по сравнению с контролем. Объяснить результаты этих исследований нам помогли наши данные, свидетельствующие о том, что продукт превращения NO – диоксид азота (NO_2), может индуцировать на ненасыщенных жирных кислотах и некоторых аминокислотах (тирозине) образование парамагнитных центров. Само образование парамагнитных центров на ненасыщенных жирных кислотах и белках могло явиться одним из ключевых механизмов, лежащих в основе как повреждающего действия нитритов и продуктов их метаболизма – NO и NO_2 , так и компенсаторно-приспособительных механизмов, включающихся в ответ на действие окислительного стресса, связанного с действием указанных выше нитросоединений.

Используя метод электронной микроскопии нами было показано, что восстановление ионов NO_2^- в NO сопровождается не только окислением гемоглобина в метгемоглобин, но и перераспределением белков из растворимого в мембранно-связанное состояние. Анализ и обобщение данных литературы, а также результатов собственных исследований, позволили нам предложить объяснение наблюдаемым явлениям. Согласно нашим представ-

лениям механизм индукции такого перераспределения состоит в том, что свободно-радикальные соединения NO и NO_2 образуют парамагнитные центры на белках и липидах, которые служат центрами полимеризации белков, находящихся в цитоплазме с белками и липидами, находящимися в мембранах, за счет так называемого “белок-белкового” и “белок-липидного” комплексообразования [11, 12].

Мы полагаем, что этот механизм можно рассматривать как систему быстрого реагирования в ответ на действие экстремальных факторов. Наличие такой системы быстрого реагирования, по-видимому, позволяет резко менять уровень клеточного метаболизма за время, в течение которого не успевают включиться процессы биосинтеза белков. Действительно, связывание белков на плазматической мембране и на мембранах субклеточных структур, по сути дела, является их иммобилизацией. При такой иммобилизации значительно увеличивается стабильность белков и время их жизни. Кроме того, при иммобилизации белков на мембранах возрастает скорость ферментативных реакций, в том числе и тех, которые увеличивают синтез АТФ. А это, в свою очередь, может запускать механизмы компенсаторно-приспособительных изменений. Такие механизмы присущи не только системам, связанным с восстановлением метгемоглобина в эритроцитах. Они, как показали наши исследования, выполненные с соавторами [12, 15, 16], широко распространены, включаются в условиях окислительного стресса и, возможно, являются универсальными для всех клеток и организмов.

Полученные нами данные и развиваемые представления о цикле оксида азота как механизме компенсаторно-приспособительных реакций и стабилизации содержания оксида азота и продуктов его превращения в организме млекопитающих хорошо согласуются с исследованиями других авторов, проведенных в России, Беларуси, Украине, а также в странах Европейского Союза и США [3, 14, 17-26].

Литература

1. Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П., Никишкин Е.И. Конформационные изомеры комплексов гемоглобина с окисью азота, возникающие в крови при действии нитрита натрия // Изв. АН СССР. сер. биол. 1983. №2. С.240-250.
2. Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л. П. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами. // Физиология человека. 1990. Т. 20. №3. С.165-174.
3. Гурин А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе. // Успехи физиологических наук. 1997. Т.28, №1, С.53-60.
4. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. 2000. Т. 65. №4. С. 485-503.
5. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др. Компенсаторно-приспособительные механизмы при нитритной гипоксии у крыс. // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1993. № 11. С.506-508.
6. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Усп. биол. химии. 1995. Т.35. С.189-228.
7. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. 1999. Т.64. №5. С. 634-651.
8. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вест. РАМН. 2000. №4. С.35-41.
9. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т.67. №3. С. 353-376.
10. Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П. Кислород как ингибитор нитритредуктазной активности гемоглобина // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1983. №3. С.408-418.
11. Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П. Исследование парамагнитных центров, возникающих при взаимодействии двуокиси азота с олеиновой кислотой и тирозином // ДАН СССР. 1978. Т.241. №6. С. 1375-1377.
12. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1997. 156 с.
13. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., Охотин В.Е. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности: ретроспективный анализ идей принципов и концепций. М.: Едиториал УРСС. 2003. 96 с.
14. Степура И.И., Чайковская Н.А., Солодунов А.А., Артсукевич А.Н. Генерация оксида азота при окислении ферроформы гемоглобина нитритом // Биохимия. 1997. Т.62. №9. С. 1122-1129.
15. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. Оксид азота как модулятор контрастности основных элементов цитоскелета // Цитология. 2000. Т.42. №1. С.72-78.
16. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М. Возможное участие оксида азота в межнейронном взаимодействии // ДАН. 2001. Т.378. №3. С.417-420.
17. Arillo A., Mensi P., Pirozzi G. Nitrite binding to cytochrome P-450 from liver microsomes of trout (*Salmo gairdneri* Rich.) and effects on two microsomal enzymes. // Toxicol. Lett. 1984, Vol .21, №3, p.369-374.
18. Duthu G.S., Shertzer H.G. Effect of nitrite and sulfite on rabbit liver mixed-function oxidase. // Tex. J. Sci. 1977. Spec. Publ. № 3. P.71-80.
19. Kahl R., Wulff U., Netter K.J. Effect of nitrite on microsomal cytochrome P-450. Xenobiotica. 1978. Vol.8. №6. P. 359-364.

20. Marker E.K., Kulkarni A.P. Cytochrome P-450-mediated denitrification of 2-nitropropane in mouse liver microsomes. // J. Biochem. Toxicol. 1986. Vol.1.№3.P.71-83.
21. Schiffman F.J. Hematologic Pathophysiology. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven Publishers. 2001. 446 p.
22. Shertzer H.G., Duthu G.B. Nitrite binding to rabbit liver microsomes and effects on aminopyrine demethylation. // Biochem. Pharmacol. 1979. Vol.28. №6. P.873-879.
23. Shoun H., Suyama W., Yasui T. Soluble, nitrate/nitrite-inducible cytochrome P-450 of the fungus, *Fusarium oxysporum*. // FEBS Lett. 1989. Vol.244. №1. P.11-14.
24. Shoun H., Tanimoto T. Denitrification by the fungus *Fusarium oxysporum* and involvement of cytochrome P-450 in the respiratory nitrite reduction. // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. №17. P.11078-11082.
25. Show H., Tanimoto T. Denitrification by the fungus *Fusarium oxysporum* and involvement of cytochrome P-450 in the respiratory nitrite reduction. // J. Biol. Chem. 1991. Vol.266.N17. P.11078-11082.
26. Usuda K., Toritsuka N., Matsuo Y., Kim D.H., Shoun H. Denitrification by the fungus *Cylindrocarpon tonkinense*: anaerobic cell growth and two isozyme forms of cytochrome P-450nor. // Appl. Environ. Microbiol. 1995. Vol.61. №3. P.883-889.

Резюме

ЦИКЛ ОКСИДУ АЗОТУ ЯК МЕХАНІЗМ СТАБІЛІЗАЦІЇ ВМІСТУ NO І ПРОДУКТІВ ЙОГО ПЕРЕТВОРЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ

Реутов В.П., Сорокина Е.Г.,
Гоженко А.І., Косіцин Н.С., Гурін В.Н.

Аналізуючи дані літератури і результати власних досліджень, автори показують, що внесок гемоглобіну у відновлення нітриту в NO складає 60-70 %, міогло-

біну – близько 15%, мітохондрій – приблизно 12-13% і ендоплазматичного ретикулуму – близько 2-3%. Всі названі системи здатні в умовах дефіциту кисню відновлювати нітрит, що утворюється в ході NO-синтазних реакцій (ендогенний нітрит) або того, що поступає разом з водою, продуктами харчування і лікарськими препаратами (екзогенний нітрит). Доцільно при цьому відзначити, що концентрації NO, нітриту і нітратів в умовах фізіологічної норми знаходяться в крові і тканинах в межах відповідно 10^{-7} , 10^{-6} і 10^{-5} М.

Summary

CYCLE OF NITROGEN OXIDE AS THE STABILIZATION MECHANISM OF NO AND ITS TRANSFORMATION PRODUCTS MAINTENANCE IN THE MAMMAL ORGANISMS

Reutov V.P., Sorokina E.G.,
Gozhenko A.I., Kositsin N.S., Gurin V.N.

On the basis of the literature and results of own researches analysis it is shown, that the contribution of hemoglobin to restoration of nitrite in NO makes 60-70 %, mioglobin - about 15 %, mitochondria - approximately 12-13 % and endoplasmic reticulum - about 2-3 %. All named systems are capable in conditions of deficiency of oxygen to renew nitrite, which is formed in course NO-syntases reactions (endogenous nitrite) or acts with water, food stuffs and medical products (exogenous nitrite). Concentration NO, nitrite and nitrates in conditions of physiologic norm there are in blood and fabrics in borders 10^{-7} , 10^{-6} and 10^{-5} M, accordingly.

Впервые поступила в редакцию 14.12.2007 г.
Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта (протокол № 1 от 18.01.2008 г.).