

УДК 616.36-099:615.9.34-092.9

©О. М. Олещук¹, О. О. Шевчук¹, В. В. Ніколаєва²ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”¹ДП “Державний експертний центр МОЗ України”²**ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ПЕЧІНЦІ**

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ У ПЕЧІНЦІ – Вивчали вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на процеси детоксикації у печінці здорових тварин, а також за умов гострого токсичного гепатиту та внутрішньопечінкового холестаза. Встановлено, що попередники синтезу оксиду азоту не змінюють, а блокатори пригнічують N-деметилазу і р-гідроксилазу активність мікросом печінки. При гострому токсичному гепатиті введення L-аргініну та L-аргініну-L-глутамату, на відміну від блокаторів синтезу оксиду азоту, частково відновлює активність CYP3A та CYP2E1. Як попередники синтезу оксиду азоту – L-аргінін та L-аргініну-L-глутамат, так і селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин сприяють активації вказаних ізоформ цитохрому P-450, а повне блокування синтезу NO L-NAME не усуває зниження активності ферментів мікросомального окиснення, яке виникало за умов внутрішньопечінкового холестаза.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ПЕЧЕНИ – Изучали влияние модуляторов синтеза оксида азота на процессы детоксикации в печени здоровых животных, а также в условиях острого токсического гепатита и внутрипеченочного холестаза. Установлено, что предшественники синтеза оксида азота не меняют, а блокаторы подавляют N-деметилазную и р-гидроксилазную активность микросом печени. При остром токсическом гепатите введение L-аргинина и L-аргинина-L-глутамата, в отличие от блокаторов синтеза оксида азота, частично восстанавливает активность CYP3A и CYP2E1. Как предшественники синтеза оксида азота – L-аргинин и L-аргинина-L-глутамат, так и селективный ингибитор iNOS – амингуанидин способствуют активации CYP3A и CYP2E1 в печени, а полное блокирование синтеза NO L-NAME не устраняет снижения активности ферментов микросомального окисления, которое возникло в условиях внутрипеченочного холестаза.

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE MODULATORS ON THE DETOXIFICATION PROCESS IN THE LIVER – We studied the effects of modulators of nitric oxide synthesis on detoxification processes in the liver of healthy animals and on models of acute toxic hepatitis and intrahepatic cholestasis. It was found that precursors of nitric oxide synthesis have no influence on N-demethylation and p-hydroxylation activity of liver microsomes, and NO-blockers inhibit them. In case of acute toxic hepatitis L-arginine and L-arginine-L-glutamate applying partially restored the activity of CYP3A and CYP2E1 in contrast to the blockers of nitric oxide synthesis. Precursors of nitric oxide synthesis L-arginine and L-arginine-L-glutamate and selective iNOS inhibitor – aminoguanidine promoted activation of CYP3A and CYP2E1 in the liver. Complete blocking of the NO synthesis by L-NAME did not aggravate the low enzyme activity of microsomal oxidation, which evolved in case of intrahepatic cholestasis.

Ключові слова: гепатит, холестаз, цитохром P-450, L-аргінін, L-NAME, аміногуанідин.

Ключевые слова: гепатит, холестаз, цитохром P-450, L-аргинин, L-NAME, амингуанидин.

Key words: hepatitis, cholestasis, cytochrome P-450, L-arginine, L-NAME, aminoguanidine.

ВСТУП Відомо, що мікросомальна монооксигеназна система (МОС) гепатоцитів забезпечує першу фазу знешкодження у потужній системі детоксикації ксе-

нобіотиків та захищає організм від шкідливого впливу молекул екзо- й ендогенного походження, відіграє певну роль у перебізі метаболічних і синтезувальних процесів у печінці, є вагомим фактором у забезпеченні гомеостазу організму. Цитохром P-450 (цхP-450) є найважливішим компонентом МОС та відповідає за активацію молекулярного кисню і зв'язування субстрату [1]. Беззаперечно, гострі та хронічні захворювання печінки супроводжуються порушенням процесів детоксикації. Встановлено, що гострий реактивний гепатит супроводжується підвищенням активності ензимів МОС, а при хронічному ураженні печінки вірусного генезу відмічено пригнічення цхP-450-залежного гідроксилювання ксенобіотиків [2].

На сьогодні вже достовірно встановлено, що оксид азоту (NO) – важливий біологічний медіатор, який бере участь у цілому ряді фізіологічних та патофізіологічних процесів, у тому числі й у функціонуванні МОС. Детальне вивчення ролі NO in vitro в цитокінозалежній модуляції цхP-450 провели М. Т. Carlson, R. E. Billings [3]. Вони встановили, що кількість цхP-450 в культурі гепатоцитів, оброблених комбінацією цитокінів, яка складалась з фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерферону- γ (ІФН- γ) TNF- α , IL-1 β і IFN- γ , знижувалась на 69%. ФНП- α та ІЛ-1 β TNF- α , IL-1 β викликали індукцію синтезу NO, після чого зменшувався рівень білків CYPB1/2 та CYP3A2 (під впливом ФНП- α TNF- α) і CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C11 та CYP3A2 (під впливом ІЛ-1 β IL-1 β). О. Хаченко, 1998 [4], було доведено, що NO здатний пригнічувати експресію цхP-450 in vivo, що може бути основним механізмом зниження кількості цього ферменту при запаленні. Інгібуючу здатність NO, на думку науковця, можна пояснити його властивістю відновлювати феррі-форму ферменту цхP-450 до неактивної ферро-форми, конкуруючи з ендогенними (наприклад O₂) або екзогенними лігандами за зв'язування із залізом, та здатністю радикала оксиду азоту виступати пасткою для інших вільних радикалів. Разом з тим, застосування блокаторів синтезу NO не попереджувало зниження активності CYP2C11 [5]. Однак беззаперечним є факт, що система оксиду азоту та МОС взаємопов'язані: надмірний або недостатній синтез NO при ураженні печінки може викликати дисрегуляцію цхP-450-залежного метаболізму. Проте остаточно роль системи NO у функціонуванні МОС у нормі та за умов ураження печінки залишається нез'ясованою. Метою даного дослідження було вивчення впливу модуляторів системи оксиду азоту на процеси детоксикації у печінці здорових тварин при гострому токсичному гепатиті та внутрішньопечінковому холестазі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 102 білих нелінійних щурах-самцях масою 140–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію університету. Як попередники синтезу NO засто-

совували амінокислоту L-аргінін ("Sigma", США) та фармакопейний 4 % розчин L-аргініну-L-глутамату, L-A-L-Г (глутаргін, фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків). Для блокування синтезу NO використовували N-нітро-L-аргінін метиловий ефір, L-NAME ("Oldrich. Chem. Co.", Англія), який є потужним інгібітором усіх ізоформ NO-синтази (NOS), та селективний інгібітор індукцибельної NOS (iNOS) – аміногуанідин (ТОВ "Хімлабораторреактив", Київ). L-аргінін вводили в дозі 25 мг/кг маси тварини у вигляді 2,5 % водного розчину [6], L-A-L-Г – 45 мг/кг маси тварини в еквімолярній дозі у перерахунку на L-аргінін [7], L-NAME [6] та аміногуанідин [8] – по 10 мг/кг маси щура у вигляді 1 % водного розчину. З метою вивчення впливу модуляторів синтезу NO на процеси детоксикації у здорових тварин досліджували речовини вводили щоденно інтраперитонеально один раз на добу протягом 7 днів. Тварини контрольної групи отримували ідентичний об'єм ізотонічного розчину. Гострий токсичний гепатит моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням тетрахлорметану з розрахунку 2 г/кг маси тіла 50 % олійного розчину на оливковій олії [9, 10]. Тварини контрольної групи отримували ідентичний об'єм оливкової олії. Дослідження проводили на 3 і 7 доби. Холестатичне ураження печінки моделювали внутрішньошлунковим введенням α -нафтилізотіоціанату (АНІТ) одноразово в дозі 0,1 г/кг [11]. Кориговальні чинники речовини вводили щоденно інтраперитонеально один раз на добу. Дослідження проводили на 3 і 7 доби експерименту при моделюванні гепатиту та на 3 і 5 доби при холестазі, що відповідає періодам розпаду патофізіологічного процесу та початку регенерації [10, 12].

Функціональну активність мікосом оцінювали за швидкістю N-деметилування амідопіріну і р-гідроксилювання аніліну [13], для чого мікосомальну фракцію печінки виділяли шляхом диференційного центрифугування за присутності кальцію хлориду [14]. Відомо, що реакція N-деметилування диметиланіліну здійснюється з участю цитохрому СYP3A [15], а р-гідроксилювання аніліну – СYP2E1 [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Попереднє введення протягом 7 днів попередників синтезу NO, L-аргініну та L-A-L-Г, вірогідно не змінювало досліджуваних показників МОС (табл. 1), що узгоджується з даними інших авторів [17].

За умов введення неселективного блокатора NO – L-NAME спостерігалось погіршення детоксикаційної

функції печінки, про що свідчить зниження N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікосом печінки на 32,4 і 41,6 % відповідно, та може бути наслідком підвищення вмісту токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів [18]. Повторне застосування селективного інгібітора iNOS також призводило до зниження N-деметилазної і р-гідроксилазної активності ферментів МОС, однак меншою мірою, порівняно з L-NAME, – усього на 14,1 та 15,6 % відповідно. У даному випадку зниження швидкості процесів детоксикації можна пов'язати із селективністю блокування iNOS, а ендогенний оксид азоту, який утворюється і має високий афінитет до залізовмісної групи цхP-450, може зумовлювати активацію даного ензиму [19].

За результатами наших досліджень, при гострому токсичному гепатиті спостерігалось зниження N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікосом печінки відносно інтактних тварин на 31,5 і 25,4 % та на 28,1 і 23,5 % відповідно на 3 день експерименту (табл. 2). Відомо, що при взаємодії CCl_4 з цхP-450 утворюються радикали CL^{\cdot} і CCL_3^{\cdot} , які здатні як прямо взаємодіяти з макромолекулами, модифікуючи їх, так і відігравати роль ініціаторів процесів перекисного окиснення ненасичених жирних кислот у мембранах [2]. Дуже чутливі до таких патологічних чинників водневі атоми метиленових містків переважно арахідонової і докозогексаєнової кислот. Надмірне утворення перекисів ліпідів у мембранах ендоплазматичного ретикула під впливом трихлорметильного радикала CCL_3^{\cdot} є експериментально доведеним фактом і лежить в основі прооксидантної дії чотирихлористого вуглецю [1].

За умов введення L-аргініну на 3 день експерименту ми спостерігали зростання N-деметилазної активності мікосом печінки на 27,1 %, а рівень р-гідроксилазної активності не змінювався відносно тварин із модельованим тетрахлорметановим гепатитом. Під впливом L-A-L-Г спостерігалось підвищення активності обох ізоформ цхP-450 зі зростанням N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікосом печінки на 22,3 і 21,0 % відповідно. На 7 день дослідження при введенні L-аргініну і L-A-L-Г процеси деметилування активізувалися на 24,0 та 17,3 %, а гідроксилювання – на 10,0 та 22,9 % (табл. 2). Більш активний вплив L-A-L-Г у цей термін дослідження на СYP2E1 зумовлений, на нашу думку, наявністю в складі даного препарату залишку глутамінової кислоти, яка здатна покращувати процеси детоксикації в печінці за рахунок

Таблиця 1. N-деметилазна та р-гідроксилазна активність мікосом печінки за умов введення модуляторів синтезу NO здоровим тваринам ($M \pm m$, $n=6$)

| Група тварин | Показник | |
|---------------|---|---|
| | N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв) | р-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв) |
| Контроль | 8,25±0,23 | 0,77±0,02 |
| L-аргінін | 8,69±0,16 $p > 0,05$ | 0,76±0,02 $p > 0,05$ |
| L-A-L-Г | 8,47±0,18 $p > 0,05$ | 0,79±0,01 $p > 0,05$ |
| L-NAME | 5,57±0,27 $p < 0,001$ | 0,45±0,03 $p < 0,001$ |
| Аміногуанідин | 7,09±0,21 $p < 0,05$ | 0,65±0,04 $p < 0,05$ |

Примітка. p – достовірність відносно контролю.

Таблиця 2. N-деметилазна та p-гідроксилазна активність мікросом печінки при гострому токсичному гепатиті ($M \pm m$, $n=6$)

| Група тварин | 3 день | | 7 день | |
|----------------------------------|--|--|--|--|
| | N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв) | p-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв) | N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв) | p-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв) |
| Контроль | 8,16±0,18 | 0,75±0,02 | 8,25±0,12 | 0,74±0,02 |
| CCl ₄ | 5,59±0,33 p<0,005 | 0,56±0,02 p<0,001 | 5,93±0,24 p<0,001 | 0,57±0,02 p<0,001 |
| CCl ₄ + L-аргінін | 7,10±0,18 p<0,01 p ₁ <0,01 | 0,61±0,02 p<0,01 p ₁ >0,05 | 7,35±0,21 p<0,05 p ₁ <0,01 | 0,62±0,02 p<0,01 p ₁ <0,05 |
| CCl ₄ + L-A-L-Г | 5,41±0,32 p<0,005 p ₁ >0,05 | 0,50±0,02 p<0,001 p ₁ >0,05 | 6,95±0,21 p<0,01 p ₁ <0,05 | 0,70±0,02 p>0,05 p ₁ <0,01 |
| CCl ₄ + L-NAME | 5,75±0,29 p<0,005 p ₁ >0,05 | 0,64±0,02 p<0,01 p ₁ >0,05 | 4,95±0,15 p<0,001 p ₁ <0,05 | 0,47±0,01 p<0,001 p ₁ <0,01 |
| CCl ₄ + аміногуанідин | 6,84±0,18 p<0,01 p ₁ <0,05 | 0,68±0,02 p>0,05 p ₁ <0,05 | 5,62±0,25 p<0,005 p ₁ >0,05 | 0,59±0,02 p<0,01 p ₁ >0,05 |

Примітки. У цій та наступній таблицях достовірність відносно:

1. p – контролю.
2. p₁ – групи тварин, які отримували CCl₄.

безпосередньої участі в знешкодженні аміаку в орнітиновому циклі [20].

Показники активності мікросом печінки під впливом блокаторів синтезу NO L-NAME та аміногуанідину в 1-й термін дослідження достовірно не змінювались, а у 2-й за умов введення L-NAME зазнавали подальшого зниження активності CYP3A та CYP2E1 на 16,5 і 17,8 % відносно ураження та на 40,0 і 37,2 % відносно контрольної групи тварин (табл. 2), що вказує на значне порушення процесів детоксикації в печінці на фоні блокування синтезу NO при гострому токсичному ураженні печінки.

Результати проведених нами досліджень показали, що при внутрішньопечінковому холестази, викли-

каному введенням АНІТ, детоксикаційна функція печінки погіршується, про що свідчить зниження, порівняно з показниками контрольної групи тварин, швидкості процесів N-деметилування та p-гідроксилювання на 18,2 і 21,7 % та 16,5 і 16,4 % на 3 та 5 дні досліду відповідно (табл. 3).

На фоні введення всіх досліджуваних препаратів на 3 день експерименту N-деметилазна активність вірогідно не змінювалася, а p-гідроксилазна – зростала за умов введення L-аргініну, L-A-L-Г та аміногуанідину на 8,3, 18,1 і 13,9 % відповідно.

На 5 день експерименту активність CYP3A та CYP2E1 за умов введення зазначених вище коригувальних чинників підвищувалася на 10,5, 11,2, 8,55 %

Таблиця 3. N-деметилазна та p-гідроксилазна активність мікросом печінки за умов введення модуляторів синтезу оксиду азоту при холестази ($M \pm m$, $n=6$)

| Група тварин | 3 день | | 5 день | |
|----------------------|--|--|--|---|
| | N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв) | p-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв) | N-деметилазна активність, ммоль/(кг·хв) | p-гідроксилазна активність, ммоль/(кг·хв) |
| Контроль | 8,07±0,23 | 0,75±0,02 | 8,11±0,22 | 0,74±0,02 |
| АНІТ | 6,60±0,14 p<0,001 | 0,58±0,01 p<0,001 | 6,77±0,14 p<0,01 | 0,62±0,03 p<0,01 |
| АНІТ + L-аргінін | 7,13±0,29 p<0,05 p ₁ >0,05 | 0,63±0,01 p<0,01 p ₁ <0,05 | 7,49±0,29 p>0,05 p ₁ >0,05 | 0,69±0,01 p<0,05 p ₁ <0,05 |
| АНІТ + L-A-L-Г | 7,13±0,18 p<0,05 p ₁ >0,05 | 0,69±0,03 p>0,05 p ₁ <0,05 | 7,53±0,19 p<0,05 p ₁ <0,05 | 0,70±0,02 p>0,05 p ₁ <0,05 |
| АНІТ + L-NAME | 6,06±0,23 p<0,001 p ₁ >0,05 | 0,56±0,02 p<0,001 p ₁ >0,05 | 6,11±0,22 p<0,001 p ₁ <0,05 | 0,58±0,03 p<0,01 p ₁ >0,05 |
| АНІТ + аміногуанідин | 6,95±0,13 p<0,01 p ₁ >0,05 | 0,66±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05 | 7,35±0,13 p<0,05 p ₁ <0,05 | 0,69±0,01 p<0,05 p ₁ <0,05 |

та 11,1, 12,4 і 10,5 % відповідно порівняно з ураженням. Застосування L-NAME на 5 день експерименту призводило до деякого зменшення швидкості процесів деметилювання – на 9,9 % (табл. 3).

Таким чином, при внутрішньопечінковому холестази, викликаному введенням АНІТ, як попередники, так і селективний інгібітор iNOS сприяли активації CYP3A та CYP2E1 у печінці, а повне блокування синтезу NO не усувало зниження їх активності.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших дослідників, які вказують на те, що пригнічення активності цхР-450, а саме ізоформ 3А та 2Е1, може бути незалежним від синтезу NO, а застосування аміногуанідину може частково відновлювати активність ферментів [21]. На нашу думку, активність цхР-450 може змінюватись двома шляхами, як NO-залежним [4], так і NO-незалежним [21]. Причому в першому випадку оксид азоту, залежно від концентрації та походження (синтезований під впливом ендотеліальної eNOS чи індукційної iNOS), може призводити як до індукції, так і до інгібіції залізовмісних ферментів, у тому числі й цхР-450.

ВИСНОВКИ 1. L-аргінін та L-аргінину-L-глутамат при їх повторному введенні здоровим тваринам не змінюють, а блокатори синтезу NO, L-NAME й аміногуанідин, знижують активність CYP3A та CYP2E1.

2. За умов гострого токсичного гепатиту введення попередників синтезу оксиду азоту (L-аргінину та L-аргінину-L-глутамату), на відміну від його блокаторів (L-NAME й аміногуанідину), частково відновлює активність ізоформ 3А і 2Е1 цитохрому Р-450.

3. При експериментальному внутрішньопечінковому холестази як попередники, так і селективний інгібітор iNOS аміногуанідин сприяли активації CYP3A та CYP2E1 в печінці, а повне блокування синтезу NO L-NAME не усувало зниження активності N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікросом печінки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова, А. Г. Горохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56). – С. 170–180.
2. Матюшин Б. Н. Особенности цитохром Р-450 зависимо-го гидроксирования в ткани печени больных с гепатобилиарной патологией / Б. Н. Матюшин, А. С. Логинов, В. Д. Ткачев // Клини. лаб. диагностика. – 1994. – № 1. – С. 25–27.
3. Carlson T. J. Role of nitric oxide in the cytokine-mediated regulation of cytochrome P-450 / T. J. Carlson, R. E. Billings // Mol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 49. – P. 796–801.
4. Хащенко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома Р-450 в печени / О. Хащенко // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 984–991.
5. Cribb A. E. Dissociation of xanthine oxidase induction and cytochrome P450 depression during interferon induction in the rat / A. E. Cribb, K. W. Renton // Biochem. Pharmacol. – 1993. – Vol. 46. – P. 2114–2117.

6. Посохова К. А. Вплив L-аргінину та N-нітро-L-аргінину на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за умов гострої циркуляторно-гемічної гіпоксії / К. А. Посохова, В. В. Буковська // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 185–190.

7. Экспериментальное исследование гипоаммониемической активности L-аргинина L-глутамата при подострой интоксикации аммония хлоридом / Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка, О. Н. Гомон [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 4. – С. 17–22.

8. Beneficial effects of inducible nitric oxide synthase inhibitor on reperfusion injury in pig liver / M. Isobe, T. Katsuramaki, K. Hirata [et al.] // Transplantation. – 1999. – Vol. 68, № 6. – P. 803–813.

9. Janakat S. Optimization of the dose and route of injection, and characterisation of the time course of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the rat / S. Janakat, H. Al-Merie // J. of Pharmacol. and Toxicol. Methods. – 2002. – Vol. 48, N1. – P. 41–44.

10. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.

11. Одынец А. Г. Методологические аспекты скрининга гепатопротекторов с использованием моделей поражения печени четыреххлористым углеродом, Д-галактозамином и α-нафтилизотиоцианатом / А. Г. Одынец, Д. А. Берзиня, А. Н. Коужухов // Успехи гепатологии. – В. 14. – Рига, 1988. – С. 255–237.

12. Plaa G. L. Functional Aspects of the Cholestatic Response Induced by a-Naphthylisothiocyanate in Mice and Rats / G. L. Plaa // Agents action. – 1969. – N1. – P. 22–27.

13. Карузина И. И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем / И. И. Карузина, А. И. Арчаков // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 49–62.

14. Shenkman J. B. Preparation of microsomes with calcium / J. B. Shenkman, D. L. Cinti // Methods Enzymol. – 1978. – Vol. 52 – P. 83–89.

15. Герич О. Х. Окиснювальні та кон'югаційні реакції біотрансформації ксенобіотиків за умов метаболічних порушень: індукованих цукровим діабетом та високожировою дієтою: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. Х. Герич. – К., 2009. – 20 с.

16. Пентюк О. О. Цитохром Р-450E1. Поліморфізм, фізіологічні функції, роль у патології / О. О. Пентюк, С. О. Качула, О. Х. Герич // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 16–28.

17. Hodson P. D. The role of nitric oxide generation in interferon-evoked cytochrome P450 down-regulation / P. D. Hodson, K. W. Renton // Int. J. Immunopharm. – 1995. – Vol. 17. – P. 995–1000.

18. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова, А. Г. Горохов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56). – С. 170–180.

19. Alderton W. K. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357. – P. 393–615.

20. Гребеник Л. І. Курс лекцій з біохімії. Розділ "Біохімія печінки" / Л. І. Гребеник, І. Ю. Висоцький. – Суми, 2011. – 70 с.

21. Sewer M. B. Down-regulation of the expression of three major rat liver cytochrome P450s by endotoxin *in vivo* occurs independently of nitric oxide production // M. B. Sewer, E. T. Morgan / The Journal of Pharmacol. and Exp. Therap. – 1998. – Vol. 278, №1. – P. 352–358.

Отримано 27.07.12