УДК 577.1:616.12-008.9

## МЕТАБОЛИЗМ МИТОХОНДРИЙ КЛЕТОК СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У КРЫС

### Медведев Д.В., Звягина В.И.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, e-mail: meddmit@mail.ru

Гипергомоцистеинемия является доказанным фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом патологическом состоянии важное значение в повреждении клеток организма имеет дисфункция митохондрий. Настоящее исследование посвящено изучению влияния гипергомоцистеинемии у крыс на метаболизм митохондрий клеток сердца. Показано, что гипергомоцистеинемия, вызванная трёхнедельным введением метионина, сопровождается изменениями биохимических показателей митохондрий кардиомиоцитов, проявляющимися в развитии оксидативного стресса с усилением окислительного карбонилирования белков и снижении концентрации метаболитов NO. Оксидативный стресс в значительной мере компенсируется за счёт активации системы антиоксидантной защиты (в т.ч. посредством супероксиддисмутазы), о чём свидетельствует незначительное снижение активности митохондриальных оксидоредуктаз и несущественное нарастание уровня лактата, отсутствие увеличения доли поздних маркеров окислительного повреждения белков при истощении резервно-адаптационного потенциала.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, оксид азота, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция

# METABOLISM OF CARDIAC CELLS MITOCHONDRIA IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA

### Medvedev D.V., Zvyagina V.I.

Medical University «Ryazan State Medical University Academician I.P. Pavlova» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, e-mail: meddmit@mail.ru

Hyperhomocysteinemia is a proven risk factor for the cardiovascular system diseases. In these pathological conditions mitochondrial dysfunction has an important role in cells damage. The present study investigates the effect of hyperhomocysteinemia in rats on the metabolism of cardiac cells mitochondria. It is shown that hyperhomocysteinemia caused by the introduction methionine for three week, is accompanied by changes in biochemical parameters of mitochondria of cardiomyocytes, manifested in the development of oxidative stress with increasing oxidative carbonylation of proteins and reducing the concentration of NO metabolites. Oxidative stress is compensated by activation of the antioxidant defense system (in particular by superoxide dismutase), as evidenced by a slight decrease in the activity of mitochondrial oxidoreductase and insignificant increase in lactate levels, no increase in the proportion of late markers of oxidative damage to proteins in the depletion of reserve-adaptive capacity.

Keywords: hyperhomocysteinemia, nitric oxide, oxidative stress, mithochondrial dysfunction

Клинические и эпидемиологические исследования последних двух десятилетий показали, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови является мощным независимым фактором риска для атеросклероза в общей популяции [13]. Гипергомоцистеинемия повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца (в т.ч. инфаркта миокарда), церебрального ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, тромбоза артерий и вен [4], хронической сердечной недостаточности [11] и ухудшает прогноз при этих патологиях.

Одним из органов, наиболее чувствительных к повышенным концентрациям гомоцистеина, является сердце. При этом большинство исследований, посвященных выяснению роли гомоцистеина в патогенезе ССЗ, ограничивается лишь изучением повреждающего действия этой аминокислоты на сосудистую стенку и выявлением

взаимосвязи между развитием ССЗ и уровнем гомоцистеина в плазме крови. В то же время гомоцистеин образуется из метионина практически во всех типах клеток, а не только в эндотелии сосудов. Концентрация гомоцистеина в плазме крови является лишь отражением его метаболизма в тканях. Так как механизмы повреждающего действия гомоцистеина неспецифичны, разрушение дисульфидных связей в белках, нарушение реакций трансметилирования, усиление перекисного окисления белков и липидов [10], - следует учитывать прямое повреждающее действие этой аминокислоты на клетки тканей, в которых она образуется, и, в том числе, на кардиомиониты

Важным фактором, оказывающим негативное воздействие на клетки при гипергомоцистеинемии, является митохондриальная дисфункция. Её развитие связывают с увеличением продукции активных форм кислорода и снижением доступности ок-

сида азота (NO) под действием гомоцистеина [14]. Значение NO как регулятора функции митохондрий активно изучается. Следует отметить, что в митохондриях кардиомиоцитов доказано наличие NO-синтаз (NOS). Из-за сходства аминокислотного состава многие исследователи относят их соответственно к NOS-1 (нейрональной) и NOS-2 (индуцибельной) [9].

Известно, что NO способен ингибировать цитохром-с-оксидазу и аконитатгидратазу [12]. Изменение синтеза NO является механизмом адаптации митохондрий кардиомиоцитов к гипоксии в условиях ишемии миокарда. Кроме того, эффекты NO могут реализовываться путём воздействия на гемсодержащие белки и тиолы. Также NO способен в зависимости от условий проявлять как про- [9], так и антиоксидантные свойства [15].

По всей видимости, снижение доступности оксида азота является важным звеном в патогенезе дисфункции митохондрий при гипергомоцистеинемии. В то же время, механизм действия гомоцистеина на метаболизм оксида азота остаётся неизвестным.

Цель исследования: изучить взаимосвязь функционирования оксидоредуктаз митохондрий клеток сердца, процесса окислительного карбонилирования белков и уровня метаболитов NO в них при экспериментальной гипергомоцистеинемии.

#### Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили 12 крыс-самцов линии Wistar. Работа с животными осуществлялась в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Крысы были разделены на 2 группы по 6 животных. Первая группа использовалась для моделирования гипергомоцистеинемии. С этой целью применяли метод, предложенный С.Г. Емельяновым с соавторами в нашей модификации [5]: внутрижелудочное введение в течение 21 дня 25%-й суспензии метионина в дозе 3 г/кг с добавлением 1% метионина в питьевую воду. Вторая группа служила контрольной. Этим крысам вводилась суспензионная основа, не содержащая метионин (состав по массе: 10% твина-80, 1% крахмала, 89% воды). Умерщвление животных осуществлялось под эфирным наркозом путём вскрытия брюшной полости и пересечения брюшной аорты. При этом отбиралась кровь и сердце. Все дальнейшие манипуляции по извлечению митохондрий проводили при температуре не выше 4°C. Среда выделения для сердца имела следующий состав: 0,25 М сахарозы, 0,001 М ЭДТА и 0,05 М трис-буфер [7]. От сердца отделяли левый желудочек, который затем гомогенизировали на гомогенизаторе «Potter S» в среде выделения. Митохондрии получали методом дифференциального центрифугирования [7]. Осадок, содержащий митохондрии, ресуспендировали в среде выделения. Для анализа использовались суспензия митохондрий, цитоплазматическая фракция и сыворотка крови.

В сыворотке крови определяли концентрацию гомоцистеина набором для иммуноферментного анализа производства «Axis Shield» и концентрацию метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) методом в модификации В.А. Метельской по реакции диазотирования и азосочетания [6].

В цитоплазматической фракции определяли содержание лактата с помощью набора производства Ольвекс-диагностикум спектрофотометрически лактатоксидазным методом.

В суспензии митохондрий спектрофотометрически измеряли: общий белок методом Лоури набором производства «Экосервис»; концентрацию метаболитов оксида азота (также как и в сыворотке), активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по реакции восстановления гексацианоферрата (III) калия [7]; активность Н+-АТФ-азы, измеряя содержание неорганического фосфата методом Боданского после остановки реакции гидролиза АТФ [1]; активность супероксиддисмутазы (СОД) по торможению реакции аутоокисления кверцетина [3]; активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и α-гидроксибутиратдег идрогеназы (α-ГБДГ) с помощью наборов производства DiaSys. Окислительную модификацию белков (ОМБ) оценивали по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой [2], который основан на реакции взаимодействия карбонильных групп и иминогрупп окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, обладающих специфическим спектром поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра. Затем проводили расчет доли ранних и поздних маркеров окислительной деструкции белков, а также анализ резервно-адаптационного потенциала [8].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ MS Excel и Statplus 2009 Portable. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение отличалось от нормального, для проверки достоверности отличий значений в контрольной и опытной группах использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Отличия считали статистически значимыми при р < 0,05.

# Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования приведены в табл. 1—4 и на рис. 1—3.

Из табл. 1 видно, что введение метионина в дозе 3 г/кг в течение 3 недель с добавлением его в питьевую воду вызывает у крыс развитие тяжёлой гипергомоцистечнемии — уровень гомоцистечна в сыворотке крови животных увеличивается более чем в 50 раз. Это сопровождается заметным снижением сывороточного уровня метаболитов оксида азота.

Таблица 1 Биохимические показатели сыворотки крови крыс. Результаты представлены в форме: медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]

| Показатель                            | Контроль             | Гипергомоцистеинемия                 | p     |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------|
| Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л   | 5,8 [5,6; 5,8]       | 291,65 [277,38; 334,43]<br>↑в 50 раз | 0,025 |
| Концентрация метаболитов NO, мкмоль/л | 54,74 [47,41; 57,67] | 40,08 [37,63; 43,11]<br>126,8%       | 0,025 |

Таблица 2 Содержание лактата в неседиментированной (цитоплазматической) фракции клеток сердца. Результаты представлены в форме: медиана [1-ый квартиль; 3-ий квартиль]

| Показатель                          | Контроль          | Гипергомоцистеинемия       | p      |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|--------|
| Концентрация лактата, ммоль/г белка | 0,93 [0,64; 1,33] | 1,02 [0,84; 1,18]<br>↑9,7% | 0,7728 |

Таблица 3 Биохимические показатели митохондрий сердца крыс. Результаты представлены в форме: медиана [1-ый квартиль; 3-ий квартиль]

| Показатель   | Контроль                | Гипергомоцистеинемия                         | р      |
|--|-------------------------|--|--------|
| Общий белок митохондриальной фракции, мг/мл              | 7,44 [6,41; 8,86]       | 8,27 [6,54; 10,25]<br>↑11,1%                 | 0,7488 |
| Концентрация метаболитов NO, мкмоль/г белка              | 59,6 [56,32; 66,89]     | 49,1 [34,47; 55,44]<br>\$\right\tag{17,62}\% | 0,0374 |
| Активность СОД, УЕ/мг белка                              | 0,40 [0,28; 0,43]       | 1,44 [0,65; 4,47]<br>↑в 3,6 раза             | 0,025  |
| Активность СДГ, нмоль сукцината/<br>мг белка в минуту    | 276,12 [251,91; 282,25] | 168,61 [81,77; 289,90]<br>\$\daggeq 38,9\%   | 0,4233 |
| Активность $H^+$ -АТФ-азы, мкмоль фосфата/мг белка в час | 13,15 [11,52; 14,26]    | 12,36 [10,28; 13,61]<br>\$\display6\%\$      | 0,631  |
| Активность α-ГБДГ, ЕД/г белка                            | 220,99 [202,25; 241,87] | 136,74 [130,28; 169,95]<br>\$\daggeq 38,1\%  | 0,1093 |
| Активность ЛДГ, ЕД/г белка                               | 221,22 [186,91; 261,48] | 379,45 [318,11; 410,37]<br>↑71,5%            | 0,0163 |

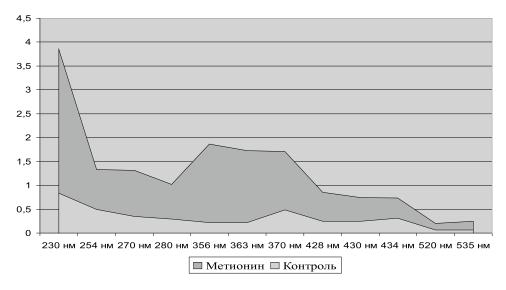


Рис. 1. Содержание карбонилированных производных белков в митохондриях клеток сердца крыс, у.е./г белка

#### Таблица 4

Содержание карбонилированных производных белков в митохондриях клеток сердца крыс, у.е./г белка. АДН $\Phi\Gamma$  – альдегиддинитрофенилгидразоны, КДН $\Phi\Gamma$  – кетондинитрофенилгидразоны, S – площадь под кривой (рис. 1), uv – в ультрафиолетовой области спектра, vs – в видимой области спектра

|          | S АДНФГ uv  | S КДНФГ uv  | SAДНФΓ vs  | S КДНФГ vs  | S OME     |
|----------|-------------|-------------|------------|-------------|-----------|
| Контроль | 472,236511  | 236,836497  | 142,42719  | 20,9230948  | 872,4233  |
| Метионин | 2170,23936* | 864,653047* | 484,97579* | 63,1757238* | 3583,044* |

Метионин

 $\Pi$  р и м е ч а н и е . \*p < 0,05.

Контроль

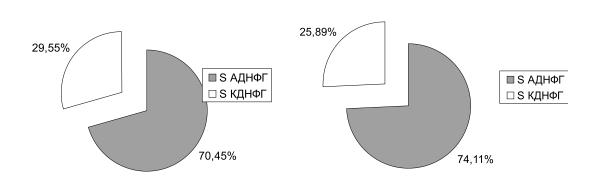


Рис. 2. Соотношение ранних (АДНФГ) и поздних (КДНФГ) маркеров окислительной деструкции белков в митохондриях кардиомиоцитов крыс

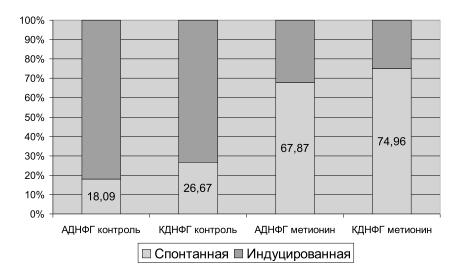


Рис. 3. Резервно-адаптационный потенциал белков митохондрий кардиомиоцитов крыс (процент показателей спонтанной ОМБ относительно металл-индуцированной, значения металл-индуцированной ОМБ приняты за 100%)

Введение метионина приводит к заметному повышению активности СОД (табл. 3) и нарастанию содержания карбонилированных производных белков в митохондриях клеток сердца (рис. 1, табл. 4). При этом наблюдается статистически значимое нарастание как альдегиддинитрофенилги-

дразонов (АДНФГ), являющихся ранними маркерами окислительного повреждения белков, так и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) – поздних маркеров ОМБ [8]. Соотношение АДНФГ и КДНФГ существенно не изменяется (рис. 2). В группе с гипергомоцистеинемией наблюдается уве-

личение отношения продуктов спонтанного окисления к индуцированному с помощью реакции Фентона (рис. 3). Это указывает на снижение в экспериментальной группе резервно-адаптационного потенциала митохондрий кардиомиоцитов относительно контроля [8].

У группы животных, получавших метионин, в митохондриях клеток сердца наблюдается хоть и статистически недостоверное, но всё же падение активности митохондриальных ферментов, участвующих в аэробном окислении и окислительном фосфорилировании — СДГ,  $H^+$  АТФ-азы,  $\alpha$ -ГБДГ (отражает суммарную активность ЛДГ и ЛДГ , так как только эти 2 изофермента ЛДГ способны превращать  $\alpha$ -гидроксибутират) (табл. 3). Причиной этого может являться повреждение белков в результате оксидативного стресса, на что указывают данные оценки ОМБ.

По всей видимости, в условиях гипергомоцистеинемии для кардиомиоцитов возрастает значение анаэробного гликолиза как источника АТФ. На это указывает нарастание уровня лактата в гиалоплазме (табл. 2) и увеличение суммарной активности ЛДГ на фоне снижения активности ЛДГ и ЛДГ (табл. 3), так как остальные изоферменты ЛДГ обладают большим сродством к лактату и наиболее активны в анаэробных условиях.

Указанные изменения сопровождаются снижением концентрации в митохондриях сердца стабильных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов (табл. 3). Причиной такого изменения может быть дефицит восстановителей (в т.ч. тетрагидробиоптерина-кофермента NOS) из-за оксидативного стресса, ведь в таких условиях NOS не только не продуцирует NO, но и синтезирует активные формы кислорода (АФК) – супероксидный анион-радикал и перекись водорода [9]. С другой стороны, снижение содержания NO само по себе может потенцировать развитие оксидативного стресса, так как в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант. Его антиоксидантное действие обусловлено торможением развития радикальных окислительных реакций за счёт связывания со свободными и входящими в состав гема ионами железа и ингибирования реакции Фентона. Образуя с ионами железа нитрозильный комплекс, NO предотвращает взаимодействие с ним супероксидного аниона и, следовательно, образование сильнейшего окислителя – гидроксильного радикала. Продуктом реакции NO с супероксидным анионом является более слабый окислитель - пероксинитрит, который, при отсутствии других свободых радикалов, быстро превращается в нетоксичный нитрат. Также антиоксидантное действие NO связывают с прерыванием цепных радикальных реакций с участием пероксидов липидов [30]. Таким образом, гиперпродукцию АФК и дефицит оксида азота, обладающего антиоксидантными свойствами, можно рассматривать как звенья одного порочного круга патогенеза.

#### Выводы

Гипергомоцистеинемия у крыс, званная трёхнедельным введением метионина, сопровождается изменениями биохимических показателей митохондрий кардиомиоцитов, проявляющимися в развитии оксидативного стресса с усилением окислительного карбонилирования белков и снижении концентрации метаболитов NO. Оксидативный стресс в значительной мере компенсируется за счёт активации системы антиоксидантной защиты (в т. ч. посредством СОД), о чём свидетельствует незначительное снижение активности митохондриальных оксидоредуктаз (СДГ,  $H^+$ -АТФ-азы,  $\alpha$ -ГБДГ) и несущественное нарастание уровня лактата, отсутствие увеличения доли поздних маркеров окислительного повреждения белков при истощении резервно-адаптационного потенциала.

## Список литературы

- 1. Биоэнергетика клетки. Химия патологических процессов / под ред. В.Ю. Сереброва, Г.А. Сухановой. Томск: Сибирский государственный медицинский университет. 2008. С. 79–82.
- 2. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. Санкт-Петербург: Изд-во «Медицинская пресса», 2006. С. 276–282.
- 3. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. 1990. № 2. С. 88–91.
- 4. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция // Клинич. геронтология. -2007.-T. 13, № 4. -C. 32-40.
- 5. Медведев Д.В, Звягина В.И., Фомина М.А. Способ моделирования тяжелой формы гипергомоцистеинемии у крыс // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. N2 4. C. 42–46.
- 6. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15—18.
- 7. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Издательство Ленинградского университета. 1982. 327с.
- 8. Патент 2524667 РФ, МПК 11, G01N33/52. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях / заявители: Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В., Терентьев А.А.; патентообладатель: Государ-

- ственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU); № 2013102618/15; заявл. 21.01.2013; опубл. 27.07.2014; бюл. № 21. 9 с.
- 9. Реутов В.П. Роль оксида азота в регуляции работы миокарда. Цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде / В.П. Реутов, Е.А. Гоженко, В.Е. Охотин [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2007. № 4 (10). С. 89–112.
- 10. Arun K. Converging evidence of mitochondrial dysfunction in a yeast model of homocysteine metabolism imbalance / K. Arun, J. Lijo, M. Shuvadeep [et al.] // The Journal of Biological chemistry. 2011. Vol. 286. № 24. P. 21779–21795.
- 11. Herrmann M. A review of homocysteine and heart failure / M. Herrmann, O. Taban-Shomal, U. Hubner [et al.] // European Journal of Heart Failure. 2006. Vol. 8, Issue 6. P. 571–576.
- 12. Martinez-Ruiz A., Cadenas S., Lamas S. Nitric oxide signaling: classical, less classical, and nonclassical mechanisms // Free radical biology and medicine. 2011. Vol. 51. Issue 1. P. 17–29.
- 13. McCully K.S. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2005. Vol. 43. Issue 10. P. 980–986.
- 14. Puddu P. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis / P. Puddu, G.M. Puddu, E. Cravero [et al.] // Journal of biomedical science. 2009. Vol. 16, № 112. P. 127–136.
- 15. Wink D.A. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide / D.A. Wink, K.M. Miranda, M.G. Espey [et al.] // Antioxidants and redox signaling. -2001. Vol. 3. No 2. P. 203–213.

#### References

- 1. Biojenergetika kletki. Himija patologicheskih processov / pod red. V.Ju. Serebrova, G.A. Suhanovoj. Tomsk: Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. 2008. pp. 79–82.
- 2. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty. Sankt-Peterburg: Izd-vo «Medicinskaja pressa», 2006. pp. 276–282.
- 3. Kostjuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. Prostoj i chuvstvitel'nyj metod opredelenija aktivnosti superoksiddismutazy, osnovannyj na reakcii okislenija kvercetina // Voprosy med. himii. 1990. no. 2. pp. 88–91.
- 4. Kostjuchenko G.I. Gipergomocisteinemija: klinicheskoe znachenie, vozrastnye osobennosti, diagnostika i korrekcija // Klinich. gerontologija. 2007. T. 13, no. 4. pp. 32–40.
- 5. Medvedev D.V, Zvjagina V.I., Fomina M.A. Sposob modelirovanija tjazheloj formy gipergomocisteinemii u krys // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2014. no. 4. pp. 42–46.
- 6. Metel'skaja V.A., Gumanova N.G. Skrining-metod opredelenija urovnja metabolitov oksida azota v syvorotke // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2005. no. 6. pp. 15–18.

- 7. Metody biohimicheskih issledovanij (lipidnyj i jenergeticheskij obmen) / pod red. M.I. Prohorovoj. L.: Izdatel'stvo Leningradskogo universiteta. 1982. 327p.
- 8. Patent 2524667 RF, MPK 11, G01N33/52. Sposob kompleksnoj ocenki soderzhanija produktov okislitel'noj modifikacii belkov v tkanjah i biologicheskih zhidkostjah / zajaviteli: Fomina M.A., Abalenihina Ju.V., Fomina N.V., Terent'ev A.A.; patentoobladatel': Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija «Rjazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni akademika I.P. Pavlova» Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii (RU); no. 2013102618/15; zajavl. 21.01.2013; opubl. 27.07.2014; bjul. no. 21. 9 p.
- 9. Reutov V.P. Rol' oksida azota v reguljacii raboty miokarda. Cikl oksida azota i NO-sintaznye sistemy v miokarde / V.P. Reutov, E.A. Gozhenko, V.E. Ohotin [i dr.] // Aktual'nye problemy transportnoj mediciny. 2007. no. 4 (10). pp. 89–112.
- 10. Arun K. Converging evidence of mitochondrial dysfunction in a yeast model of homocysteine metabolism imbalance / K. Arun, J. Lijo, M. Shuvadeep [et al.] // The Journal of Biological chemistry. 2011. Vol. 286. no. 24. pp. 21779–21795.
- 11. Herrmann M. A review of homocysteine and heart failure / M. Herrmann, O. Taban-Shomal, U. Hubner [et al.] // European Journal of Heart Failure. 2006. Vol. 8, Issue 6. pp. 571–576.
- 12. Martinez-Ruiz A., Cadenas S., Lamas S. Nitric oxide signaling: classical, less classical, and nonclassical mechanisms // Free radical biology and medicine. 2011. Vol. 51. Issue 1. pp. 17–29.
- 13. McCully K.S. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2005. Vol. 43. Issue 10. pp. 980–986.
- 14. Puddu P. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis / P. Puddu, G.M. Puddu, E. Cravero [et al.] // Journal of biomedical science. 2009. Vol. 16, no. 112. pp. 127–136.
- 15. Wink D.A. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide / D.A. Wink, K.M. Miranda, M.G. Espey [et al.] // Antioxidants and redox signaling. 2001. Vol. 3. no. 2. pp. 203–213.

#### Рецензенты:

Емельянова А.С., д.б.н., профессор кафедры технологии производства и переработки продукции животноводства, ФГБОУ ВПО «Рязанский государственный агротехнологический университет имени П.А. Костычева», г. Рязань;

Булатецкий С.В., д.м.н., профессор кафедры уголовного процесса и криминалистики, полковник полиции, Рязанский филиал ФГКОУ ВПО «Московский университет МВД России имени В.Я. Кикотя», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 19.02.2015.