

УДК 612.17+53.083

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОГРАНИЧЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Ф.Г. Ситдинов¹, Р.И. Зарипова¹, Х.Л. Гайнутдинов^{1,2}¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия² ФГБУН «Казанский физико-технический институт» КазНЦ РАН, Казань, Россия

Для связи с авторами: E-mail: kh_gainutdinov@mail.ru

Аннотация:

Целью данного исследования явилось изучение роли оксида азота (NO) в последствиях, возникающих при ограничении двигательной активности (ДА), путем анализа NO в тканях сердца и печени крыс, пребывавших в условиях ограничения ДА. Продукцию NO анализировали методом электронного парамагнитного резонанса в тканях желудочков и предсердий сердца и в печени крыс, содержащихся в условиях ограничения ДА в течение 30 и 60 суток, а также контрольных крыс соответствующего возраста. Обнаружено, что количество NO, образующегося в тканях сердца и печени крыс, увеличивается в 2-3 раза после 30- и 60-суточного ограничения ДА. Найденное нами повышение интенсивности образования NO при ограничении ДА позволяет сделать вывод о наличии тесных связей уровня NO в организме с режимом ДА. Поскольку рассмотрение данных литературы показывает, что ограничение ДА вызывает значительные изменения в сердечно-сосудистой системе, во внутренних органах, в системе кровотока и снабжения организма кислородом, то можно предположить, что часть этих изменений вызвана стационарным увеличением продукции NO в ключевых для деятельности организма тканях.

Ключевые слова: оксид азота, ограничение двигательной активности, сердце, печень, крыса, электронный парамагнитный резонанс.

FEATURES OF THE DYNAMICS OF NITRIC OXIDE PRODUCTION IN THE TISSUES OF THE HEART AND LIVER OF RATS UNDER RESTRICTION MOTOR ACTIVITY

F.G. Sitdikov¹, R.I. Zaripova¹, Kh.L. Gainutdinov^{1,2}¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia;²Zavoisky Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia.

Abstract:

The aim of this study was to investigate the role of nitric oxide (NO) in the effects arising from the restriction of motor activity (MA), by the analysis of NO in the tissues of the heart and liver of rats, living under restriction of MA. The production of NO was analyzed by electron paramagnetic resonance of the tissues of the heart and liver of rats living under restriction of MA within 30 and 60 days and of the control rats of the corresponding age. Discovered that the quantity of NO produced in the tissues of the heart and liver of rats increased 2-3 times after 30- and 60- day limit of MA. Our founding an increase in the intensity of NO production under restriction of MA allows us to make a conclusion about the presence of close relations between the level of NO in the body with the regime of MA. Since the review of literature data shows that the restriction of MA causes a significant changes in the cardiovascular system, internal organs, blood flow and supply of oxygen to the body, it can be assumed that some of these changes caused by a stationary increase of NO production in the tissues of key activities for organism.

Key words: nitric oxide, restriction of motor activity, heart, liver, rat, electron paramagnetic resonance.

ВВЕДЕНИЕ

Двигательная активность (ДА) – это существенная часть деятельности человека, которая меняется в ходе жизнедеятельности. В одних условиях, например, при интенсивной физической работе, а также при различных спортивных на-

грузках (соревнования и тренировки) ДА значительно повышается, что требует повышения эффективности работы сердечно-сосудистой системы, активации обменных процессов в скелетных мышцах и других тканях. В настоящее время чрезвычайно актуальна проблема

ограничения ДА [1, 2, 3]. Гипокинезия (ограничение двигательной активности) является одной из важнейших медико-социальных проблем, вызванных образом жизни, профессиональной деятельностью, длительным постельным режимом и т.д. Ограничение мышечной деятельности является важнейшей составляющей симптомов гипокинетического синдрома. Установлено, что пребывание в условиях ограничения ДА приводит к развитию атрофических изменений в мышцах [4]. Следует отметить, что исследованию воздействия ограничения ДА на сердечно-сосудистую и другие системы взрослого организма посвящено достаточное большое количество работ [1, 5]. В них отмечается, что при ограничении ДА увеличивается напряженность и снижается экономичность работы сердца [6]. Даже 10-суточное ограничение физической активности повышает ЧСС на 10-12 уд/мин, а 30-суточное – на 26-27 уд/мин [7]. Показано снижение холинергических влияний, реакции сердца на ацетилхолин [8].

Большой интерес вызывает участие в механизмах развития различных патологических состояний организма свободнорадикального соединения – оксида азота (NO). NO в настоящее время рассматривается как новая сигнальная молекула, играющая роль универсального регулятора многих физиологических процессов в организме [9, 10, 11]. В жизнедеятельности животных особо значима роль NO в функционировании сердечно-сосудистой [12, 13, 14] и нервной систем [15, 16, 17]. NO контролирует сосудистый тонус, артериальное давление, коронарную вазодилатацию, регулирует сократимость миокарда [13, 18]. Выявлено значительное снижение сердечного выброса, ударного объема крови и печеночной микроциркуляции после введения препаратов, блокирующих активность NO-синтазы [19]. Не вызывает сомнения определяющая роль системы NO в патогенезе целого ряда заболеваний, связанных прежде всего с сосудистыми нарушениями [12].

Таким образом, рассмотрение данных литературы показывает, что ограничение ДА вызывает значительные изменения в сердечно-сосудистой системе, во внутренних органах, в

системе кровотока и снабжения организма кислородом, т.е. во всех системах, где значительную роль в регуляции функций играет NO. Исходя из этого, целью исследования явилось изучение роли NO в последствиях, возникающих при ограничении ДА, путем анализа NO в тканях сердца и печени крыс, пребывавших в условиях ограничения ДА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Для экспериментов использовали белых беспородных крыс различного возраста. Ограничения ДА растущих крысят добивались помещением их в клетки-пеналы. Ограничение ДА начинали с 21-дневного возраста: первые два дня время ограничения ДА составляло 1 час, а в дальнейшем увеличивалось на 2 часа через каждые 2 дня. К 25-му дню ограничения ДА время пребывания животных в клетках-пеналах достигло 23 часов и в дальнейшем оставалось постоянным [3]. Регистрировали спектры ЭПР в тканях предсердий и желудочков сердца, а также в печени крыс с ограничением ДА продолжительностью 30 и 60 суток, в качестве контроля тестировались интактные животные соответствующего возраста.

Содержание NO определяли с использованием методики, разработанной в институте химической физики РАН профессором А.Ф. Ваниным и сотрудниками [15], в которой они использовали методику спиновых ловушек, позволяющую детектировать NO в малых концентрациях. Как и ранее [20], был применен комплекс Fe^{2+} с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК). Компоненты спиновой ловушки вводятся животному отдельно: ДЭТК-Na вводили внутривентриально в дозе 500 мг/кг в 2,5 мл воды, а смесь растворов сульфата железа ($FeSO_4 \cdot 7 H_2O$, Sigma, США) в дозе 37,5 мг/кг и цитрата натрия (хч) в дозе 187,5 мг/кг, приготовленную непосредственно перед введением, вводили подкожно в три точки – правое и левое бедро и в холку [14]. В результате образуется стабильный радикал $(D\acute{E}TK)_2-Fe^{2+}-NO$, который может быть зарегистрирован методом электронного парамагнитного резонанса [21]. Через 40 мин после введения препаратов крыс декапитировали. В качестве наркоза использовали 25% раствор уретана из расчета 1200 мг/кг массы животного, который вводился

внутрибрюшинно. Масса образцов составляла 100 мг. Регистрация спектров электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) приготовленных образцов проводилась на спектрометре ER 200 SRC фирмы Брукер в X диапазоне (9.50 GHz) при модуляции магнитного поля 100 kHz, амплитуды модуляции 2Гс, мощности СВЧ излучения 30 mW, временной константе 200 ms и температуре 77 К в пальчиковом дюаре фирмы Брукер. Амплитуда модуляции, усиление и мощность СВЧ во всех экспериментах подбирались с условием отсутствия перемодуляции и насыщения сигнала ЭПР и сохранялись одинаковыми на протяжении всех измерений.

Амплитуду спектров ЭПР всегда нормировали на вес образца и на амплитуду сигнала ЭПР эталонного образца (подробности методики измерений сигналов ЭПР описаны нами ранее) [16]. Количество NO оценивалось по интенсивности характерного сигнала ЭПР, принадлежащего комплексу (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO.

При статистической обработке получали среднее значение измеряемой величины и

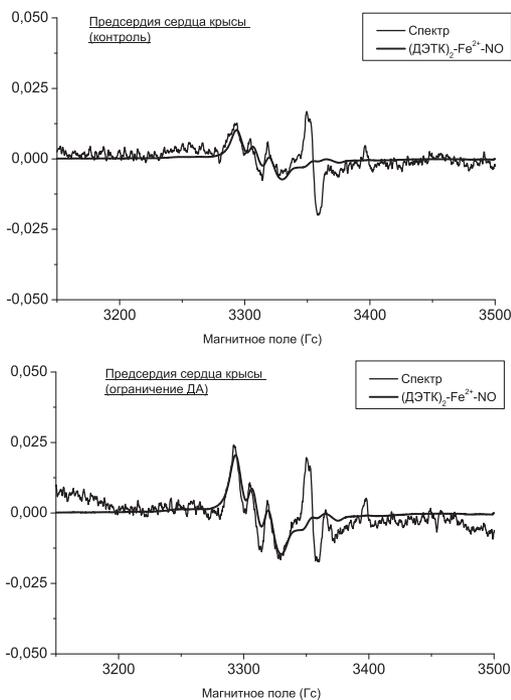


Рисунок 1 – Спектры ЭПР тканей предсердий контрольных крыс и крыс после 60-суточного ограничения двигательной активности

По оси абсцисс: величина постоянного магнитного поля, Гс. По оси ординат: интегральная интенсивность спектра ЭПР, относит. ед.

стандартную ошибку среднего $M \pm SEM$. Достоверность отличия получаемых значений средних величин проверяли с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом ЭПР было изучено содержание NO в тканях желудочков и предсердий сердца и печени крысят, содержащихся в условиях ограниченной ДА в течение 30 и 60 суток, а также контрольных крысят соответствующих возрастов. Во всех измеренных спектрах ЭПР регистрировали характерный триплетный сигнал от комплекса на основе спиновой ловушки (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO, интегральная интенсивность которого прямо пропорциональна содержанию NO в образце. На рисунке 1 показаны полученные спектры ЭПР тканей предсердий крыс контрольной группы и крыс после 60-суточного ограничения ДА.

Сравнение спектров демонстрирует увеличение интенсивности сигнала со значением g-фактора $g = 2.035$ и триплетной сверхтонкой структурой, который дает комплекс NO (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO. Содержание NO определяли посредством измерения величины интегральной интенсивности спектров ЭПР этого комплекса спиновой ловушки с NO (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO. Из рисунков 2 и 3 видно, что ограничение ДА крыс в течение 30 и 60 суток приводит к 2-3-кратному увеличению содержания NO в желудочках сердца, предсердиях и печени. Поскольку изменения содержания NO в желудочках сердца и предсердиях оказались сходными, то мы эти результаты объединили (рисунок 2).

Полученные результаты показывают, что ограничение ДА приводит к усилению продукции NO в тканях сердца и печени. Поскольку наша модель состоит из двух компонент: непосредственно ограничение ДА и стресс от применяемых процедур, то это означает, что существуют NO-зависимые механизмы реакции организма к ограничению ДА и иммобилизационному стрессу [22, 23]. Известно, что система NO играет важную роль при адаптации организма к различным изменениям внешней среды и внешних условий, ведущих к стрессу

[12, 24]. Так, было показано, что истощающее плавание приводило к практически полному подавлению генерации NO [24]. В этих условиях донор NO значительно увеличивал, а блокатор NO-синтазы существенно снижал выносливость крыс. Сходные результаты были получены в других экспериментах, когда было показано, что в тканях сердца, печени, передних и задних конечностей крыс после усиленной ДА происходит снижение продукции NO [25]. Многочисленные экспериментальные факты свидетельствуют о том, что ограничение ДА для теплокровных животных и человека является стрессорным агентом [1, 3]. Аварийная стрессорная фаза экспериментальной гипокинезии продолжается с первых

по пятые сутки. Для нее характерно резкое повышение продукции катехоламинов и глюкокортикоидов, преобладание катаболических процессов. Вес животных падает. Наиболее интенсивному разрушительному влиянию на этой стадии подвергается тимус вследствие миграции лимфоцитов, составляющих около 90% его клеточных популяций. Повышенная чувствительность лимфоцитов к стрессорным гормонам может рассматриваться как главная причина их миграции и падения массы тимуса. В последующие 10 суток разрушительному воздействию подвергаются селезенка и печень [26].

Открытие способности клеток млекопитающих к синтезу свободного радикала NO сти-

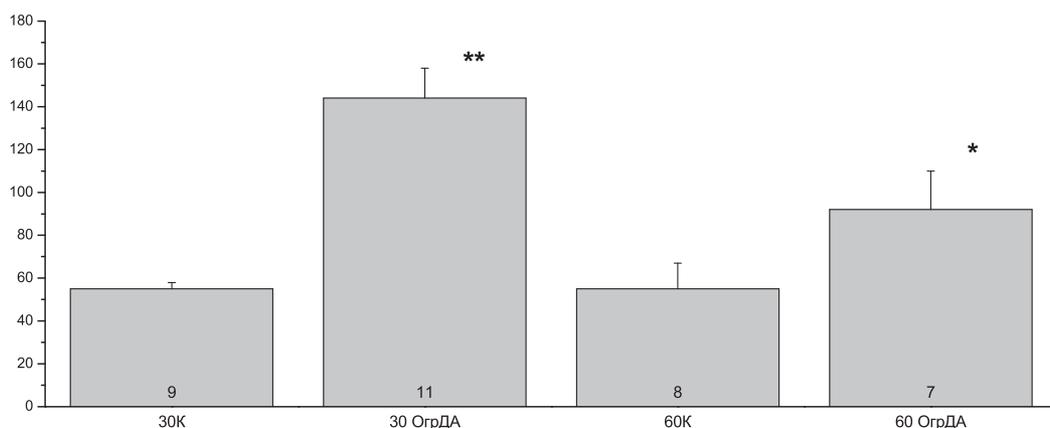


Рисунок 2 – Изменение продукции NO в тканях сердца крыс после ограничения ДА на 30 суток (30 ОгрДА) и 60 (60 ОгрДА) суток относительно контрольных крыс соответствующего возраста (30К и 60К)

По оси ординат: интегральная интенсивность спектра ЭПР, относит. ед.

* и ** – отличие ($p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно) относительно контрольной группы

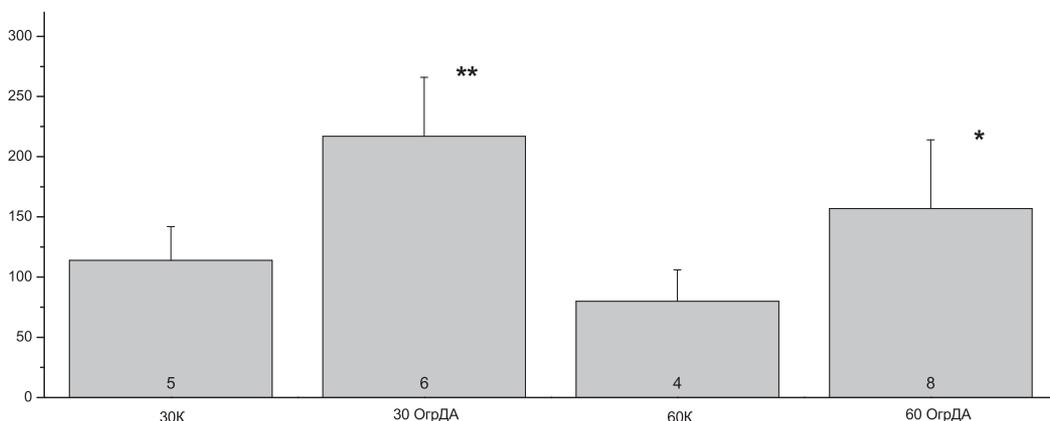


Рисунок 3 – Изменение продукции NO в тканях печени крыс после ограничения ДА на 30 суток (30 ОгрДА) и 60 (60 ОгрДА) суток относительно контрольных крыс соответствующего возраста (30К и 60К)

По оси ординат: интегральная интенсивность спектра ЭПР, относит. ед.

* и ** – отличие ($p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно) относительно контрольной группы

мулировало огромные усилия исследователей к изучению роли NO во всех областях биологии и медицины [10]. Известно, что при ограничении ДА развивается гипоксия, которая в свою очередь сопровождается усилением синтеза NO и ионов NO^3 и NO^2 [27]. Исходя из электронно-акцепторной природы ионов NO^2 , можно предположить, что при дефиците кислорода возможен переход клеток на нитратное (нитритное) дыхание [28]. Значительное увеличение продукции NO, полученное в наших экспериментах, может свидетельствовать о таком механизме. Подобный характер ответа систем животного, вероятно, свидетельствует о длительном иммобилизационном стрессе, который сопровождается в том числе и повышением активности NO-синтезирующей системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлены данные о возрастании количества NO при хронической иммобилизации. Наибольшее образование NO в тканях предсердий и желудочков обнаружено после 30-суточного ограничения ДА. Вероятнее всего, это вызвано особенностями данного возраста – начало пубертата, это, возможно, есть стресс-лимитирующая реакция. Она продолжается и при 60-суточном ограничении ДА.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козловская, И. Б. Механизмы нарушений характеристик точностных движений при длительной гипоккинезии / И. Б. Козловская, А. В. Киренская // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 3. – С. 247-258.
2. Ling, H. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease / H. Ling, L. A. Massey, A. J. Lees, P. Brown, B. L. Day // *Brain*. – 2012. – 135(4). – P. 1141-1153.
3. Гайнутдинов, Х. Л. Исследование методом ЭПР-спектроскопии интенсивности продукции оксида азота в тканях сердца крыс при гипоккинезии / Х. Л. Гайнутдинов, В. В. Андрианов, В. С. Июдин, С. В. Юртаева, Г. Г. Яфарова, Р. И. Файзуллина, Ф. Г. Ситдинов // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58(2). – С. 276-280.
4. Киренская, А. В. Влияние иммерсионной гипоккинезии на характеристики ритмической активности двигательных единиц камбаловидной мышцы / А. В. Киренская, И. Б. Козловская, М. Г. Сирота // *Физиология человека*. – 1986. – Т. 12(1). – С. 617-632.
5. Чинкин, А. С. Двигательная активность и сердце / А. С. Чинкин. – Казань : КГУ. – 1995. – 195 с.
6. Чинкин, А. С. Механизмы саморегуляции сократительной функции миокарда при гипоккинезии и мышечной тренировке / А. С. Чинкин // *Успехи физиологических наук*. – 2012. – Т. 43(2). – С. 72-82.
7. Коваленко, Е. А. Гипоккинезия / Е. А. Коваленко, Н. Н. Гуровский. – М. : Медицина. – 1980. – 64 с.
8. Чинкин, А. С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-:бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации / А. С. Чинкин // *Успехи физиологических наук*. – 1992. – Т. 23(3).
9. Ванин, А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63(7). – С. 924-938.
10. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiological Review*. – 2007. – V. 87. – P. 315-427.
11. Steinert, J.R. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia / J.R. Steinert, T. Chernova, I. D. Forsythe // *Neuroscientist*. – 2010. – V. 16. – P. 435-452.

12. Manukhina, E. B. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E. B. Manukhina, H. F. Downey, R. T. Mallet // *Experimental Biology and Medicine* – 2006. – V. 231. – P. 343–365.
13. Реутов, В. П. Оксид азота и цикл в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты / В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин, Е. Г. Сорокина, Н. С. Косицын, В. Н. Гурин // *Успехи физиологических наук*. – 2007. – Т. 38(4). – С. 39–58.
14. Андрианов, В. В. Изменение содержания оксида азота в сердце интактных и десимпатизированных крыс в онтогенезе / В. В. Андрианов, Ф. Г. Ситдииков, Х. Л. Гайнутдинов, С. В. Юртаева, А. А. Обычный, Г. Г. Яфарова, Л. Н. Муранова, Ф. К. Каримов, В. М. Чиглинцев, В. С. Июдин // *Онтогенез*. – 2008. – Т. 39(6). – С. 437–442.
15. Микоян, В. Д. Оксид азота образуется через L-аргинин зависимый путь в мозге мышей in vivo / В. Д. Микоян, Л. Н. Кубрина, А. Ф. Ванин // *Биофизика*. – 1994. – Т. 39. – С. 915–918.
16. Gainutdinov, Kh. L. EPR study of the intensity of the nitric oxide production in rat brain after ischemic stroke / Kh. L. Gainutdinov, S. A. Gavrilova, V. S. Iyudin, A. V. Golubeva, M. P. Davydova, G. G. Jafarova, V. V. Andrianov, V. B. Koshelev // *Applied Magnetic Resonance*. – 2011. – V. 40(3). – P. 267–278.
17. Andrianov, V. V. Changes of nitric oxide content in the rat hippocampus, heart and liver in acute phase of ischemia / V. V. Andrianov, S. G. Pashkevich, G. G. Yafarova, A. A. Denisov, V. S. Iyudin, T. Kh. Bogodvid, M. O. Dosina, V. A. Kulchitsky, Kh. L. Gainutdinov // *Applied Magnetic Resonance*. – 2016. – V. 47(9). – P. 965–976.
18. Ситдикова, Г. Ф. Газообразные посредники в нервной системе / Г. Ф. Ситдикова, А. Л. Зефилов // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2006. Т. 92. – С. 872–882.
19. Hwang, T. L. Hemodynamic and hepatic microcirculatory changes in endotoxemic rats treated with different NOS inhibitors / T. L. Hwang, C. C. Yeh // *Hepatology*. – 2003. – 50(49). – P. 188–191.
20. Ismailova, A. I. ESR study of the nitric oxide production in tissues of animals under the external influence on the functioning of the cardiovascular and nervous systems / A. I. Ismailova, O. I. Gnezdilov, L. N. Muranova, A. A. Obnochny, V. V. Andrianov, Kh. L. Gainutdinov, A. G. Nasyrova, R. R. Nigmatullina, F. F. Rakhmatullina, A. L. Zefirov // *Applied Magnetic Resonance*. – 2005. – V. 28. – P. 421–430.
21. Hawkins, C. L. Detection and characterization of radicals in biological materials using EPR methodology / C. L. Hawkins, M. J. Davies // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – V. 1840. – P. 708–721.
22. Гайнутдинов, Х. Л. Содержание оксида азота в тканях крыс увеличивается после 30-суточной гипокинезии: исследование методом электронной парамагнитной резонансной (ЭПР) спектроскопии / Х. Л. Гайнутдинов, Р. И. Файзуллина, В. В. Андрианов, Р. И. Гильмутдинова, В. С. Июдин, Г. Г. Яфарова, Ф. Г. Ситдииков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 150(11). – С. 590–592.
23. Зарипова, Р. И. Влияние блокады NO-синтаз на продукцию NO в сердце крыс при гипокинезии / Р. И. Зарипова, Х. Л. Гайнутдинов, Т. Л. Зефилов // *Бюллетень экспериментальной медицины и биологии*. – 2014. – Т. 157(5). – С. 554–556.
24. Малышев, И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63(7). – С. 992–1006.
25. Абзалов, Р. Р. Содержание оксида азота в тканях тренированного организма / Р. Р. Абзалов, Н. И. Абзалов, Г. Г. Яфарова, В. В. Андрианов // *Теория и практика физической культуры*. – 2009. – № 10. – С. 13–16.
26. Камскова, Ю. Г. Изменения в системе крови при длительной гипокинезии / Ю. Г. Камскова, А. Г. Рассохин, В. Э. Цейликман // *Вестник ЧГПУ*. – 2000. Серия 9(1). – С. 90 – 93.
27. Куроптева, З. В. Влияние гипоксии на образование оксида азота в тканях сердца животных / З. В. Куроптева, В. П. Реутов, Л. М. Байдер, О. Л. Белая, А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, Ж. Т. Молдалиев // *Доклады академии наук*. – 2011. – Т. 441(3). – С. 406–409.
28. Реутов, В. П. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Н. С. Косицын, В. Е. Охотин // 2003. – М.: УРСС. – С. 24–25.
29. Тяпкина, О. В. Нарушение миелинизации в центральной нервной системе как возможный механизм развития гипогравитационного двигательного синдрома / О. В. Тяпкина, Л. Ф. Нуруллин, П. Н. Резвяков, И. Б. Козловская, Е. Е. Никольский, Р. Р. Исламов // *Биофизика*. – 2012. – Т. 57(5). – С. 876–879.
30. Тяпкина, О. В. Влияние гипокинезии на миелинизацию в центральной нервной системе / О. В. Тяпкина, Л. Ф. Нуруллин, П. Н. Резвяков, И. Б. Козловская, Е. Е. Никольский, Р. Р. Исламов // *Биофизика*. – 2012. – Т. 57(5). – С. 276–280.
31. Kirenskaya, A. V. Effect of immersion hypokinesia on the characteristics of the rhythmic activity of motor units soleus / A. V. Kirenskaya, I. B. Kozlovskaya, M. G. Sirota // *Fiziologiya cheloveka*. – 1986. – V. 12(1). – P. 617–632.
32. Chinkin, A. S. Physical activity and heart / A. S. Chinkin. – Kazan: KSU, 1995. – 195 p.
33. Chinkin, A. S. The mechanisms of self-regulation of myocardial contractility during hypokinesia and muscle training / A. S. Chinkin // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. – 2012. – V. 43(2). – P. 72–82.
34. Kovalenko, E. A. Hypokinesia / E. A. Kovalenko, N. N. Gurovskii. – М.: Medicina, 1980. – 64 p.
35. Chinkin, A. S. Relations adrenaline: norepinephrine

- and alpha: beta-adrenergic receptors in the myocardium and adrenergic chrono- and inotropic reactions under extreme conditions and adaptation / A. S. Chinkin // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* – 1992. – V. 23(3).
9. Vanin, A. F. Dinitrosyl complexes of iron and S-nitrosothiols – two possible forms of stabilization and transport of nitric oxide in biological systems / A. F. Vanin // *Biochimica.* – 1998. – V. 63(7). – P. 924-938.
 10. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiological Review.* – 2007. – V. 87. – P. 315-427.
 11. Steinert, J.R. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia / J.R. Steinert, T. Chernova, I. D. Forsythe // *Neuroscientist.* – 2010. – V. 16. – P. 435-452.
 12. Manukhina, E. B. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E. B. Manukhina, H. F. Downey, R. T. Mallet // *Experimental Biology and Medicine* – 2006. – V. 231. – P. 343-365.
 13. Reutov, V.P. Nitric oxide and the cycle in the myocardium: molecular, biochemical and physiological aspects / V.P. Reutov, V. E. Okhotin, A. V. Shuklin, E. G. Sorokina, N. S. Kocicyn, V.N. Gurin // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* – 2007. – V. 38(4). – P. 39-58.
 14. Andrianov, V. V. Changes the content of nitric oxide in the heart of intact and desimpatized rats in ontogenesis / V. V. Andrianov, F. G. Sitdikov, Kh. L. Gainutdinov, S. V. Yurtaeva, A. A. Obynochnii, G. G. Yafarova, L. N. Muranova, F. K. Karimov, V. M. Chiglinev, V. S. Iyudin // *Ontogenez.* – 2008. – V. 39(6). – P. 437-442.
 15. Mikoyan, V. D. Nitric oxide is produced by L-arginine dependent pathway in mouse brain in vivo / V. D. Mikoyan, L. N. Kubrina, A. F. Vanin // *Biophysica.* – 1994. – V. 39. – P. 915-918.
 16. Gainutdinov, Kh. L. EPR study of the intensity of the nitric oxide production in rat brain after ischemic stroke / Kh. L. Gainutdinov, S. A. Gavrilova, V. S. Iyudin, A. V. Golubeva, M. P. Davydova, G. G. Jafarova, V. V. Andrianov, V. B. Koshelev // *Applied Magnetic Resonance.* – 2011. – V. 40(3). – P. 267-278.
 17. Andrianov, V. V. Changes of nitric oxide content in the rat hippocampus, heart and liver in acute phase of ischemia / V. V. Andrianov, S. G. Pashkevich, G. G. Yafarova, A. A. Denisov, V. S. Iyudin, T. Kh. Bogodvid, M. O. Dosina, V. A. Kulchitsky, Kh. L. Gainutdinov // *Applied Magnetic Resonance.* – 2016. – V. 47(9). – P. 965-976.
 18. Sitdikova, G. F. Gaseous messengers in the nervous system / G. F. Sitdikova, A. L. Zefirov // *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* – 2006. V. 92. – P. 872-882.
 19. Hwang, T. L. Hemodynamic and hepatic microcirculatory changes in endotoxemic rats treated with different NOS inhibitors / T. L. Hwang, C. C. Yeh // *Hepatogastroenterology.* – 2003. – 50(49). – P. 188-191.
 20. Ismailova, A. I. ESR study of the nitric oxide production in tissues of animals under the external influence on the functioning of the cardiovascular and nervous systems / A. I. Ismailova, O. I. Gnezdilov, L. N. Muranova, A. A. Obynochny, V. V. Andrianov, Kh. L. Gainutdinov, A. G. Nasyrova, R. R. Nigmatullina, F. F. Rakhmatullina, A. L. Zefirov // *Applied Magnetic Resonance.* – 2005. – V. 28. – P. 421-430.
 21. Hawkins, C. L. Detection and characterization of radicals in biological materials using EPR methodology / C. L. Hawkins, M. J. Davies // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2014. – V. 1840. – P. 708-721.
 22. Gainutdinov, Kh. L. The content of nitric oxide in the tissues of rats increased after 30-day hypokinesia: a study by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy / Kh. L. Gainutdinov, R. I. Faizullina, V. V. Andrianov, R. I. Gilmutdinova, V. S. Iyudin, G. G. Yafarova, F. G. Sitdikov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2012. – V. 150(11). – P. 590-592.
 23. Zaripova R. I. Effect of NO-synthase blockade on the production of NO in the heart of rats during hypokinesia / R. I. Zaripova, Kh. L. Gainutdinov, T. L. Zefirov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2014. – V. 157(5). – P. 554-556.
 24. Malyshev, I. Yu. Stress, adaptation and nitric oxide / I. Yu. Malyshev, E. B. Manukhina // *Biochimica.* – 1998. – V. 63(7). – P. 992-1006.
 25. Abzalov, R. R. The content of nitric oxide in the body tissues of trained animals / R. R. Abzalov, N. I. Abzalov, G. G. Yafarova, V. V. Andrianov // *Theory and Practice of Physical Culture.* – 2009, no 10. – P. 13-16.
 26. Kamskova, Yu. G. Changes in the blood system during prolonged hypokinesia / Yu. G. Kamskova, A. G. Rassokhin, V. E. Ceilikman // *Vestnik ChGPU.* – 2000. no 9(1). – P. 90 - 93.
 27. Kuropteva, Z. V. Effect of hypoxia on the formation of nitrogen oxide in the heart tissues of animals / Z. V. Kuropteva, V. P. Reutov, L. M. Baidar, O. L. Belaya, A. L. Krushinskii, V. S. Kuzenkov, Z. T. Moldaliev // *Proceedings of Academy of Sciences.* – 2011. – V. 441(3). – P. 406-409.
 28. Reutov, V. P. The problem of nitric oxide in biology and medicine, and the principle of cyclicality / V. P. Reutov, E. G. Sorokina, N. S. Kocicyn, V. E. Okhotin // 2003. – M.: URSS. – P. 24-25.
 29. Туаркина, О. В. Нарушение миелинизации в центральной нервной системе как возможный механизм развития гипогравитационного двигательного синдрома / О. В. Туаркина, Л. Ф. Nurullin, P. N. Rerzvyakov, I. B. Kozlovskaya, E. E. Nikolskii, R. R. Islamov // *Biophysica.* – 2012. – V. 57(5). – P. 876-879.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ситдииков Фарит Габдулхакович – доктор биологических наук, профессор; профессор кафедры охраны здоровья Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, E-mail: fgsitdikov@mail.ru

Зарипова Раиля Ирековна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры охраны здоровья Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, E-mail: ratno1992@mail.ru

Гайнутдинов Халил Латыпович – доктор биологических наук, профессор; ведущий научный сотрудник OpenLab Двигательная нейрореабилитация Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, E-mail: kh_gainutdinov@mail.ru