

УДК 615.3

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СУБСТАНЦИЙ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ НА СЕЛЕКТИВНУЮ АКТИВАЦИЮ Ca^{2+} -ЗАВИСИМОЙ NO-СИНТАЗЫ (ОБЗОР)

Е. С. Кокарева¹, В. В. Морозов¹, Я. М. Станишевский^{1*}, М. А. Журавлева¹,
Н. В. Ноздрихина¹, В. С. Орлова¹, Е. В. Орлова²

Резюме. В статье представлены сведения о строении, классификации и функциях NO-синтаз. Рассмотрены основные ингибиторы фермента, а также механизмы их действия. Среди веществ активирующих деятельность фермента, особое внимание было уделено веществам нуклеотидно-пептидной природы, на примере субстанции, выделенной из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* раса 14. Было установлено, что нуклеотидный препарат на основе субстанции, выделенной из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* раса 14. обладает более выраженным активирующим действием в сравнении с Т-активином, и способствует восстановлению функций фермента при таком заболевании, как сахарный диабет.

Ключевые слова: оксид азота (II), Ca^{2+} -зависимая NO-синтаза, нуклеотиды.

ANALYSIS ON THE INFLUENCE OF VARIOUS SUBSTANCES ON SELECTIVE ACTIVATION OF Ca^{2+} -DEPENDENT NO-SYNTASE (REVIEW)

E. S. Kokareva¹, V. V. Morozov¹, Ya. M. Stanishevskiy¹, M. A. Zhuravleva¹, N. V. Nozdryukhina¹, V. S. Orlova¹, E. V. Orlova²

Abstract. The article presents information on the structure, classification and functions of NO-synthases. The main inhibitors of the enzyme, as well as their mechanisms of action, are considered. Among the substances activating the activity of the enzyme, special attention was paid to substances of nucleotide-peptide nature, using the example of a substance isolated from *Saccharomyces cerevisiae* race 14, it was found that the nucleotide preparation based on a substance isolated from *Saccharomyces cerevisiae* race 14. has a more pronounced activating action in comparison with T-activin, and helps to restore the functions of the enzyme in diseases such as diabetes.

Keywords: nitric oxide (II), Ca^{2+} -dependent NO-synthase, nucleotides.

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

2 – ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН (ИТЭБ РАН), 142290, Россия, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

1 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

2 – Institute of Theoretical and Experimental Biophysics (ITEB) RAS, 3, Institutskaya str., Puschino, Moscow District, 142290, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: stanyar@yandex.ru
Тел.: 8 (499) 936 85 99

ВВЕДЕНИЕ

Из огромного разнообразия внутриклеточных компонентов, обеспечивающих нормальное функционирование всего организма, пожалуй, самое большое значение имеют нуклеиновые кислоты и составляющие их мономерные звенья – нуклеотиды. Нуклеотиды, также, являются строительным материалом для многих коферментов, что позволяет им регулировать различные физиологические процессы организма. К числу таких процессов относят и синтез оксида азота – NO, который в свою очередь, также, имеет широкий спектр воздействий на различные функции организма.

В конце прошлого столетия было обнаружено, что оксид азота присутствует в любом живом организме и выступает как в роли активатора, так и в роли ингибитора многих метаболических процессов, и оказы-

вает регуляторное действие на сердечнососудистую, нервную, иммунную, дыхательную и пищеварительную системы.

Однако помимо положительного физиологического действия, NO также оказывает и пагубное влияние на организм. Свободнорадикальные продукты, образующиеся при окислении оксида азота, могут повреждать белки и ненасыщенные жирные кислоты, снижать активность большинства ферментов, нарушать целостность клеточных структур [1–2], разобщать окислительное фосфорилирование и снижать уровень АТФ в крови и клетках тканей млекопитающих, а также проявляют мутагенную и тератогенную активность.

В связи с этим, особое значение, в рассмотрении физиологической роли NO, имеет вопрос регуляции активности NO-синтазы (NOS) так, как этот фермент является ключевым компонентом, участвующим в синте-

зе оксида азота. Возможность регулирования активности NO-синтазы, открывает широкие перспективы в области изучения и лечения различных заболеваний и патологических состояний организма. Поэтому поиск и разработка лекарственных субстанций, в частности препаратов на основе природных нуклеотидов, в настоящее время, является одной из актуальнейших задач биологии, биохимии и медицины.

СТРОЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ NO-СИНТАЗ

Все NO-синтазы формируются как гомодимеры, вес субъединиц которых колеблется от 130 до 160 кДа [3–5]. N-терминальная часть любой NOS схожа на 29–32% с NADPH-цитохром-P450 редуктазой (CPR) [6], и содержит гем в виде железосодержащего протопорфирина IX – Fe-PPIX (как в P450) [7–8], тетрагидробиоптерин (BH_4), который регулирует активность и стабильность NOS и калмодулин-связывающий участок. D. K. Ghosh et al. [9], показали, что эти домены влияют на голова-голова субъединичную ориентацию NOS. Другие фрагменты в субъединице NOS содержат связывающие участки для NADPH, флавинадениндинуклеотида – FAD, и флавиномононуклеотида – FMN (рисунок 1).

В работе E. A. Sheta et al., (1994) было показано, что локализация гем-связывающей консенсусной последовательности в NH_2 -терминальной части NOS и связывающих последовательностей для нуклеотидов (FAD, FMN) в COOH -терминальной части подтверждает бидоменную структуру NOS. Присутствие калмодулин-связывающей последовательности между Fe-PPIX и флавин-связывающими доменами энзима подтверждают роль CaM в частичной переориентации этих доменов, что влияет на каталитическую активность NOS [8].

Анализ структуры Fe-PPIX в NOS показал, что он является симметричной бипирамидой, где одна вершина SH-группа, а другая – свободная электронная пара, то есть железо в NOS является 5-координированным, что обуславливает не только ингибирование NOS продуктом (NO) [10], но и формирование нескольких пространственных структур при связи Fe с пятым лигандом [11].

Особый интерес представляет Ca^{2+} /CaM-связывающий домен NOS, так как наличие или отсутствие зависимости изоформы NOS от Ca^{2+} является одним из основных признаков разделения NOS на изоформы.

NO-синтазы классифицируют на 3 типа: нейрональную (nNOS), индуцибельную (макрофагальную) (iNOS) и эндотелиальную (eNOS). Эта классификация основана на физических и биохимических характеристиках фермента, то есть на субклеточной локализации и регуляции Ca^{2+} . Данные по этой классификации, составленной по результатам исследований молекулярного клонирования и экспрессии, представлены в таблице 1.

nNOS и eNOS являются конститутивно экспрессируемыми, в то время как iNOS не является конститутивно экспрессируемой в большинстве образцов, и ее экспрессия индуцируется (липополисахаридом) LPS и/или (интерфероном) IFN посредством индукции ими промотора – бактериальной хлорамфениколацетилтрансферазы (CAT). После экспрессии, iNOS необратимо связывает CaM, независимо от Ca^{2+} и остается максимально активной, независимо от концентрации свободного Ca^{2+} .

СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА В ОРГАНИЗМЕ

Процесс окисления терминального азота L-аргинина до цитруллина является центральным в NOS-катализе [13–16]. При этом в реакции трансформации L-аргинина принимают участие железосодержащий протопорфирин IX (Fe-PPIX) в активном центре, фламинадениндинуклеотид – FAD, фламинмононуклеотид – FMN и тетрагидробиоптерин – BH_4 в качестве кофакторов, а также O_2 и NADPH как косубстраты.

NO-синтаза катализирует окисление гуанидилового азота L-аргинина до монооксида азота (NO) и цитруллина через промежуточную стадию образования гидрокси-L-аргинина [17–18] (рисунок 2). Для получения 1 моля NO затрачивается 1,5 молей NADPH/ H^+ .

Реакция идет с аномальным переносом 5 электронов на гуанидиновый азот субстрата L-Arg. Так как обычно электроны переносятся попарно с NADPH на флавиновые кофакторы, (то есть $\text{NADPH}/\text{H}^+ \rightarrow \text{NADPH}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{FADH}_2 \rightarrow \text{FMNH}_2$), то можно говорить о двух фазах данного процесса, в результате кото-

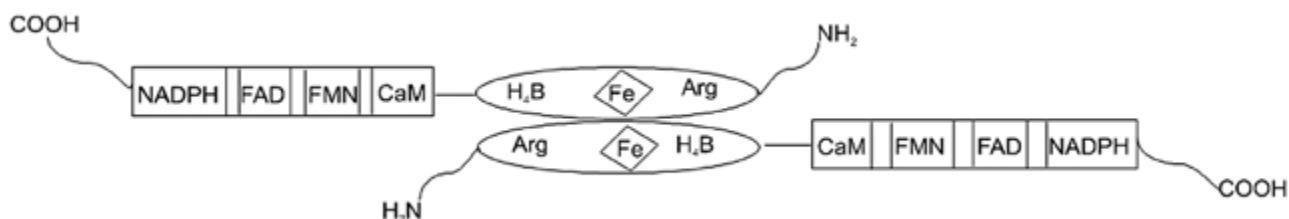


Рисунок 1. Строение и субъединичная ориентация бидомена NOS (по Ghosh D.K. et al. 1995)

Таблица 1.

Классификация и характеристики изоформ NOS [12]

Тип	nNOS	iNOS	eNOS
Источник	мозг	макрофаги	эндотелий
Расчетная масса ^a , кДа	160	130	133
$V_{\max}$, $\mu\text{M NO}^2 \cdot \text{min/mg}$	0,3–3,4	0,9–1,6	0,8–6,5
Нативная структура	димер	димер	Димер
Найденные центры связывания	FAD, FMN, NADPH, CaM		
1. Флавиновые места	FAD, FMN, NADPH		
Дифенилен йодониум	ингибирует	ингибирует	не изучено
NADPH диальдегид к NADPH местам	ингибирует	ингибирует	ингибирует
2. CaM места: ответственность за активность	да	нет, кроме печени	да
Постулированные центры связывания	L-Arg, H_4B , O_2 , PPIX		
1, L-Arg место: K_m , $\mu\text{M L-Arg}$	2–4,3	2,8–3,6	3,9–7,4
L-NNA, IC_{50} (μM)	0,9	212 ^c	0,2
2. PPIX место: влияние CO, NO	ингибирует		
Регуляция экспрессии:			
1. Конститутивная, IFN	да	нет, кроме макрофагальной NOS, которая конститутивно экспрессируется в гладкомышечных клетках и в почках	да
2. TFN, LPS, IL-1	подавляет	индуцирует	подавляет
3. Глюкокортикоиды	нет эффекта	ингибирование индукции	нет эффекта
4. TGF, IL-4, 10	не изучено	ингибирование индукции	не изучено
Посттранскрипционные модификации:			
1. Фосфорилирование	Ser/Thr	не изучено	не изучено
2. Необратимое калмодулиновое связывание	нет	да	нет
3. Ацилирование	не изучено	не изучено	миристоляция
Субклеточная компартментализация:			
растворимая фракция	90–100%	85–90%	5%

рых NOS возвращается в свое исходное термодинамическое состояние (рисунок 3).

В фазе 1 L-Arg гидроксилируется до OHArg, который нуждается в 1 моле NADPH (донор e^-). В фазе 2 окисление OHArg до цитруллина и NO требует 0,5 молей NADPH и обязательного присутствия BH_4 .

В соответствии с этими представлениями, молекулярный кислород связывается с NO и L-цитруллином в результате двух фаз. Флавиновые кофакторы FAD и FMN, цитохром P450-редуктазный домен NOS могут регулировать электронный перенос с 1,5 молей NADPH на молекулярный кислород в одной или

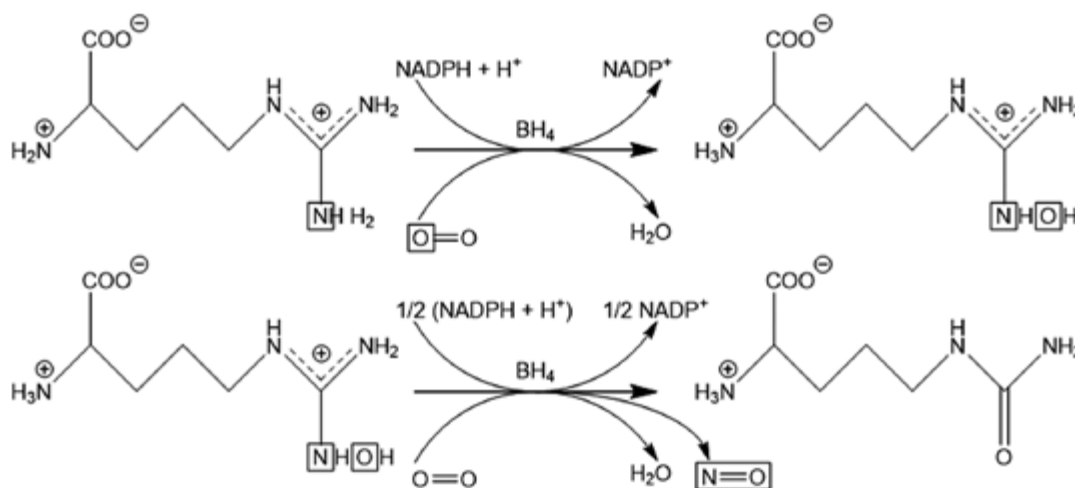


Рисунок 2. Образование NO

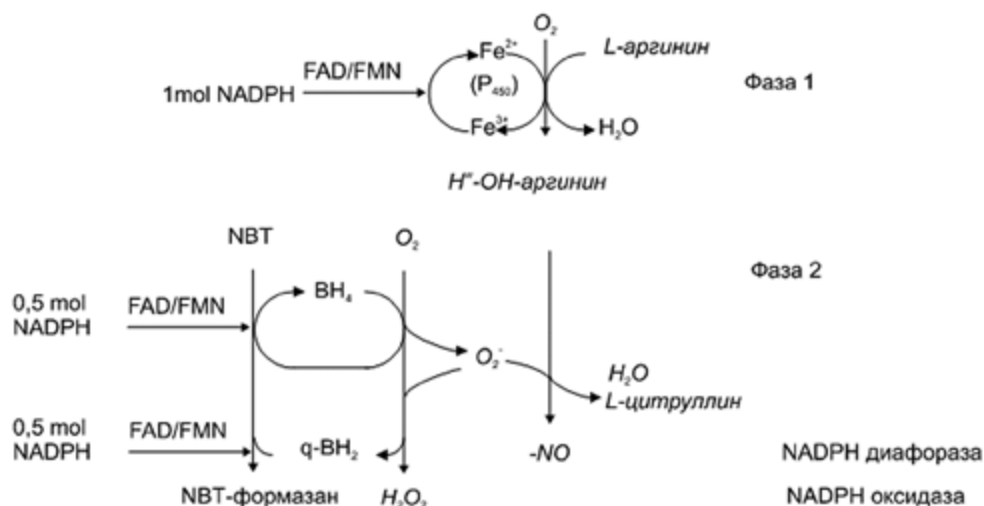


Рисунок 3. Фазы биосинтеза NO в организме

обеих фазах. Флавиновые кофакторы и тетрагидробиоптерин (BH_4) также включаются в электронный перенос [19], и принимают участие в NADPH-зависимом процессе возвращения NOS в исходное состояние.

Образовавшийся оксид азота в дальнейшем быстро диффундирует через клеточные мембраны, в которой он был синтезирован, и далее, не требуя наличия каких-либо рецепторов, также быстро проходит через мембрану клетки-мишени. Нейтральный заряд и малые размеры молекулы оксида азота определяют высокую скорость диффузии, что в свою очередь позволяет идентифицировать её, как нейромедиатор.

Ещё одним важным свойством NO является его способность снижать внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} посредством влияния на активность гуанилатциклазы и аденозиндифосфат (ADP)-рибозилтрансферазы [20]. Также NO участвует в антиоксидантной защите организма, замедляя пероксидное окисление липидов, непосредственно взаимодействуя с супероксид-анионом, что было доказано в опытах *in vitro* [21–22].

Однако при высоких концентрациях, NO проявляет сильное цитотоксическое действие как на здоровые клетки, так и на вредоносные. Тем не менее короткое время жизни молекулы NO не позволяет распространять его канцерогенное действие на целый организм, а только лишь на близлежащие клетки.

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ NO-СИНТАЗ

Концентрация NO в клетке, которая, как правило, является прямым продуктом NOS, играет чрезвычайно важную роль в осуществлении многих физиологических процессов в организме и в регуляции фармакологического действия ряда лекарственных препаратов. С недостатком NO различные авторы свя-

зывают развитие таких заболеваний, как диабет; атеросклероз [44] и гиперхолестеремия.

Избыток NO в организме так же опасен, как и его недостаток. Избыточное содержание NO в организме наблюдается при различных заболеваниях. В этой связи большой практический интерес представляет рассмотрение веществ-ингибиторов NO и анализ механизмов их ингибирующего действия (таблица 2).

Особую группу ингибиторов активности NOS составляет ряд физиологически активных соединений, которые являются ингибиторами индукторов NO-синтазы. Iuvone J., et al, [24] было показано, что такие опиоиды, как D-Ala²-N-метил-Phe⁴-Gly⁵-ол-энкефалин (DAGO) (селективный агонист μ -рецепторов), морфин (агонист μ - и κ -опиоидных рецепторов), транс($\pm$)-3,4-дихлоро-N-метил-N(2-(1-пирролидинил) циклексил) бензен ацетамид (U50-488H) (селективный агонист κ -рецепторов), добавленные в концентрациях 10^{-10} – 10^{-6} М к макрофагальным клеткам J774, активированными LPS, значительно снижали продукцию NO. Данный эффект снимался налоксоном (10^{-12} – 10^{-8} М), который является специфическим опиоидным антагонистом.

Другими ингибиторами индукции iNOS из макрофагов линии J774 являются такие глюкокортикоиды, как дексаметазон (0,001 М – 1 мкМ) и гидрокортизон (0,01 М – 10 мкМ). Их действие снималось эквивалентными концентрациями кортексолона. Остеопонтин (OPN) (Arg-Gly-Asp-фосфопротеин), выделенный из культуры клеток почки человека, является супрессором индукции iNOS, индуцированной LPS.

В настоящее время отсутствуют надежные сведения об активаторах NO-синтазы. Как правило, речь идет о возможной активирующей роли таких индукторов NOS, как интерферон – γ (IFN- γ) и бактериальный липополисахарид (LPS), так как для данных веществ была показана их роль как типичных индукторов mRNA NO-синтазы.

Таблица 2.

Классификация и механизм действия ингибиторов NO-синтазы

Тип ингибиторов	Механизм ингибирования	Дополнительные сведения и примечания
Аналоги и производные аргинина:	Конкурирование с аргинином	Некоторыми видами клеток могут быть метаболизированы до L-аргинина или L-цитруллина, что иногда приводит к парадоксальной стимуляции NOS. Действуют при физиологических значениях температуры и pH
-N ^ω -мометил-L-аргинин (L-NMMA)	Конкурентное, неселективное ингибирование всех NOS	
-N ^ω -диметил-L-аргинин (L-ADMA)	Конкурентное, неселективное ингибирование всех NOS	
-N ^ω -нитро-L-аргинин (L-NNA) -7-нитроиндазол -Фенилдиазен	Необратимое, селективное ингибирование nNOS	Некоторыми видами клеток могут быть метаболизированы до L-аргинина или L-цитруллина, что иногда приводит к парадоксальной стимуляции NOS. Действуют при физиологических значениях температуры и pH
-N ^ω -иминоэтил-L-орнитин (L-NIO) -L-канаванин -N ^ω -амино-L-аргинин	Необратимое, селективное ингибирование iNOS	Ингибируют макрофагальную iNOS более активно, чем конститутивную, нейрональную или эндотелиальную NOS. Действуют при физиологических значениях температуры и pH
Дифенилениодоний	Конкурирование с NADPH. Конкурентное необратимое ингибирование NAD(P)H-флавиновых центров фермента	Ингибирует также супероксид-генерирующую NADPH-оксидазу и митохондриальную NADH-оксидазу. Степень ингибирования зависит от времени экспозиции и температуры
Антагонисты калмодулинов:	Конкурирование с калмодулином	Ингибирует другие калмодулин-зависимые ферменты. Индуцируют Ca ²⁺ -независимую NOS в печени крыс. Нарушение транспорта переноса e ⁻
-Трифторперазин -Хлорпромазин -Калмидозалий хлорид (R24571)	Неконкурентное ингибирование Ca ²⁺ -зависимой nNOS и eNOS	
Ингибиторы синтеза тетрагидробиопте-рина:	Смешанный	
-2,4-диамино-6-гидроксипиримидин (DAHP)	Ингибирование GTP-циклогидролазы-I	Ингибирует другие калмодулин-зависимые ферменты. Индуцируют Ca ²⁺ -независимую NOS в печени крыс. Нарушение транспорта переноса e ⁻
-метотрексат	Ингибирование дигидроптеридинредуктазы	
NO, CO, метиленовый синий, Zn ²⁺	Ингибирование посредством взаимодействия с геном NO-синтазы	Ингибирование nNOS и макрофагальной iNOS. Лигандирование 6-свободной связи в PPIX-домене NOS

Однако на данный момент имеются сведения еще об одном препарате, оказывающем активирующее действие на NOS. Этот препарат представляет собой субстанцию нуклеотидно – пептидной природы, выделенную из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* раса 14 [25].

В состав субстанции входит большое количество аминокислот, витаминов, жирных кислот, а также макро и микроэлементов содержание которых представлено в таблице 3.

Однако основной вклад, определяющий эффективность полученного комплекса, вносит наличие адениновых нуклеотидов, которые обладают достаточно высокой биологической активностью.

Данный препарат, в дозах 0–100 мг/кг, проявлял высокую активирующую способность. Исследования, проводимые на интактных крысах Wistar, и на крысах с диабетом первого и второго типа показали, что при сравнении активирующего действия полученной нуклеотидной субстанции в дозе 10 мг/кг с действием иммуномодулятора Т-активина, K_m субстанции в 2,6 раза меньше, чем таковая у Т-активина. Скорость NOS-катализирующей реакции, в случае с нуклеотидным комплексом, также была выше. У крыс с диабетом 2 типа, после 7 дневного приема препарата, в до-

зе 100 мг/кг, значительно снижался уровень глюкозы в крови за счет роста уровня секретируемого инсулина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что нуклеотидный препарат обладает более выраженным активирующим действием и способствует восстановлению функций фермента при таком заболевании, как сахарный диабет [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведя анализ литературных данных, было установлено, что в настоящее время отсутствует достаточное количество информации о механизмах активирующего действия различных веществ на NOS. С этим связано и малое количество примеров таких веществ. Однако изучение и разработка препаратов способных активировать деятельность NOS не стоит на месте и становится все более актуальной задачей современности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ по Программе реализации комплексных проектов по созданию высокотехнологичного производства (Постановление Правительства РФ № 218 от 09.04.2010 г. шифр конкурса 2016-218-09). Договор № 03.G25.310258.

Таблица 3.

Состав комплексного нуклеотидного препарата,
100 мг/г сухого препарата [25]

Компоненты комплексного нуклеотидного препарата			
Адениновые нуклеотиды (АН), аминокислоты		Витамины	
АН	2800	B1 (тиамин)	0,58
Аминокислоты:		B2 (рибофлафин)	7,15
Лизин	0,78	Ниацин (витамин PP)	10,8
Гистидин	0,39	Холин	253,0
Аргинин	0,64	Пантотеновая кислота	42,5
Аспарагиновая кислота	1,17	B6 (пиридоксин)	0,59
Треонин	2800	B1 (тиамин)	0,58
Серин	0,78	Ниацин (витамин PP)	10,8
Глутаминовая кислота	0,39	Холин	253,0
Пролин	0,64	Пантотеновая кислота	42,5
Глицин	1,17	B6 (пиридоксин)	0,59
Аланин	1,26	Фолиевая кислота	0,83
Валин	0,5	B12 (цианокобаламин)	0,05
Метионин	0,21		
Изолейцин	0,34	Н (биотин)	0,05
Лейцин	0,42	К (филлохинон, пренил-менахинон)	0,62
Тирозин	0,35		
Фенилаланин	0,35		
Цистеин	0,46	Е (токоферол)	0,36
Фосфор	130	Миристиновая	0,023
Калий	294	Миристолеиновая	0,015
Натрий	36,5	Пентадигановая	0,045
Кальций	43,8	Пальмитиновая	2,2
Магний	47,6	Пальмитолеиновая	8,58
Медь	0,2	Маргариновая	0,22
Кобальт	0,16	Гептадеценная	0,23
Железо	1,03	Стеариновая	1,075
Марганец	0,32	Олеиновая	6,525
Цинк	0,19	Линолевая	0,35
Никель	0,17	Линоленовая	0,48
Хром	0,23	Арахидиновая	0,25
		Гадолеиновая	0,65
Молибден	0,35	Арахидиновая	0,30
		Бегеновая	0,05

ЛИТЕРАТУРА

- Lipton S. A., Choi J. B., Pan Zh. H. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*. 1993. V. 364. P. 626–632.
- Бердиев У. Б., Кузнецов Ю. П., Куллин П. Г., Реутов В. П., Шекшеев Э. М. Моделирование спектров ЭПР парамагнитных центров крови на персональных ЭВМ типа IBM PC/XT/AT. М, Ин-т хим. физики АН СССР. 1989. С. 208. [Berdiev U. B., Kuznetsov Yu. P., Kuklin P. G., Reutov V. P., Shekshiev E. M. Modelirovanie spektrov JePR paramagnitnyh centrov krovi na personal'nyh JeVM tipa IBM PC/XT/AT. M, In-t him. fiziki AN SSSR. [Simulation of the EPR spectra of paramagnetic blood centers on personal computers such as IBM PC / XT / AT. M, Institute of Chemical Physics, USSR Academy of Sciences.] 1989. P. 208.]
- Xie O. W., Cho H. J., Galaycay J., Mumford R. A., Swiderek K. K., Lee T. D. Science. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. 1992. V. 256. P. 225–228.
- Sessa W. C., Harrison J. K., Barber C. M., Zeng D. J. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding endothelial cell nitric oxide synthase. *Biol. Chem.*, 1992. V. 267. P. 15274–15276.
- Lowenstein G., Glatt C. S., Bredt D. S. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. *Snyder. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89. P. 6711–6715.
- McMillan K., Masters B. S. S. Prokaryotic expression of the heme- and flavin-binding domains of rat neuronal nitric oxide synthase as distinct polypeptides: identification of the heme-binding proximal thiolate ligand as Cysteine-415 / *Biochemistry*. 1995. V. 34. P. 3686–3693.
- Wang J., Shin W. S., Kawaguchi H., Inukai M., Kato M., Sakamoto A. Contribution of sustained Ca²⁺-elevation for NO production in endothelial cells and subsequent modulation of Ca²⁺ transient in vascular smooth muscle cells in coculture / *J.B.C.*, 1996. V. 271. P. 5647–5651.
- Sheta E. A., McMillan K., Masters B. S. S. Evidence of a bidomen structure of constitutive cerebellar nitric oxide synthase / *J.Biol.Chem.*, 1994. V. 269. P. 15147–15153.
- Ghosh D. K., Stuehr D. I. Macrophage NO synthase: characterisation of isolated oxigenase and reductase domains reveals a head-to-head subunit interaction / D. K. Ghosh, D. I. Stuehr. *Biochemistry*, 1995. V. 34. P. 801–807.
- Rousseau D. L., Einstein A. Substrate-ligand interactions in nitric oxide synthase / *Microsomes and drug oxidations N-Y Acad. Press*, 1996.
- Baserga R., Peruzzi F., Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology / *J. Cancer*. 2003. V. 107. № 6. P. 873–877.
- Cho H. J., Xie O. W., Galaycay J., Mumford R. A. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophage / *J. Exp. Med.*, 1992. V. 176. P. 599–604.
- Knowles R. G., Moncada S. Ca²⁺-mobilizing system can activate NO-synthase in endothelium-derieved coculture / *Trends. Biochem. Sci.*, 1992. V. 17. P. 399–402.
- Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. Biohynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication / *Biochem. pharmacol.*, 1989. V. 38. P. 1709–1715.
- Hevel J. M., White K. A., Marletta M. A. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / *JBC*. 1991. V. 266. P. 22789–22791.
- Chen P., Tsai A., Wu K. K. Systeine 99 of endothelial nitric oxide synthase (NOS III) is for tetrahydrobiopterin-dependent NOS III stability and activity. / *B.B.R.C.* 1995. V. 215. P. 1119–1129.
- Kwon N. S., Nathan C. F., Griffit O. W., Matthews D. E., Stuehr D. J. a-Citrulline Production from a-Arginine by Macrophage Nitric Oxide Synthase / *JBC*. 1990. V. 265. P. 13442–13445.
- Stuehr D. J., Griffith O. W. Mammalian Nitric Oxide Synthases. / *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 1999. V. 1411. P. 217–230.
- Klatt P., Heinzel B., John M., Mayer B. P450 in vivo reduction by NOS and its participation in opiate utilizing processes / *J. Biol. Chem*. 1992. V. 267. P. 11374–11378.
- Паршина С. С. Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Т. 5. № 1. 2006. С. 88–94. [Parshina S. S. Sovremennye predstavleniya o biologicheskikh jeffektah oksida azota i ego roli v razvitiy kardiovaskuljarnoj patologii. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. [Modern ideas about the biological effects of nitric oxide and its role in the development of cardiovascular disease. Cardiovascular therapy and prevention.] T. 5. № 1. 2006. P. 88–94.]
- Нарциссов Я. Р., Серая И. П. Современные представления о биологической роли оксида азота. Успехи современной биологии. 2002. № 3. С. 249–257. [Narcissov Ya. R., Seraja I. P. Sovremennye predstavleniya o biologicheskoi roli oksida azota. Uspеhi sovremennoj biologii. [Modern ideas about the biological role of nitric oxide. Successes of modern biology.] 2002. № 3. P. 249–257.]
- Weinberger B., Laskin D. L., Heck D. E., Laskin J. D. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci*. 2001. № 59(1). P. 5–16.
- Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine / *Lancet*. 1991. V. 338. P. 1546–1550.
- Shi Y. Caspase activation: revisiting the induced proximity model / *Cell*. 2004. P. 855–856.
- Орлова Е. В., Орлова В. С., Марахова А. И., Станишевский Я. М. Комплексный нуклеотидный препарат из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Аналитика. 2018. № 1(38). С. 64–68. [Orlova E. V., Orlova V. S., Marahova A. I., Stanishevskij Ja. M. Kompleksnyj nukleotidnyj preparat iz drozhzhej *Saccharomyces cerevisiae*. Analitika. 2018. № 1(38). P. 64–68.]