

## Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971  
ISI (Dubai, UAE) = 0.829  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
PIHII (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 8.716  
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](https://doi.org/10.15863/TAS) DOI: [10.15863/TAS](https://doi.org/10.15863/TAS)

### International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2020 Issue: 02 Volume: 82

Published: 29.02.2020 <http://T-Science.org>

QR – Issue



QR – Article



**M.M. Mamajanov**  
Namangan State University  
Teacher

**O. Boymatov**  
Namangan State University  
Teacher

**N. Soliyev**  
Namangan State University  
Teacher

**I. Kadirov**  
Namangan State University  
Teacher

## THE EFFECT OF CENTRAL ASIAN COBRA VENOM ON THE ACTIVITY OF ROTENONE SENSITIVE AND INSENSITIVE NADH OXIDASES OF RAT LIVER MITOCHONDRIA AND THEIR CORRECTION BY FLAVOSAN

**Abstract:** After the administration of venom of Central Asian spectacled cobra into rats' organism, the oxidation of NADH from the internal pathway of the respiratory chain of the liver mitochondria slows down, but in the external path, on the contrary, is enhanced. These changes are observed against the background of the release of cytochrome c from the inner mitochondrial membrane. As a result, electron transport from the respiratory chain to the oxygen molecule slows down. If flavosan is introduced into the animal organism with the subsequent administration of poison, the oxidation of NADH in the respiratory chain of the inner mitochondrial membrane is accelerated, but on the external, on the contrary, it slows down.

**Key words:** oxidative phosphorylation, NAD.H-oxidase, flavosan, cobra venom, succinate oxidation, electron transfer, cytosol, respiratory activity, NAD.H oxidation

**Language:** Russian

**Citation:** Mamajanov, M. M., Boymatov, O., Soliyev, N., & Kadirov, I. (2020). The effect of central asian cobra venom on the activity of rotenone sensitive and insensitive nadh oxidases of rat liver mitochondria and their correction by flavosan. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 02 (82), 624-629.

**Soi:** <http://s-o-i.org/1.1/TAS-02-82-106> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2020.02.82.106>

**Scopus ASCC:** 2700.

### ВЛИЯНИЕ ЯДА СРЕДНЕАЗИАТСКОЙ КОБРЫ НА АКТИВНОСТЬ РОТЕНОН ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ И НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ НАД.Н-ОКСИДАЗ МИТОХОНДРИИ ПЕЧЕНИ КРЫС И ИХ КОРРЕКЦИИ ФЛАВОСАНОМ

**Аннотация:** После введения яда Среднеазиатской очковой кобры в организм крыс окисление НАДН на внутреннем пути дыхательной цепи митохондрии печени замедляется, а на внешнем пути, наоборот усиливается. Эти изменения наблюдаются на фоне выхода цитохрома с из внутренней мембраны митохондрий. В результате замедляется перенос электронов из дыхательной цепи до молекулы кислорода.

## Impact Factor:

ISRA (India)	= 4.971	SIS (USA)	= 0.912	ICV (Poland)	= 6.630
ISI (Dubai, UAE)	= 0.829	РИИЦ (Russia)	= 0.126	PIF (India)	= 1.940
GIF (Australia)	= 0.564	ESJI (KZ)	= 8.716	IBI (India)	= 4.260
JIF	= 1.500	SJIF (Morocco)	= 5.667	OAJI (USA)	= 0.350

Если ввести в организм животных флавосан с последующим введением яда окисление НАДН в дыхательной цепи внутренней мембраны митохондрий ускоряется, а на внешнем, наоборот замедляется.

**Ключевые слова:** окислительное фосфорилирование, НАД.Н-оксидаза, флавосан, яд кобры, окисления сукцината, перенос электронов, цитозоль, дыхательной активность, окисления НАД.Н.

### Введение

УДК 591

**Актуальность.** По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от одних только укусов ядовитых змей ежегодно страдают около 0,5 миллиона человек, из которых около 40 тысяч погибают [1-3]. Яды аспидовых змей первично действуют на дыхательный центр [1, 4], нервную систему с вторичным поражением кровообращения [1, 5], они почти не вызывают локальных изменений. Под действием яда кобры многие органы, в том числе и печень, претерпевают обычно острое жировое перерождение. У отравленных животных протоплазма печеночных клеток оказывается мутной и зернистой, снижается количество митохондрий, нарушается дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий [6-9]. При этом низкие концентрации ядов вызывают разобщение дыхания и окислительное фосфорилирование, а большие – ингибирование дыхательной функции митохондрий.

Недавно было установлено, что суммарного флавоноидного препарата из термопсиса (*Thermopsis alterniflora*, сем. бобовых - *Fadaceae*) – флавосан, малотоксичен, введение его орально в дозе 5000мг/кг массы тела не вызывало заметного побочного эффекта и гибели животных [10].

Исследование влияние флавосана на организм животных в условиях гипоксии показало, что он заметно повышает устойчивость животных к кислородному голоданию [11]. Антигипоксический эффект флавосана связан с экономным расходом кислорода в условиях гипоксии [11, 12].

Было показано, что при введении в организм животных флавосана на фоне действия яда кобры продолжительность жизни животных повышается. Более высокие дозы флавосана заметно препятствуют повышению газо-кислородного обмена, то есть организм более экономно расходует кислород [13], что в конечном итоге приводит к увеличению продолжительности жизни животных, отравленных ядом кобры [14].

Исходя из этого, следует считать важным изучение антиядовые действия флавосана при отравлении крыс с ядом среднеазиатской кобры.

**Материал и методика.** В экспериментальных исследованиях были использованы белые крысы самцы массой в среднем 180-200г. Животных содержали на смешанном рационе в хорошо вентилируемом,

светлом помещении, в деревянных клетках (размером 50x30см) по 6-8 крыс в каждой. Пищу и воду крысы получали без ограничения.

В эксперименте проводилось исследование некоторых механизмов антитоксического действия флавосана. В качестве токсина выбрали яд среднеазиатской кобры *Naja naja Oxiana* Eshwald. Животных разделили на 5 группы по 6-8 в каждой. Во второй, третьей, четвертой и пятой группах яд среднеазиатской кобры животным вводили внутримышечно в дозе 2 мг/кг веса [14]. Через 2 мин животным второй, третьей и четвертой группы дополнительно вводили флавосан – 250, 500 и 750 мг/кг массы тела соответственно. Первая группа крыс получала физиологический раствор. Через 15 мин после введения яда кобры животных декапитировали.

Яд среднеазиатской кобры получали из института зоологии АН РУз. В работе были использованы образцы яда коллекции 2010 и 2011 г, высушенного в эксикаторе над хлористым кальцием.

Митохондрия выделяли из ткани печени животных по общепринятому методу дифференциального центрифугирования [15] с некоторыми модификациями [16]. Крыс забивали, извлекали печень и погружали ее в стаканчик со средой выделения следующего состава: сахароза 300мМ, трис-НС1 - 10мМ, ЭДТА - 2мМ. Печень очищали от посторонних тканей (жира, соединительной ткани), затем определяли ее массу путем взвешивания, размельчали ножницами и помещали в десятикратный по сравнению с органом объем предварительно охлажденной среды выделения и гомогенизировали в течение 30-40с в комбинированном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком, имеющим резьбовой ножевой блок с тканеподающим устройством.

Активность полиферментных систем митохондрий определяли после замораживания и оттаивания митохондрий. НАД.Н-оксидазная активность оценивали добавляя в ячейку объемом 1мл 3 мкмоль НАД.Н<sub>2</sub> НАД.Н-оксидазную активность определяли также в присутствии 2 мкг ротенона. Среда изменения: 0,66 М сахароза, содержащая 50 мМ трис-НС1, рН 7,4 и 5 мМ гистидина [17]. Активность оксидазных систем в митохондриях регистрировали полярографически при помощи вращающегося платинового электрода в стандартных условиях в ячейке полярографа объемом 1 мл при 25°С. Содержание белка определяли по методу Лоури [18].

## Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971  
ISI (Dubai, UAE) = 0.829  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 8.716  
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что митохондрии печени имеют две системы окисления – внутренний фосфорилирующий путь окисления сукцината и субстратов, окисляющихся через НАД, и внешний путь свободного окисления добавленного НАД.Н; начальный участок дыхательной цепи этого пути представляет собой НАД.Н<sub>2</sub>-цитохром *b*<sub>5</sub>-редуктазу [19]. Один из этих путей окисления ингибируется ротеноном (внутренний путь окисления). В табл. 1

представлены результаты раздельного определения скоростей окисления НАД.Н по внутреннему и внешнему путям при 25°C. Видно, что введение в организм животных 2 мг яда кобры на кг массы тела яда кобры скорости окисления НАД.Н по дыхательной цепи на 41,2% от контроля. В то же время скорость окисления НАД.Н по внешнему – ротеноннечувствительному пути окисления НАД.Н повышалась на 95,7%.

**Таблица 1. Влияние флавосана на внутренний и внешний путь окисления НАД.Н митохондрии на фоне отравления крысы ядом кобры (M ± m; n = 6-7)**

Вариант	Дозы флавосана, мг/кг	Скорость дыхания, нанограмм атом кислорода/мин мг белка	
		Внутренний путь окисления НАД.Н	Внешний путь окисления НАД.Н
Интактные животные	0	61,24±5,05	4,60±0,42
Отравленные животные	0	36,01±4,21****	9,00±0,77****
	250	42,62±4,00****	7,81±0,53****
	500	49,84±4,67***	6,90±0,38***
	750	54,45±3,85**	5,92±0,32*

Примечание: здесь степень достоверности различий: \*P < 0,05; \*\*P < 0,02; \*\*\*P < 0,01; \*\*\*\*P < 0,001.

Таким образом, эти данные указывают, что торможение дыхательной активности внутренней мембраны и повышение внешнего пути окисления митохондрий является одним из самых ранних функциональных нарушений митохондрий при отравлении животных с ядом кобры.

Введение флавосана на фоне отравления животных ядом кобры приводит к нормализации внутреннего и внешнего пути окисления НАД.Н митохондрии и эти изменения зависели от дозы флавосана. Так, если после введения 250, 500 и 750 мг флавосана на кг массы тела животных внешний путь окисления НАД.Н повышается соответственно на 69,8; 50,0 и 28,7% от уровня нормы, то внутренний путь уменьшается – 30,4; 18,6 и 10,6%. Это означает, что флавосан стабилизирует внутреннюю мембрану митохондрий и тормозит выбывание цитохрома *c* из мембраны.

На наш взгляд, условиям активации внешнего пути окисления НАД.Н и ингибирования внутреннего пути окисления субстратов при отравлении животных ядом кобры является десорбция цитохрома *c* внутренней мембраны митохондрий в межмембранное пространство, в результате чего происходит подключение системы флавинов-цитохром *b*<sub>5</sub> к цитохромоксидазе. Эти результаты свидетельствуют о глубоком нарушении сопряжения между белок-фосфолипидными связями внутренней мембраны митохондрий при набухании [20, 21]. Нарушения в мембранах, связанные с изменениями фосфолипидов, в значительной степени изменяют способность

внутренней мембраны митохондрий к акцептированию цитохрома *c* [21, 22]. Эти характеристики очень чувствительны к образованию нарушений мембран и изменяются даже при малых степенях «скрытых» повреждений [22]. На наш взгляд, расщепление фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий эндогенными фосфолипазами при действии яда кобры приводит к нарушению функции свободноплавающего переносчика восстановительных эквивалентов от дегидрогеназ к цитохромным цепочкам – коэнзим Q [23]. В дыхательной цепи существуют три центра связывания коэнзима Q: 1) исследованная и охарактеризованная Л.С. Ягужинским и сотр. [24] гидрофобная площадка в сукцинатдегидрогеназе; 2) участок дыхательной цепи между цитохромами *b* и *c*<sub>1</sub>, где связываются антимицин А, 2-гидрокси-3-алкилбензо- и нафтохиноны; 3) место связывания ротенона в НАД.Н-дегидрогеназе [23]. В этих точках связывания коэнзима Q взаимодействие ядра коэнзима с соответствующим ферментом осуществляется за счет разных функциональных групп молекулы коэнзима Q [24].

Поврежденные митохондрии являются спусковым крючком освобождения цитохрома *c* через митохондриальные поры [25]. Высвобождающийся цитохром *c* является «смертным приговором» клетки [26]. Цитохром *c* влечёт за собой передачу сигнала апоптоза, результатом которого часто является различные заболевания. Так, во многих апоптозных нейронах в период развития у позвоночных нервной

## Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971  
ISI (Dubai, UAE) = 0.829  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 8.716  
SJIF (Morocco) = 5.667

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

системы происходит утрата кардиолипина - легкоокисляемого фосфолипида, входящего в состав внутренней мембраны митохондрий. Показано, что содержание кардиолипина снижается перед исчезновением в этих клетках митохондрий, причем к моменту утраты кардиолипина масса митохондрий уменьшается незначительно. А тот факт, что исчезновение кардиолипина конкурентно связано с продукцией митохондриями активных форм кислорода и увеличением перекисидации липидов указывает на участие в этих процессах свободных кислородных радикалов [27]. Со сказанным хорошо коррелирует сообщение принципиальной важности о двух стадийности процесса освобождения цитохрома  $c$  из митохондрий апоптотических клеток. На первой стадии наблюдается отделение цитохрома  $c$  от внутренней мембраны митохондрий, где он ассоциирован с кардиолипином за счет электростатического и/или гидрофобного взаимодействия. Это отделение происходит после окислительной модификации кардиолипина. Последующее повышение проницаемости внешней мембраны митохондрий под действием онкобелка Bax приводит к высвобождению цитохрома  $c$  из митохондрий [28]. Об утрате молекулярного взаимодействия между цитохромом  $c$  и кардиолипином, обусловленной перекисным окислением липидов, несколько раньше сообщали и другие исследователи [29]. Именно модификация кардиолипина в условиях перекисного окисления липидов индуцирует выход цитохрома  $c$  из митохондрий в цитозоль, что является одним из важных начальных этапов апоптоза.

Цитохром  $c$ , вышедший из митохондрии в цитозоль, связывается с цитозольным белком, названным "первый фактор, активирующий апоптоз" (Araf-1). С Araf-1 связываются также дезоксиАТР (dАТР) и несколько молекул прокаспазы 9 (неактивного предшественника каспазы 9, особого фермента-протеазы) [30-32]. После образования комплекса прокаспазы 9 расщепляется на каспазу 9 и более короткий пептид, не обладающий какой-либо активностью. Каспаза 9 атакует прокаспазу 3, расщепляя ее с образованием активной каспазы 3. Каспаза 3 – это протеаза, которая осуществляет протеолиз ферментов, занимающих ключевые позиции на метаболической карте клетки, а также белки-предшественники нуклеаз и структурные белки. Все это в конечном счете АТФ аза либо инактивируется окисленной формой фосфатидилсерина, либо просто не узнает окисленный фосфолипид. Вот почему окисление фосфатидилсерина посредством АФК ведет к его

появлению во внешнем слое плазматической мембраны. По-видимому, существует специальный рецептор, обнаруживающий фосфатидилсерин в наружном липидном слое. Предполагается, что этот рецептор, связав фосфатидилсерин, шлет внутрь клетки сигнал апоптоза.

Здесь в первую очередь нас интересует не то, в каких далее процессах и в какой роли участвует выделившийся цитохром  $c$ , а сам факт высвобождения его из митохондрий. С нашей точки зрения, этот простой, на первый взгляд, акт очень важен, так как в качестве положительной обратной связи поддерживает нарушение транспорта электронов в дыхательной цепи, снижает утилизацию  $O_2$  митохондриями и, следовательно, способствует накоплению его в клетке и устойчивости необходимого для апоптоза состояния окислительного стресса сначала в митохондриях, затем в цитоплазме и внутри всей клетки. К тому же, положительная обратная связь по поддержанию окислительного стресса в клетках реализуется, очевидно, и по другим каналам. Одним из них является активных форм кислород - зависимое повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) с образованием и накоплением, в частности, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина. Правда, это окислительное повреждение мтДНК в какой-то степени репарируется [33]. Другой канал такой обратной связи может действовать путем окислительного повреждения мтДНК-полимеразы, что должно приводить к уменьшению репликации мтДНК [34] и соответственно ослаблению митохондриальной базы. Таким образом, в митохондриях существуют разные способы поддержания возникшего в них окислительного стресса не ниже какого-то определенного уровня.

Анализируя полученные результаты можно заключить, что в присутствии яда кобры скорости окисления НАД.Н по внутреннему пути дыхательной цепи митохондрии подавляется, а скорости окисления НАД.Н по внешнему пути повышается. Эти изменения происходят на фоне десербии цитохрома  $c$  из внутренней мембраны митохондрии и значительному повышению процесса перекисного окисления липидов митохондрии. Эти факты свидетельствуют о том, что при отравлении животных ядом кобры наблюдается глубокие нарушения в системе окислительного фосфорилирования и цепи переноса электронов. Введение флавосана в организм животных отравленных ядом кобры приводит к повышению скорости окисления НАД.Н по внутреннему пути дыхательной цепи митохондрии и подавлению скорости окисления НАД.Н по внешнему пути.

## Impact Factor:

ISRA (India) = 4.971	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	PIIHQ (Russia) = 0.126	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 8.716	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 5.667	OAJI (USA) = 0.350

## References:

1. Orlov, B.N., & Val'ceva, I.A. (1977). *Jady zmej*. (p.250). Tashkent: Medicina.
2. Orlov, B.N., et al. (1979). Fiziologicheskie mehanizmy nejrotrofnogo dejstvija zmeinyh jadov. - *Uspehi fiziol. nauk*, Moskva, T.10, №2, pp.24-44.
3. Isaev, I.V., et al. (2000). Biologicheskie i fiziko-himicheskie svojstva, sostav i primeneniem zmeinyh jadov. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*, Moskva, №3, pp.14-23.
4. Allamuratov, Sh.I., et al. (1995). *Gazokislorodnyj obmen myshej pri dejstvii letal'nyh i neletal'nyh doz zootoksinov*. (p.19). Biologija va jekologijaning xozirgi zamon muammolari, ToshDU, P kism.
5. Arutunjan, R.A., Voskanjan, A.V., Arutunjan, K.R., & Martirosjan, S.Sh. (2000). Issledovanie vlijaniya jadov pchel i nekotoryh vidov zmej na termoreguljaciju u krysv. - *Rossijskij fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova*, Sankt-Peterburg, T.86, № 2, pp. 210-215.
6. Sahibov, D.M., Sorokin, V.M., & Jukel'son, L.Ja. (1972). *Himija i biohimija zmeinyh jadov*. (p.186). Tashkent: Fan.
7. Sattjev, R. (1974). *Vlijanie jadov sredneaziatskih zmej na strukturu i funkicii mitohondrij*: Dis.... kand. biol. nauk. (p.147). Tashkent: institut biohimii ANRUz.
8. Sul'tonov, Sh.K., et al. (1995). *Osobennosti vlijanie toksicheskix doz jada gjurzy i kobry na dyhanie mitohondrij pecheni krysv i pustynnyh cherepah in vivo*. - V kn: *Organizm i Sreda*. (pp.182-183). Tashkent: Fan.
9. Almatov, K.T., et al. (1998). Vlijanie jada sredneaziatskoj kobry i ego frakcii, obladajushhie fosfolipazy A2 aktivnost'ju na okislitel'nuju fosforilirovanie v mitohondrijah pecheni. *Vestnik TashGU im M.Ulugbeka*, №2 pp.10-14.
10. Hushbaktova, Z.A. (1997). Farmakologicheskie issledovaniya novyx kardenolidov, cikloartonyh glikozidov, produktov ih transformacii i polifenol'nyh soedinenij. - Avtoref. diss... dokt. biol. Nauk. (p.32). Tashkent.
11. Mamazhanov, M.M., Hushbaktova, Z.A., & Almatov, K.T. (2006). *Vlijanie flavosana na osnovnoj obmen i jenergeticheskij metabolizm mitohondrij nekotoryh organov krysv*. - V sb.: *Aktual'nye problemy biologii, jekologii i pochvovedeniya*. Tezisy doklada. (p.74). Tashkent.
12. Rahimova, Sh., & Mamazhanov, M.M. (2007). *Gipoksijada flavosanni asosij almashinuvga ta#siri*. - Aktual'nye problemy biologii, jekologii i pochvovedeniya. Tezisy doklada. (p.83). Tashkent.
13. Almatov, K.T., et al. (2007). *Dejstvie flavosana na osnovnoj obmen zhivotnyh otravlennyh jadom sredneaziatskoj kobry naja O[iana Echwald*. - V sb.: "Fizikavij-kimjovij biologija va biotehnologijaning istikbollari". Tezisy dokladov. (pp.276-277). Andizhon.
14. Almatov, K.T., Mamazhanov, M.M., & Hushbaktova, Z.I. (2007). *Antijadovye dejstvija flavosana*. - V sb.: "Fizikavij-kimjovij biologija va biotehnologijaning istikbollari". Tezisy dokladov. (pp.274-276). Andizhon.
15. Schneider, W.C., Hogeboom, G.N. (1951). Cytochemical studies of mammalian tissues the isolation of cell components by differential centrifugation. *Cancer. Res.*, V. 19, pp.1-22.
16. Almatov, K.T., et al. (2013). *Organizmning nafas olishi va jenergiya hosil qilishini aniqlash*. (p.103). Tashkent.
17. Rahimov, M.M., & Almatov, K.T. (1977). Nekotorye osobennosti degradacii polifermentnyh sistem mitohondrij pecheni krysv podvergavshisja teplovym vozdeystvijam. - *Biohimija*. Moskva, T. 42, № 10, pp. 1852-1863.
18. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., & Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. - *J. Biol. Chem.*, V. 193, N. 1, pp.265-274.
19. Skulachev, V.P. (1969). *Akkumuljacija jenerгии v kletke*. Moskva: Nauka.
20. Almatov, K.T., & Rahimov, M.M. (1977). Skrytye povrezhdenie polifermentnyh sistem mitohondrij. - *Uzbek. biol. zhurn.*, №4, pp.3-6.
21. Agzamov, H. (1982). *Izuchenie skrytyh povrezhdenij polifermentnyh sistem vnutrennej membrany mitohondrij pri patologii i stress vozdeystvijah*. - Diss.... uch. st.kand.biolog. nauk. Tashkent.
22. Almatov, K.T., Agzamov, H., Rahimov, M.M., & Turakulov, Ja.H. (1981). Kolichestvennaja ocenka skrytyh povrezhdenij v membranah mitohondrij. *Uzbek. biol. Zhurnal*, № 2, pp.3-7.
23. Lenaz, G. (1979). The role of lipids in the structure and function of membranes. *Subcellular biochemistry*. - Ancona, Italy, N.6, pp. 233-317.

**Impact Factor:**

**ISRA (India) = 4.971**  
**ISI (Dubai, UAE) = 0.829**  
**GIF (Australia) = 0.564**  
**JIF = 1.500**

**SIS (USA) = 0.912**  
**PIHHI (Russia) = 0.126**  
**ESJI (KZ) = 8.716**  
**SJIF (Morocco) = 5.667**

**ICV (Poland) = 6.630**  
**PIF (India) = 1.940**  
**IBI (India) = 4.260**  
**OAJI (USA) = 0.350**

24. Kostyrko, V.A., et al. (1977). *O prirode vzaimodejstvija inhibitorov s mestami svjazyvvanija KoQ v dyhatel'noj cepi mitohondrij. - Mitohondrii. Akkumuljacija jenerгии i reguljacija fermentativnyh processov.* (pp.116-123). Moskva: Nauka.
25. Yang, J., et al. (1997). Prevention of apoptosis by Bcl-2: Release of cytochrome c from mitochondria blocked. - *Science*, V. 275, N.5303, 1129–1132.
26. Green, D. R., & Reed, J. C. (1998). Mitochondria and apoptosis. - *Science*, V. 281, N 5381, 1309–1312.
27. Kikland, R. A., Adiphatla, R. M., Hatcher, J. F., & Franklin, J. L. (2002). *Neuroscience*, V. 115, № 2, p.587.
28. Ott, M., Robertson, J. D., Gogvadze, V., Zhivotovsky, B., & Orrenius, S. (2002). *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, V. 99, №3, p. 1259.
29. Shidolji, Y., Hayashi, K., Komura, S., Ohishi, N., & Yagi, K. (1999). *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, V. 264, № 2, p. 343.
30. Skulachev, V.P. (1996). V svoem mezhhembrannom prostranstve mitohondrija tait «belok samoubijstva», kotoryj, vyjdja v citozol', vyzyvaet apoptoz. - *Biohimija*. Moskva, T.61, vyp.11, pp.2060-2063.
31. Skulachev, V.P. (2000). *Kislород i javlenija zaprogramirovannoj smerti.* - (Pervoe Severinskoe chtenie, pročitano 21 dekabrja 1999g.). (p.47). Moskva.
32. Skulachev, V.P. (2001). Javlenija zaprogramirovannoj smerti. Mitohondrii, kletki i organy: rol' aktivnykh form kisloroda. *Sorosovskij Obrazovatel'nyj Zhurnal*, T. 7, №6, pp. 4-10.
33. Bohr, V. A., Stevnsner, T., & de Souza-Pinto, N. (2002). *C Gene.*, V. 286, № 1, p. 127.
34. Graziewicz, M. A., Day, B. J., Copeland, W. C. (2002). *Nucl. Acids Res.*, V. 30, №13, p. 2817.