

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РОБОТИ

УДК 577.115; 576.36; 57.021

ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД НОРМАЛЬНИХ І ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИН, КУЛЬТИВОВАНИХ З N-АЦИЛЕТАНОЛАМІНАМИ

В. С. АСМОЛКОВА, Г. Й. ЛАВРЕНЧУК, В. М. КЛІМАШЕВСЬКИЙ, Н. М. ГУЛА

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: asmolkova@gmail.com

У роботі порівнювали вплив N-стеароїлетаноламіну (NSE), N-олеоїлетаноламіну (OEA), суміші насичених і ненасичених N-ацилетаноламінів (NAE) на фосфоліпідний склад нормальних та трансформованих фібробластів у культурі.

Показано, що культивування клітин з NSE знижує відсотковий вміст фосфатидилінозиту (PI), фосфатидилсерину (PS) та сфінгомієліну (SM) – попередників месенджерів внутрішньоклітинного сигналу. У разі культивування клітин з OEA рівень SM також зменшується, а вміст PS та PI, навпаки, підвищується. Суміш NAE також знижує рівень PS та SM у клітинах та спричинює підвищення кількості фосфатидилхоліну (PC). Особливої уваги заслуговує зниження вмісту основного фосфоліпиду мітохондріальних мембран дифосфатидилгліцеролу (DPG) за дії NSE та суміші NAE. Під впливом OEA рівень DPG зростає.

У трансформованих фібробластах лінії L₉₂₉ N-ацилетаноламіни також модулюють фосфоліпідну складову клітинних мембран: введення NSE призводить до зменшення кількості фосфатидилетаноламіну, а OEA та суміш NAE підвищують вміст SM у трансформованих клітинах.

Отже, ефекти NAE на фосфоліпідний склад нормальних та трансформованих клітин є різними і залежать від хімічної структури сполуки та типу клітини-мішені.

Ключові слова: N-ацилетаноламіни, фосфоліпіди, фібробласти, трансформовані клітини, культура клітин.

N-ацилетаноламіни (NAE) – жирнокислотні похідні етаноламіну, які проявляють широкий спектр біологічних ефектів, до яких відносять: індукцію апоптозу та/або пригнічення чи стимуляцію проліферації різних типів клітин [1], пригнічення процесів вільнорадикального окислення ліпідів [2], притаманні їм мембранопротекторні, антиоксидантні, кардіопротекторні, проти-запальні, імуномодулювальні властивості [3, 4] тощо. Механізми реалізації цих проявів залишаються недостатньо з'ясованими. Численні дослідження вказують на рецепторні шляхи реалізації ефектів NAE [5], але багато авторів акцентує увагу на тому, що NAE виявляють свої ефекти, не зв'язуючись із рецепторами [6, 7]. Таким ефектом є мембранопротекторна здатність NAE, яка реалізується в умовах дії на клітину ушкоджуючих факторів [8]. Необхідно підкреслити, що ефекти окремих сполук із групи N-ацилетаноламінів та суміші NAE, у складі якої вони синтезуються в організмі

при патологічному стані, можуть бути протилежними або відрізнятись. Імовірно, реалізація біохімічних функцій різних N-ацилетаноламінів, що утворюються в організмі в певному співвідношенні [9], залежить від їхньої скоординованої дії, у тому числі від природи клітини-мішені і ступеня її диференціації. Також ефекти NAE можуть залежати як від довжини жирнокислотного ланцюга сполуки і ступеня її ненасиченості, так і від застосованих концентрацій сполуки і біохімічного механізму її дії.

На сьогодні добре відомо, що значну роль у клітинних процесах відіграють стан та склад плазматичної мембрани, які залежать від фази клітинного циклу [10]. На функціональні властивості мембран впливає рівень вмісту окремих фосфоліпідів, зокрема сфінгомієліну. Співвідношення їх, так чи інакше, змінює плинність, щільність, проникність та поверхневий заряд плазматичної мембрани. Серед багатьох функцій, що властиві фосфоліпідам у складі плазматичної мембрани, слід також виокреми-

ти їхню участь у передачі клітинного сигналу. Значна кількість фосфоліпідів та їхніх похідних (фосфатидові кислоти, фосфатидилінозитол (PI), фосфатидилсерин (PS), сфінгомелін (SM), лізофосфоліпіди та ін.) виступають як вторинні посередники або їхні попередники [11, 12]. Функціонування різних типів клітин, крім іншого, може бути пов'язано з модифікацією ліпідного складу їхніх мембран, а деякі ефекти NAE, наприклад кардіопротекторна дія, можуть опосередковуватися впливом на функціонування клітинних мембран. Так, позарецепторні ефекти NAE реалізуються саме через плазматичну мембрану, як структурну основу організації сигнальних комплексів [13, 14]. Тому визначення стану ліпідного пулу є важливим у розумінні перебігу процесів життєдіяльності клітини за нормальних та патологічних умов та механізмів дії N-ацилетаноламінів.

Метою роботи було дослідження фосфоліпідного складу плазматичних мембран нормальних та трансформованих клітин в умовах впливу NSE, OEA та суміші NAE.

Матеріали і методи

Досліди проведені на первинній культурі фібробластоподібних та міогенних клітин щурів і перевивній (трансформованій метилхолантеном) лінії фібробластів L₉₂₉ (лінія клітин зі сполучної тканини миші СЗН). Первинну культуру клітини щурів одержували в асептичних умовах від новонароджених щурів віком до 1 доби шляхом механічного подрібнення їхньої м'язової тканини (забій тварин проводився відповідно до вимог комісії з контролю за правилами роботи з експериментальними тваринами), ензиматичної обробки (0,25%-й розчин трипсину, розчин Версену у співвідношенні 1 : 1) та подальшого культивування виділених клітин згідно зі стандартними методами роботи із клітинними штамми [15]. Культивування клітин здійснювали в поживному середовищі, яке складалось із середовища RPMI-1640 (Sigma, США), 10%-ї ембріональної телячої сироватки з додаванням гентаміцину із розрахунку 10 мкг/мл. Клітини вирощували при температурі 37 °С у вигляді моношару на покривних скельцях (розмірами 16 × 8 мм). В експеримент брали клітини у стадії логарифмічного росту.

N-стеароїлетаноламін (NSE), олеоїлетаноламін (OEA) та суміш N-ацилетаноламінів (NAE) синтезували у відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна [16]. Суміш NAE одержували із жирних кислот

риб'ячого жиру. У складі суміші були N-ацилетаноламіни з насиченими та ненасиченими жирними кислотами, вміст яких складав 24,66 та 73,66% відповідно.

В експерименті використовували розчини N-стеароїлетаноламіну, олеоїлетаноламіну та суміші N-ацилетаноламінів у концентрації 0,1 мкМ. Для розрахунків концентрацій за молекулярну масу суміші було прийнято середню величину молекулярних мас NAE у складі суміші – 290. Розчини готували шляхом розведення наважки відповідних сполук у мінімальній кількості етанолу до повного розчинення та доведенням їх до необхідної концентрації культуральним середовищем. Кінцева концентрація етанолу в культуральному середовищі дорівнювала 0,01%. Для дослідження впливу NAE культуру розділяли на певну кількість частин, кожна з яких культивувалася з досліджуваною речовиною у зазначеній вище концентрації.

Для відкріплення клітин від скла до пляшечок, в яких росли досліджувані культури клітин, додавали 0,2 мл розчину версену (0,02%) і витримували 10 хв. Отриману суспензію клітин, піпетували і переносили до скляних центрифужних пробірок, після чого додавали 0,6 мл екстрагуючої суміші – хлороформ : метанол (2 : 1 за об'ємом) і проводили екстракцію ліпідів за методом E. C. Bligh і W. I. Dyer [17]. Розділення фосфоліпідів проводили двовимірною мікротонкошаровою хроматографією на платівках «Сорбфіл» (аналог «Silufol», Росія) на ПЕФТ плівці 100x100 мм за методом V. E. Vaskovsky [18] із використанням у першому напрямі системи хлороформ : метанол : бензол : 28% аміак (60 : 30 : 10 : 6), а у другому – хлороформ : метанол : бензол : ацетон : льодяна оцтова кислота : вода (70 : 30 : 10 : 5 : 4 : 1).

Неспецифічне виявлення ліпідів проводили шляхом обприскування платівок 10%-им розчином концентрованої сірчаної кислоти в метанолі та наступного нагрівання при 180–200 °С. При цьому відбувалась мінералізація ліпідів, внаслідок чого вони неспецифічно забарвлювались у чорний колір.

Вміст загальних та індивідуальних фосфоліпідів визначали за кількістю неорганічного фосфору в ліпідних екстрактах за допомогою молібдатного реагенту Vaskovsky [19].

Експериментальні дані було оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента ($P < 0,05$).

Жирнокислотний склад суміші NAE (%)

Жирна кислота	Вміст, %	Жирна кислота	Вміст, %
Капринова (C _{10:0})	0,00989	Арахінова (C _{20:0})	2,08045
Лауринова (C _{12:0})	0,08085	Гондова (C _{20:1})	9,57936
Лауролейнова (C _{12:1})	0,00952	Ейкозадієнова (C _{20:2})	0,05292
Тридеканова (C _{13:0})	0,05049	Генейкозанова (C _{21:0})	0,30973
Ізоміристинова (C _{14:0})	0,04194	Ейкозатрієнова (C _{20:3})	0,11899
Міристинова (C _{14:0})	8,33590	Арахідонова (C _{20:4})	0,79290
Мірістолейнова (C _{14:1})	0,38295	Бегенова (C _{22:0})	1,40944
Тетрадекадієнова (C _{14:2})	0,12011	Ейкозапентаєнова (C _{20:5})	5,64781
Пентадеканова (C _{15:0})	0,48513	Ерукова (C _{20:1})	9,12287
Ізопальмітинова (C _{16:0})	0,09234	Докозадієнова (C _{22:2})	0,02742
Пальмітинова (C _{16:0})	13,22696	Докозатрієнова (C _{22:3})	0,36264
Пальмітолейнова (C _{16:1})	11,02838	Докозатетраєнова (C _{22:4})	0,02919
Маргарінова (C _{17:0})	1,44687	Докозапентаєнова (C _{22:5})	0,01881
Гептадеценева (C _{17:1})	1,04279	Докозагексаєнова (C _{22:6})	2,48835
Стеаринова (C _{18:0})	3,86575	Докозагексаєнова (C _{22:6})	5,73956
Олейнова (C _{18:1})	15,95053		
Лінолева (C _{18:2})	4,22618		
Ліноленова (C _{18:3})	1,26029		

Результати та обговорення

Дослідження фосфоліпідного складу нормальних фібробластоподібних та міогенних клітин показало, що, порівняно з контролем, клітини, які культивувалися з NSE, характеризуються низьким рівнем SM, PS, PI та дифосфатидилгліцеролу (DPG) (рис. 1). Зазначимо, що розташування фосфатидилхоліну (PC) та SM у клітині пов'язане переважно із зовнішньою поверхнею клітинної мембрани, в той час як фосфатидилетаноламін (PE), PI та PS локалізовані переважно на її внутрішній поверхні. Таким чином, зміни відбуваються саме в цих структурних компонентах мембрани. PI та PS є посередниками передачі сигналу всередину клітини [20, 21] і тому зниження їхнього вмісту може свідчити про участь NSE у функціонуванні сигнальних систем клітин, зокрема у функціонуванні фосфатидилінозитольного каскадного шляху, який бере участь у регуляції клітинного циклу і проліферації, апоптозу, полярності клітин та їхнього диференціювання тощо [22, 23]. В той самий час відсотковий вміст попередника фосфатидилхоліну – PE – вірогідно збільшується, що може бути проявом

певних адаптивних змін, які відбуваються у структурі плазмалеми в умовах дії NSE.

Культивування клітин з 0,1 мкМ ОЕА призводить до вірогідного по відношенню до контролю зниження процентного вмісту PC та SM (рис. 2). Зменшення кількості сфінгомієліну, важливого попередника вторинних посередників – цераміду та сфінгозину – вказує на можливий опосередкований вплив ОЕА та NSE на перебіг сигнальних процесів у сфінго-

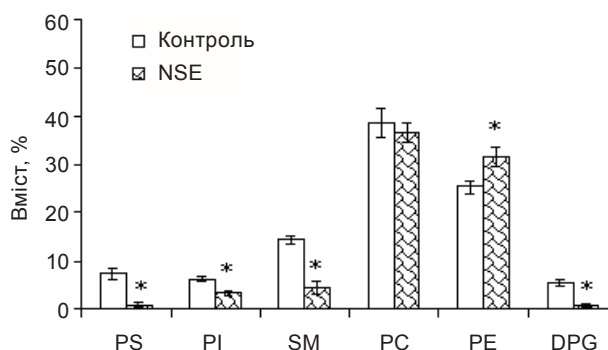


Рис. 1. Фосфоліпідний склад нормальних клітин за дії NSE (%). Тут і на рис. 2–6 * відмінності вірогідні порівняно з даними контролю, P < 0,05

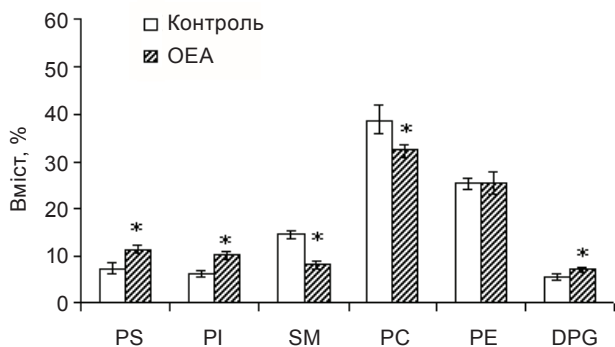


Рис. 2. Фосфоліпідний склад нормальних клітин за дії OEA (%)

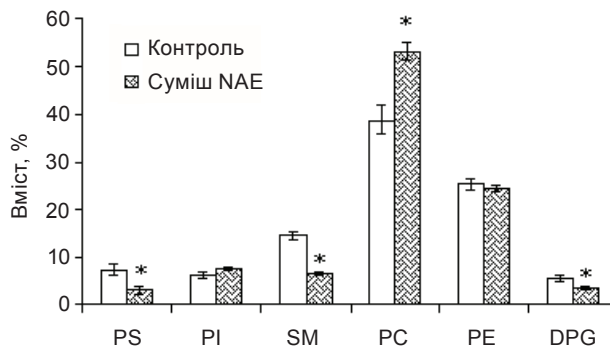


Рис. 3. Фосфоліпідний склад нормальних клітин за дії суміші NAE (%)

мієліновому сигнальному шляху, що задіяний в регуляції таких процесів як проліферація та апоптоз клітин [24]. Зменшення кількості PC може бути наслідком активації фосфоліпази A2: так Zolse G. зі співавторами показав, що насичені N-ацилетаноламіни з довжиною ланцюга 12, 16, 18 атомів вуглецю та ненасичені N-ацилетаноламіни з довжиною ланцюга 18 атомів вуглецю підвищують активність цитозольної фосфоліпази A2 [25]. Активація фосфоліпази A2 веде до зменшення кількості фосфоліпідів, головним чином PE та PC. Не виключено, що OEA впливає на активність фосфоліпази A2 та регулює процеси обміну PC.

В той же час, за культивування клітин з OEA, рівень PE не змінюється, а вміст DPG, PS та PI вірогідно зростає порівняно з контрольною частиною культури. Такі протилежні щодо PS та PI результати (порівняно з тією частиною культури, яка росла у присутності NSE) можуть бути підтвердженням втручання NSE та OEA у функціонування відмінних сигнальних систем. Так NSE може впливати на роботу фосфатидилінозитольного каскадного шляху, а OEA – на функціонування сфінгомієлінового сигнального шляху, як було зазначено вище.

Культивування клітин із сумішшю NAE, як і у разі з NSE, показало зниження процентного вмісту PS, SM та DPG. Рівень PC при цьому вірогідно зростає майже на 20% порівняно з контролем (рис. 3).

Окремої уваги заслуговують одержані дані щодо змін вмісту DPG: зниження його відсоткового вмісту за дії NSE і суміші NAE та, навпаки, зростання за дії OEA. Враховуючи, що дифосфатидилгліцерол майже виключно міститься у мітохондріях, коливання кількості DPG можуть, певною мірою, спричинювати структурні зміни мітохондріальної мембрани та зміни її функцій. Таким чином перерозподіл

DPG у мембрані мітохондрій за дії NAE може призводити до змін функціонування клітин, зокрема досліджуваних нами.

З рис. 4 видно, що у трансформованих фібробластах частина культури, що росла у присутності NSE, характеризується достовірним зниженням відсоткового вмісту PE.

Культивування клітин з OEA та сумішшю NAE, у свою чергу, призводить до підвищення рівня сфінгомієліну (рис. 5 та 6). Відомо, що сфінгомієлін є одним з основних компонентів плазматичних мембран клітин, вторинним посередником, який входить до складу ліпідних рафтів. Ліпідні рафти є платформами для таких клітинних функцій, як ліганд-рецепторні взаємодії та сигнальна трансдукція [26, 27]. Так, М. Массатоне зі співавторами показав, що саме через ліпідні рафти регулюється функціонування ендоканабіноїдної системи взагалі [28] та метаболізм 2-AG та анандаміду зокрема [29]. Також відомо, що ліпідні рафти беруть участь у процесі тканиноспецифічної перебудови фібробластів [30]. Саме тому не слід ігнорувати можливість, що OEA та суміш NAE

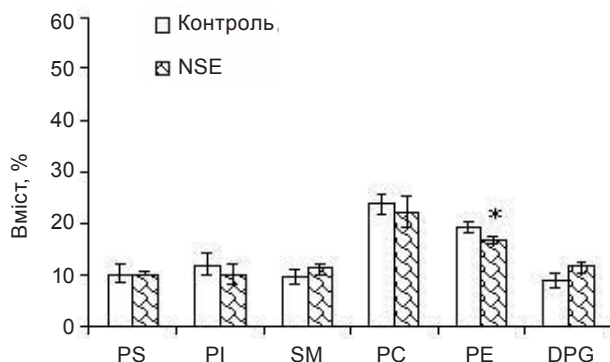


Рис. 4. Фосфоліпідний склад трансформованих клітин лінії L₉₂₉ за дії NSE (%)

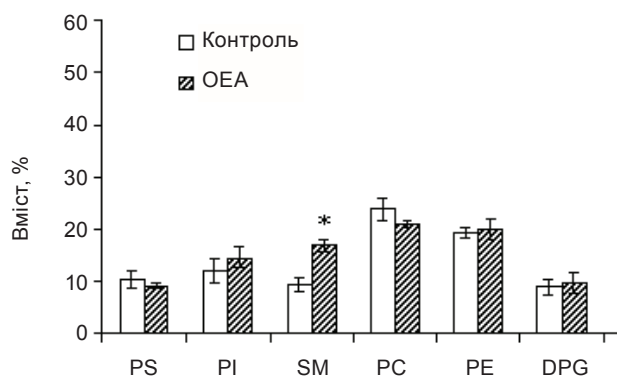


Рис. 5. Фосфоліпідний склад трансформованих клітин лінії L_{929} за дії OEA (%)

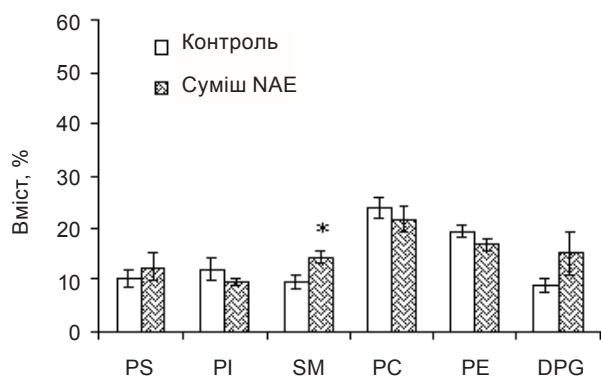


Рис. 6. Фосфоліпідний склад трансформованих клітин лінії L_{929} за дії суміші NAE (%)

можуть впливати на організацію мембранних мікродоменів, ліпідних рафтів, які відіграють важливу роль у клітинній регуляції [31].

Отже, дослідження фосфоліпідного складу клітин показало, що культивування нормальних клітин з NSE знижує в них відсотковий вміст PI, PS та SM – важливих посередників передачі внутрішньоклітинного сигналу. Зроблено припущення про можливу опосередкованість такого ефекту фосфоліпазою A2. Суміш NAE також знижує у клітинах рівень PS та SM, але збільшує кількість PC. За культивування клітин з OEA рівень SM також зменшується, а вміст PS та PI, навпаки, підвищується. Такі протилежні щодо PS та PI результати можуть бути підтвердженням втручання NSE та OEA у функціонування відмінних сигнальних систем. Особливої уваги заслуговує зниження вмісту основного фосфоліпиду мітохондріальних мембран DPG за дії NSE та суміші NAE та зростання його рівня за дії OEA. Нами висловлено гіпотезу про вплив NAE на функціонування клітин через зміни функціональних властивостей мітохондріальних мембран.

У трансформованих фібробластах лінії L_{929} N-ацилетаноламіни також модулюють фосфоліпідну складову клітинних мембран: введення NSE призводить до зменшення кількості фосфатидилетаноламіну. OEA та суміш NAE підвищують вміст сфінгомеліну у трансформованих клітинах. Не виключено, що OEA та суміш NAE можуть впливати на організацію ліпідних рафтів, основним структурним фосфоліпідом яких є SM.

Отже, нами показано, що NSE, OEA та суміш NAE спричиняють протилежні зміни у ліпідному пулі досліджуваних клітин як залежно від хімічної структури сполуки, так і від типу клітини-мішені.

ФОСФОЛИПІДНИЙ СОСТАВ НОРМАЛЬНЫХ И ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК, КУЛЬТИВИРОВАННЫХ В ПРИСУТСТВИИ N-АЦИЛЭТАНОЛАМИНОВ

В. С. Асмолкова, Г. И. Лавренчук, В. М. Климашевский, Н. М. Гулая

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: asmolkova@gmail.com

В работе проведено сравнение влияния N-стеароилэтанолamina (NSE), N-олеоилэтанолamina (OEA) и смеси более чем 20 насыщенных и ненасыщенных N-ацилэтаноламинов (NAE) на фосфолипидный состав нормальных и трансформированных фибробластов в культуре.

Показано, что культивирование нормальных клеток с NSE снижает процентное содержание фосфатидилинозитола (PI), фосфатидилсерина (PS) и сфингомиелина (SM) – мессенджеров внутриклеточного сигнала. При культивировании клеток с OEA уровень SM также снижается, а содержание PS и PI, наоборот, повышается. Смесь NAE также снижает в клетках уровень PS и SM и вызывает повышение количества фосфатидилхолина (PC). Особенного внимания заслуживает снижение содержания основного фосфолипида митохондриальных мембран – дифосфатидилглицерола (DPG) – под воздействием NSE и смеси NAE. При действии OEA уровень DPG возрастает.

В трансформированных фибробластах линии L_{929} N-ацилэтаноламины также модулируют фосфолипидную составляющую клеточных мембран: введение NSE приводит к

уменьшению количества фосфатидилэтаноламина (PE), а OEA и смесь NAE повышают содержание сфингомиелина.

Таким образом, эффекты NAE на фосфолипидный состав нормальных и трансформированных клеток являются различными и зависят от химической структуры вещества и природы клетки-мишени.

Ключевые слова: N-ацилэтаноламины, фосфолипиды, фибробласты, трансформированные клетки, культура клеток.

PHOSPHOLIPIDS COMPOSITION OF NORMAL AND TRANSFORMED CELLS CULTIVATED WITH N-ACYLETHANOLAMINES

V. S. Asmolkova, G. I. Lavrenchuk,
V. M. Klimashevskiy, N. M. Gula

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Science of Ukraine, Kyiv;
e-mail: asmolkova@gmail.com

Summary

Effects of N-stearoylethanolamine (NSE), N-oleoilethanolamine (OEA) and mixture of more than 20 saturated and unsaturated N-acylethanolamines on phospholipids composition of normal and transformed fibroblasts in the culture were compared in the work.

It was shown that cultivation of cells NSE decreases percent content of phosphatidylinositol (PI), phosphatidylserine (PS) and sphingomyeline (SM) – important mediators of cell signaling. Under the influence of OEA the level of SM decreases as well, but at the same time PI and PS levels increase. NAEs mixture decreases PS and PI levels in cells and causes phosphatidylcholine (PC) amount increase. Moreover NSE and NAEs mixture decrease the content of main mitochondria membrane lipid – diphosphatidylglycerole (DPG). OEA increases DPG amount.

In transformed fibroblasts (line L₉₂₉) NAE modulate lipid composition as well: NSE decreases the level of phosphatidylethanolamine (PE), OEA and NAEs mixture increase sphingomyeline levels.

It is shown that response of normal and transformed fibroblasts on NAE application is different, depending on substance structure and cell-target type.

Key words: N-acylethanolamines, phospholipids, fibroblasts, transformed cells, cell culture.

1. Guzmán M., Sánchez C., Galve-Roperh I. // *Pharmacol Ther.* – 2002. – **95**, N 2. – P. 175–184.
2. Gulaya N. M., Kuzmenko A. I., Margitich V. M. et al. // *Chem. Phys. Lipids.* – 1998. – **97**, N 1. – P. 49–54.
3. Carbonare D. M., Del Giudice E., Stecca A. et al. // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – Suppl. 1. – P. 26–34.
4. Egertova M., Simon G. M., Cravatt B. F., Elphick M. R. // *J. Comp. Neurol.* – 2008. – **506**, N 4. – P.604–615.
5. Contassot E., Wilmotte R., Tenan M. et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2004. – **63**, N 9. – P. 956–963.
6. Dalle Carbonare M., Del Giudice E., Stecca A. et al. // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – **20**. – P. 26–34.
7. Patsos H. A., Hicks D. J., Dobson R. R. et al. // *GUT.* – 2005. – **54**, N 12. –P. 1741–1750.
8. Артамонов М. В. // *Укр. біохім. журн.* – 1999. – **71**, № 5. – С. 132–134.
9. Maccarrone M., Attina M., Carboni A. et al. // *J. Neurochem.* – 2001. – **76**, N 2. – P. 594–601.
10. de Laat S. W., van der Saag P. T., Elson E. L. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1980. – **77**, N 3. – P. 1526–1528.
11. Jin Y., Knudsen E., Wanget L. et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2003. – **33**, N 8. – P. 2083–2089.
12. Martin S., Laude-Lemaire I., Kerbirou-Nabias D. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – **279**, N 2. – P. 639–645.
13. Galve-Roperh I., Sánchez C., Cortés M. L. et al. // *Nat. Med.* – 2000. – **6**, N 3. P. 313–319.
14. Gustafsson K., Sander B., Bielawski J. et al. // *Mol. Cancer. Res.* – 2009. – **7**, N 7. – P. 1086–1098.
15. Адамс Р. Методы культуры клеток для биохимиков / Под. ред. д.б.н. В. Ю. Полякова. – Москва: Мир, 1983. – 262 с.
16. Патент 77278UA6МПКА61К31/13. Препарат для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, спосіб його одержання і спосіб його використання / Гула Н. М., Комісаренко С. В., Чумак А. А. та ін. / Опубл. 15.11.2006. Бюл. № 11.
17. Bligh E. C., Dyer W. I. // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1959. – **37**, N 8. – P. 911–917.
18. Vaskovsky V. E., Terekhova T. A. // *J. High Resol. Chromatogr. & C. C.* – 1979. – **2**. – P. 671–672.
19. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. V., Vasendin I. M. // *J. Chromatogr.* – 1975. – **114**. – P. 129–141.

20. *Dvorianchikova G., Agudelo C., Hernandez E. et al.* // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2009. – **29**, N 11. – P. 1755–1759.
21. *Porta C., Figlin R. A.* // *J. Urol.* – 2009. – **182**, N 6. – P. 2569–2577.
22. *Liu H., Radisky D. C., Wang F., Bissell M. J.* // *J. Cell. Biol.* – 2004. – N 164. – P. 603–612.
23. *Osaki M., Oshimura M., Ito H.* // *Apoptosis.* – 2004. – N 9. – P. 667–676.
24. *Алесенко А. В.* // *Біохімія.* – 1998. – **63**, № 1. – С. 75–82.
25. *Zolese G., Wozniak M., Mariani P. et al.* // *J. Lipid. Res.* – 2003. – **44**, N 4. – P. 742–753.
26. *Lingwood D., Kaiser H. J., Levental I. et al.* // *Biochem. Soc. Trans.* – 2009. – **37**, N 5. – P. 955–960.
27. *Jin S., Zhou F.* // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – **11**, N 3. – P. 220–226.
28. *Dainese E., Oddi S., Bari M. et al.* // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – **14**, N 25. – P. 2702–2715.
29. *Maccarrone M., De Chiara V., Gasperi V. et al.* // *J. Neurochem.* – 2009. – **109**, N 2. – P. 371–381.
30. *McPartland J. M.* // *J. Bodyw. Mov. Ther.* – 2008. – **12**, N 2. – P. 169–182.
31. *McFarland M. J., Terebova E. A., Barker E. L.* // *AAPS J.* – 2006. – **8**, N 1. – P. E. 95–100.

Отримано 30.06.2010