

ВПЛИВ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ВМІСТ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ NO В ГОНАДАХ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Т. М. ГОРІДЬКО, Г. В. КОСЯКОВА, А. Г. БЕРДИШЕВ,
В. Р. БАЗИЛЯНСЬКА, В. М. МАРГІТИЧ, Н. М. ГУЛА

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: TanGori@ukr.net

У роботі досліджено вплив N-стеароїлетаноламіну (NSE) на активність антиоксидантних ензимів та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) в сім'яниках та плазмі крові щурів на початкових стадіях експериментального цукрового діабету. Показано, що у тварин з індукованим стрептозоточином (50 мг/кг) цукровим діабетом (рівень глюкози 8–10 ммоль/л) спостерігається зниження активності супероксиддисмутази, каталази в плазмі крові та сім'яниках. Також виявлено істотне зростання вмісту нітрит- та нітратаніонів у плазмі крові щурів, тоді як в сім'яниках тварин при діабеті вірогідних змін набуває тільки рівень нітриту. Введення per os щурам із індукованим діабетом суспензії NSE в дозі 50 мг/кг протягом 10 днів сприяє нормалізації активності каталази в сім'яниках, що корелює зі зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів та активності супероксиддисмутази і каталази в плазмі крові тварин; застосування NSE також сприяє зниженню вмісту нітританіона в гонадах та нормалізує вміст як нітрит- так і нітратаніонів у плазмі крові щурів. Введення NSE інтактним тваринам сприяє зростанню активності супероксиддисмутази і вірогідно зменшує вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові тварин.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, експериментальний цукровий діабет (ЕЦД), ензими антиоксидантного захисту, ПОЛ, NO, сім'яники.

N-стеароїлетаноламін (NSE) належить до класу міnorних ліпідів – N-ацилетаноламінів (NAE), яким притаманна висока біологічна активність. Особливістю сполук, об'єднаних у клас NAE, є те, що в нормі вони присутні в тканинах організму в дуже незначній кількості, проте в умовах патології їх вміст зростає на декілька порядків [1]. Сьогодні доведено, що синтез цих ліпідів відбувається «on demand» – тобто за потребою організму [2]. Важко перерахувати всі біологічні ефекти NAE. Передусім NAE – це мембранотропні сполуки, мембранопротекторні властивості яких доведено на багатьох експериментальних моделях патологічних станів. Вони відновлюють ліпідний склад мембран, зміни якого були спричинені тим чи іншим патологічним процесом [3]. Показана здатність цих сполук впливати на роботу каналних протеїнів, а отже і на процеси трансмембранного транспорту [4]. Встановлено, що синтез всіх представників NAE відбувається одночасно, проте специфічність ефектів залежить від ступеня насиченості та довжини жирнокис-

лотного ланцюга. Так, найдослідженішими на сьогодні є представники NAE з ненасиченим ацилом – анандамід, N-олеїлетаноламін, арахідоноілгліцерол, які здатні до активації канабіноїдних, ванілоїдних та ядерних PPAR-рецепторів (peroxisome proliferator-activated receptors) [5, 6].

Відомо, що NSE та інші представники NAE з насиченим ацилом не є типовими ендоканабіноїдами, тобто не активують канабіноїдні рецептори, проте вони виявляють канабіміметичні властивості, механізми яких остаточно не з'ясовано. Однією з перших виявлених біологічних властивостей насичених NAE була їх досить значна антиоксидантна дія. Так, було показано, що N-пальмітоїлетаноламін (NPE) та N-стеароїлетаноламін не є акцепторами вільних радикалів, а їх антиоксидантний ефект за гіпоксичних станів відбувається за рахунок пригнічення Fe²⁺-залежного вільнорадикального окислення ліпідів [7,8]. Крім того, на різних моделях патологічних станів встановлено, що антиоксидантна дія насичених NAE реалізується на рівні модифікації ліпідного бішару мембран. Зокрема, на мо-

делях опікової травми, гострої морфінної та алкогольної інтоксикації, ішемічному, гіпоксичному та реперфузійному ураженнях внутрішніх органів було виявлено, що застосування NPE та NSE стабілізувало вміст ненасичених жирних кислот, підвищувало рівень фосфатидилінозиту, гальмувало накопичення лізофосфоліпідів у клітинах уражених органів [9, 10].

Дослідженнями останніх років показано, що розвиток оксидативного стресу, як правило, супроводжується надмірною продукцією оксиду азоту (NO) і термін «нітрозативний стрес» набув широкого застосування в сучасній літературі.

Відомо, що чимало біологічних ефектів NAE пов'язано з їхньою регуляцією внутрішньоклітинного вмісту оксиду азоту. Так, доведено, що ненасичені NAE беруть участь у модуляції відповіді на запалення, індукованого LPS, шляхом інгібування активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази (iNOS). Цей ефект опосередкований активацією канабіноїдних рецепторів (CB) [11]. Нашими дослідженнями було показано, що насичений NAE – NSE, не активуючи канабіноїдні рецептори, пригнічує активність iNOS у клітинах та органах кардіоваскулярної системи за патологічних станів, що супроводжуються гіперпродукцією NO [12, 13].

Сьогодні оксидативному та нітрозативному стресу відводять провідну роль у патогенезі багатьох захворювань [14]. Встановлено, що хронічна гіперглікемія зумовлює розвиток оксидативного та нітрозативного стресу.

Патогенез статевих розладів у чоловіків, хворих на ЦД, є поліфакторним, складним і остаточно нез'ясованим. Загальноприйнятим є те, що ушкодження сім'яників в умовах генералізованого оксидативного та нітрозативного стресу при цукровому діабеті 1-го типу спричинюють розвиток тестикулярної дисфункції, що зумовлює зменшення запліднюючої здатності чоловіків.

Метою роботи було дослідити ефекти NSE на процеси пероксидного окислення ліпідів, стан антиоксидантної системи та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в сім'яниках та плазмі крові щурів із експериментальним стрептозотозиніндукованим цукровим діабетом (ЕЦД).

Матеріали і методи

Всіх тварин, яких було використано в досліді, утримували в стандартних клітках. Воду та збалансований гранульований корм

тварини отримували *ad libitum*. Експерименти проводили згідно з правилами комісії з питань біоетики Інституту біохімії НАНУ.

ЕЦД 1-го типу спричинювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням безпородним щурам-самцям з масою тіла 160–170 г розчину стрептозотозину (Sigma, США) у Na⁺-цитратному буфері з рН 5,5 із розрахунку 50 мг/кг маси тіла. Розвиток діабету контролювали за рівнем глюкози, яку визначали глюкозооксидазним методом [15]. Аналіз проводили з використанням стандартних наборів вітчизняного виробництва (Філісіт-Діагностика, Дніпропетровськ). В дослідження брали тварин із рівнем глюкози 8–10 ммоль/л, що за даними літератури відповідає початковим стадіям розвитку захворювання.

Щурів після індукції діабету було поділено на 2 групи: перша – «Діабет», другий групі тварин «Діабет + NSE» через 1,5 місяці після індукції діабету перорально вводили водну суспензію NSE в дозі 50 мг/кг маси тіла щурів протягом 10 днів, тоді як тварини групи «Діабет» отримували воду. Окремо було виділено групи інтактних тварин «Контроль» та «NSE». Щурам групи «NSE» через 1,5 місяця після початку експерименту вводили перорально водну суспензію NSE в дозі 50 мг/кг маси тіла протягом 10 днів, тварини контрольної групи отримували воду як контроль на розчинник NSE. З експерименту тварин виводили шляхом декапітації під нембуталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла). Для досліджень кров відбирали в розчин цитрату натрію в співвідношенні кров : цитрат (4 : 1), а сім'яники тварин одразу поміщали у скрапленний азот.

Визначення інтенсивності процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) проводили за накопиченням ТБК-активних продуктів як описано в роботах [16, 17].

Активність супероксиддисмутази (СОД) [1.15.1.1] в гомогенатах сім'яників щурів визначали за ступенем зниження відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH та феназинметасульфату за методом [18], активність каталази [1.11.1.6] – за швидкістю розкладання пероксиду водню [19], активність глутатіонпероксидази (ГП) [1.11.1.9] – за накопиченням окисленого глутатіону [20].

Вміст NO₂⁻ визначали спектрофотометрично методом Green за допомогою реактиву Гріса [21], а кількість NO₃⁻ – із застосуванням бруцинового реактиву [22].

Вміст протеїну встановлювали методом Бредфорд [23]. Статистичний аналіз прово-

Таблиця 1. Вміст ТБК-активних продуктів та активність ензимів антиоксидантного захисту в сім'яниках щурів ($M \pm m$, $n = 7-10$)

Параметр	Групи тварин			
	Контроль	NSE	Діабет	Діабет + NSE
Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	55,81 ± 1,12	58,94 ± 1,55	62,79 ± 5,38	44,66 ± 1,23* [#]
Активність супероксид-дисмутази, ум.од./хв-мг протеїну	541,68 ± 47,74	716,41 ± 77,92 0,2 < P ₂₋₁ < 0,5	271,41 ± 36,96*	328,17 ± 52,38*
Активність каталази, розкладений H ₂ O ₂ , нмоль/хв-мг протеїну	24,5 ± 2,1	24,68 ± 1,68	19,48 ± 1,26*	23,13 ± 1,04 [#]
Активність глутатіонпероксидази, окислений глутатіон, нмоль/хв-мг протеїну	141,75 ± 11,46	175,11 ± 17,30	159,13 ± 12,21	172,80 ± 13,78

Тут і в табл. 2–3: *зміни вірогідні відносно значень у контрольних тварин, $P < 0,05$; [#] зміни вірогідні відносно значень у групі «Діабет», $P < 0,05$

дили з використанням t -критерію Стьюдента; вірогідними вважали дані при $P < 0,05$.

Результати та обговорення

Результати досліджень активності ензимів антиоксидантного захисту, які наведено в таблицях 1 та 2, свідчать про значне зниження активності СОД як у плазмі крові, так і в сім'яниках щурів вже на початку розвитку цукрового діабету. При цьому виявлено вірогідне зниження активності каталази у сім'яниках та

зростання активності цього ензиму в плазмі крові порівняно з рівнем активності каталази у групі інтактних тварин. Активність ГП на початкових стадіях захворювання не зазнавала змін в сім'яниках щурів, тоді як у плазмі крові – вірогідно знижувалась.

У літературі є дані про те, що за цукрового діабету на тлі оксидативного стресу відбувається порушення про/антиоксидантної рівноваги в клітинах переважної більшості органів ссавців, що виявляється у змінах

Таблиця 2. Вміст ТБК-активних продуктів та активність ензимів антиоксидантного захисту в плазмі щурів ($M \pm m$, $n = 7-10$)

Параметр	Групи тварин			
	Контроль	NSE	Діабет	Діабет + NSE
Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	3,09 ± 0,11	3,04 ± 0,22	2,96 ± 0,11	3,02 ± 0,13
Активність супероксиддисмутази, ум.од./хв-мг протеїну	107,73 ± 11,99	146,43 ± 10,22*	70,58 ± 8,19*	100,85 ± 7,94 [#]
Активність каталази, розкладений H ₂ O ₂ , нмоль/хв-мг протеїну	4,83 ± 0,74	5,69 ± 0,87	6,86 ± 0,47*	3,67 ± 0,20 [#]
Активність глутатіонпероксидази, окислений глутатіон, нмоль/хв-мг протеїну	13,47 ± 0,93	11,19 ± 1,11	9,93 ± 0,74*	12,20 ± 0,43 [#]

активності ензимів антиоксидантного захисту та накопиченні продуктів ПОЛ [24].

Одержані нами дані щодо зменшення активності двох основних ензимів антиоксидантного захисту – СОД та каталази – свідчать про розвиток оксидативного стресу і в статевих залозах щурів з ЕЦД, що може ініціювати розвиток деструктивних змін тканини сім'яників та спричиняти зміни їхньої функціональної активності.

Введення NSE щурам із початковими стадіями цукрового діабету сприяло нормалізації активності каталази як у плазмі крові, так і в сім'яниках та активності глутатіонпероксидази в плазмі крові тварин. Активність СОД у плазмі крові за дії NSE зростає до значень, одержаних в інтактних тварин. У сім'яниках виявлена тенденція до зростання активності цього ензиму. Зміни активності СОД та каталази в сім'яниках під впливом NSE обумовлювали значне зменшення вмісту ТБК-активних продуктів. Введення NSE інтактним щурам сприяє зростанню активності СОД тільки в плазмі крові тварин і не спричинює вірогідних змін решти досліджуваних показників.

Дані, одержані останніми роками, показали, що антиоксидантна дія насичених NAE реалізується на рівні модифікації ліпідного бішару мембран [7, 8]. Проте встановлено, що деякі NAE також є агоністами ядерних PPAR-рецепторів, які беруть участь у регуляції експресії багатьох генів [25, 26]. Відомо, що через PPAR-залежні шляхи може здійснюватись регуляція систем антиоксидантного захисту. Так, активація PPAR γ спричиняє підвищену транскрипцію СОД і елімінацію надлишкового супероксиданіона, здатного утворювати з оксидом азоту токсичний пероксинітрит, сприяючи збереженню пулів NO в ендотелії судин [27]. Враховуючи зазначене вище, ми припускаємо, що виявлена здатність NSE до відновлення про/антиоксидантної рівноваги в сім'яниках та плазмі щурів із цукровим діабетом може частково реалізуватися і за рецепторним механізмом (це припущення потребує додаткових досліджень).

Відомо, що розвиток цукрового діабету супроводжується як оксидативним стресом, так і надпродукцією оксиду азоту в багатьох клітинах та органах організму.

Результати наших досліджень, що наведено на рис. 1, свідчать про істотне зростання вмісту нітританіона в сім'яниках щурів вже на початкових стадіях цукрового діабету.

Одним із можливих пояснень зростання вмісту нітритів може бути активація

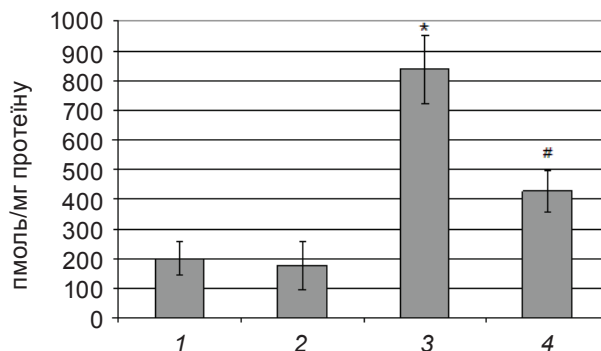


Рис. 1. Вміст нітританіона в сім'яниках щурів: 1 – Контроль; 2 – NSE; 3 – Діабет; 4 – Діабет + NSE. * Зміни вірогідні відносно значень у контролі, $P < 0,05$; # зміни вірогідні відносно значень у групі «Діабет», $P < 0,05$

індуцибельної ізоформи NO-синтази в тканині сім'яників тварин із ЕЦД. Вміст нітрат-аніона в сім'яниках щурів не набуває вірогідних змін за діабету (рис. 2). Нітратаніон є кінцевим продуктом окислення NO, тому його вміст в організмі завжди на кілька порядків більше за вміст нітриту. Відомо, що нітрат може утворюватись і внаслідок окислення пероксинітриту – високотоксичної речовини, що утворюється за взаємодії NO та супероксиданіона. З огляду на одержані нами дані, на початкових стадіях стрептозотоцинового діабету в сім'яниках щурів не відбувається інтенсивне утворення пероксинітриту, а рівень нітританіонів не досягає тих значень, які можуть істотно вплинути на вміст нітратів.

Введення щурам із цукровим діабетом NSE зумовлює зниження вмісту нітританіона і не спричинює істотних змін щодо вмісту нітратів у тканині сім'яників. Раніше нами було показано, що NSE здатний пригнічувати активність

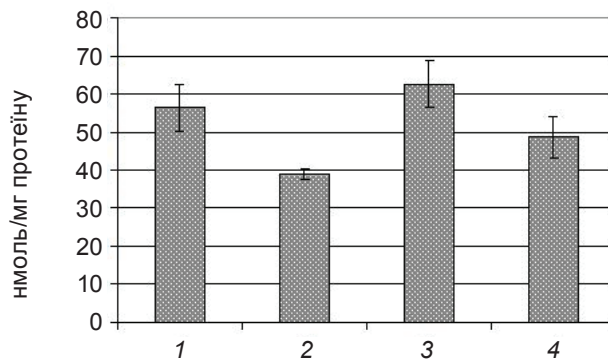


Рис. 2. Вміст нітратаніону в сім'яниках щурів: 1 – Контроль; 2 – NSE; 3 – Діабет; 4 – Діабет + NSE

Таблиця 3. Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові щурів ($M \pm m$, $n = 7-10$)

Параметр	Групи тварин			
	Контроль	NSE	Діабет	Діабет + NSE
NO ₂ ⁻ пмоль/мг протеїну	45,83 ± 6,22	23,94 ± 6,23*	164,94 ± 14,99*	57,29 ± 5,54 [#]
NO ₃ ⁻ нмоль/мг протеїну	13,55 ± 0,51	8,07 ± 0,82*	23,41 ± 2,02*	15,88 ± 0,81 [#]

індуцибельної ізоформи NO-синтази в клітинах та органах кардіоваскулярної системи щурів при діабеті [12]. Зниження вмісту нітритів у сім'яниках тварин із ЕЦД, можливо, є наслідком регуляторного впливу NSE на процеси синтезу NO різними ізоформами NO-синтази.

Дослідження вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові щурів показало істотне зростання вмісту як нітрит-, так і нітратаніонів (табл. 3). Зокрема, вміст нітританіона при діабеті зростає у 3,5 раза, а рівень нітратів – у 1,7 раза відносно значень в інтактних щурів. Відомо, що протеїни плазми крові не виявляють NO-синтазної активності. Збільшення вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові може бути обумовлено надходженням їх із тканин органів, або з клітин крові (тромбоцитів, еритроцитів), в яких при діабеті синтез NO активується. Раніше нами було показано, що в еритроцитах при цукровому діабеті активується індукцибельна ізоформа NO-синтази [28]. Ймовірно, що еритроцити при діабеті можуть збільшити пул нітритів та нітратів плазми крові.

З огляду на те, що при діабеті в плазмі крові щурів значно знижується активність СОД – одного із ключових ензимів антиоксидантного захисту, який запобігає надмірному накопиченню супероксиданіона, можна припустити, що, починаючи з початкових стадій діабету відбувається порушення про/антиоксидантної рівноваги, наслідком чого є утворення надмірної кількості вільнорадикальних сполук, у тому числі і супероксиданіона, взаємодія якого з NO призводить до утворення пероксинітриту, який, у свою чергу, окислюється до нітратів. Отже, зростання вмісту нітратів у плазмі крові при діабеті є наслідком розвитку як нітрозативного, так і оксидативного стресу.

Введення NSE щурам із початковими стадіями цукрового діабету сприяє нормалізації вмісту як нітрит-, так і нітратаніонів. Зважаючи на антиоксидантну дію NSE, його здатність до відновлення про/антиоксидантної рівноваги в тканинах репродуктивних органів та плазмі

крові самців в умовах розвитку ЕЦД, можна припустити, що в основі одержаних ефектів NSE на стан системи оксиду азоту, може бути його здатність впливати як на активність різних ізоформ NO-синтази, так і ензимів антиоксидантного захисту.

ВЛИЯНИЕ N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА НА АКТИВНОСТЬ ЭНЗИМОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СОДЕРЖАНИЕ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ NO В ГОНАДАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Т. Н. Горидько, Г. В. Косякова,
А. Г. Бердышев, В. Р. Базилянская,
В. М. Маргитич, Н. М. Гулая*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: TanGori@ukr.net

В работе исследовано влияние N-стеароилэтанолamina на активность энзимов антиоксидантной защиты и содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO) в семенниках и плазме крови крыс на начальных этапах развития экспериментального сахарного диабета. Показано, что у животных с индуцированным стрептозотоцином (50 мг/кг) сахарным диабетом (уровень глюкозы 8–10 ммоль/л) наблюдается снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы в плазме крови и семенниках. Также установлено значительное увеличение содержания нитрит- и нитратанионов в плазме крови крыс, тогда как в семенниках животных достоверно изменяется только уровень нитрита.

Введение *per os* крысам с индуцированным диабетом водной суспензии NSE в дозе 50 мг/кг в течение 10 дней способствует нормализации активности каталазы в семенниках, что коррелирует с уменьшением содержания ТБК-активных продуктов и активности

супероксиддисмутази, каталазы в плазме крови животных. Применение NSE также способствует снижению содержания нитритов в гонадах и нормализации содержания как нитритов, так и нитратов в плазме крови крыс. Введение NSE intactным животным способствует увеличению активности супероксиддисмутази и снижает содержание стабильных метаболитов NO в плазме крови животных.

Ключевые слова: N-стеариолетаноламин, экспериментальный сахарный диабет (ЭСД), ферменты антиоксидантной защиты, ПОЛ, NO, семенники.

THE INFLUENCE OF N-STEAROYLETHANOLAMINE ON THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES AND ON THE LEVEL OF STABLE NO METABOLITES IN THE RAT TESTES AND BLOOD PLASMA AT THE EARLY STAGES OF STREPTOZOTOCINE-INDUCED DIABETES

T. M. Goridko, G. V. Kosiakova, A. G. Berdyshev, V. R. Bazylyanska, V. M. Margitich, N. M. Gula

Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv; e-mail: TanGori@ukr.net

S u m m a r y

The influence of N-stearoylethanolamine was investigated on the activity of enzymes of antioxidant protection and content of stable metabolites of nitric oxide (NO) in the testes and plasma of rats at the early stages of development of streptozotocine-induced diabetes mellitus. It was shown that the activity of superoxide dismutase, catalase is reduced in the plasma and testes of animals with streptozotocin-induced (50 mg / kg) diabetes (blood glucose 8-10 mmol / L). A significant increase in the amount of nitrite and nitrate anions was revealed in the plasma of rats, while only the level of nitrite was significantly changed in the testes of animals.

The *per os* administration of the NSE aqueous suspension in a dose of 50 mg/kg during 10 days to the rats with induced diabetes contributed to the normalization of catalase activity in the testis, which correlated with a decrease in the amount of TBA-reacting products and activity of superoxide dismutase and catalase in the blood plasma of animals; the use of NSE also contributed to the reduction of nitrite content in the gonads and to normalization of both nitrite and nitrate in the

blood plasma of rats. The NSE administration to intact animals caused an increase in superoxide dismutase activity and significantly reduced the content of stable NO metabolites in the blood plasma of animals.

Key words: N-stearoylethanolamine, experimental diabetes mellitus (EDM), enzymes of antioxidant protection, NO, POL, testes.

1. *Epps D. E., Schmid P. C., Natarajan V. et al.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1979. – **90**, N 2. – P. 628–633.
2. *Rimmerman N., Bradshaw H. B., Kozela E., et al.* // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – **165**, N 8. – P. 2436–2449.
3. *Гула Н. М., Маргітич В. М., Артамонов М. В. та ін.* // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – **76**, № 5. – С. 123–131.
4. *Voitychuk O., Asmolko V., Gula N. M., Shuba Y.* / Збірник тез міжнародного симпозиуму «Кальцієві канали Т-типу: від відкриття до каналопатій, 25 років дослідження», Київ. – 2008. – С. 53.
5. *Movahed P., Junsson B. A., Birnir B.* // *J. Biol. Chem.* – 2005. – **280**, N 46. – P. 38496–38504.
6. *O'Sullivan S. E., Kendall D. A.* // *Immunobiology.* – 2010. – **215**, N 8. – P. 611–616.
7. *Parinandi N. L., Schmid H. H.* // *FEBS Lett.* – 1988. – **237**, N 1–2. – P. 49–52.
8. *Gulaya N. M., Kuzmenko A. I., Margitich V. M. et al.* // *Chem. Phys. Lipids.* – 1998. – **97**. – P. 49–54.
9. *Горідько Т. М., Гула Н. М., Маргітич В. М. та ін.* // *Укр. біохім. журн.* – 2001. – **73**, № 1. – С. 82–87.
10. *Горідько Т. М., Гула Н. М., Стогній Н. А. та ін.* // *Там само.* – 2007. – **79**, № 5. – С. 175–185.
11. *Molina-Holgado F., Molina-Holgado E., Guaza C., Rothwell N. J.* // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – **67**, N 6. – P. 829–836.
12. *Гула Н. М., Косякова Г. В.* // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – **79**, № 5. – С. 153–157.
13. *Гула Н. М., Чумак А. А., Бердишев А. Г. та ін.* // *Там само.* – 2009. – **81**, № 2. – С. 107–116.
14. *Greenacre S.A., Ischiropoulos H.* // *Free Radic. Res.* – 2001. – **34**, N 6. – P. 541–581.
15. *Колб В. Г., Калашикова В. С.* Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – 311 с.
16. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
17. *Мельничук С. Д., Кузьменко А. И., Маргітич В. М. и др.* // *Укр. біохім. журн.* – 1998. – **70**, № 1. – С. 87–94.

18. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
19. Королюк М. А., Иванова И. Г., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Там же. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
20. Переслегина И. А. // Там же. – 1989. – № 11. – С. 20–23.
21. Green L. C., David A. W., Glogowski J. et al. // Anal. Biochem. – 1982. – **126**, N 1. – P. 131–138.
22. Bank N. R., Aunedjian H. S. // Kidney Int. – 1993. – **43**. – P. 1306–1312.
23. Bradford M. M. // Anal. Biochem. – 1976. – **72**. – P. 248–254.
24. Kakkar R., Kalra J., Mantha S. V., Prasad K. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats // Mol. Cell Biochem. – 1995. – **151**. – P. 113–119.
25. O'Sullivan S. E. // Br. J. Pharmacol. – 2007. – **152**. – P. 576–582.
26. Artmann A., Petersen G., Hellgren L. I. et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – **1781**. – P. 200–212.
27. O'Sullivan S. E., Tarling E. J., Bennett A. J. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – **337**, N 3. – P. 824–831.
28. Косякова Г. В., Гула Н. М. // Укр. біохім. журн. – 2007. – **79**, № 6. – С. 53–59.

Отримано 16.02.2012