

## ГЕНЕРАЦІЯ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА КОМПОНЕНТАМИ МОНООКСИГЕНАЗНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ПОПЕРЕДНЬО ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ-ПУХЛИНОНОСІЇВ

М. М. МАРЧЕНКО, О. В. КЕЦА

*Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Україна;  
e-mail: ketsa80@mail.ru*

*Досліджено швидкість утворення супероксидного радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ) в редуктазному та оксигеназному електронно-транспортних ланцюгах монооксигеназної системи (МОС) печінки попередньо опроміненних щурів з карциномою Герена. Показано, що попереднє опромінення підвищує швидкість утворення  $O_2^{\cdot-}$  в редуктазному та оксигеназному ланцюгах МОС з максимальними значеннями на 14-у добу, що збігається з періодом інтенсивного росту карциноми в організмі. Генерація  $O_2^{\cdot-}$  більшою мірою здійснюється компонентами оксигеназного електронно-транспортного ланцюга МОС – NADPH-цитохром P-450 редуктазою та цитохромом P-450.*

*Попереднє опромінення щурів із карциномою підвищує NADPH-цитохром P-450 редуктазну активність та посилює генерацію  $O_2^{\cdot-}$  цим ензимом у мікросомній фракції печінки порівняно з групою неопроміненних щурів-пухлиноносіїв. Водночас генерація  $O_2^{\cdot-}$  цитохромом P-450 сприяє зниженню його гідроксилазної активності у мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв.*

*Ключові слова: супероксидний радикал, NADPH-цитохром P-450 редуктаза, цитохром P-450, монооксигеназна система, мікросомна фракція, печінка, карцинома Герена.*

**У** першій фазі метаболізму ксенобіотиків найважливіша система цитохрому P-450, яку ще називають монооксигеназною системою (МОС), локалізована переважно в мембранах ендоплазматичного ретикулума (ЕР). МОС складається із двох електронно-транспортних ланцюгів:

- 1) NADH-залежний ланцюг (редуктазний) містить: NADH-цитохром  $b_5$  редуктазу і цитохром  $b_5$ ;
- 2) NADPH-залежний ланцюг (оксигеназний) включає в себе: NADPH-цитохром P-450 редуктазу і цитохром P-450 (CYP) [1].

Компоненти МОС транспортують атоми гідрогену та електрони від відновлених NADH і NADPH на CYP. Завдяки цьому CYP здійснює монооксигеназний цикл, у цей час один атом кисню приєднується до молекули субстрату, тоді як інший відновлюється до води [2]. Внаслідок окислення такого типу в молекулі субстрату утворюється гідроксильна група.

У процесі гідроксилування субстрату за участю ізоформ CYP часто відбувається відхилення від типової стехіометрії реакцій. Через це кисень входить до молекули субстрату не повністю, а частина його вивільнюється з потрійного комплексу субстрат–цитохром P-450–кисень –  $(RH)Fe^{3+}(O_2^{\cdot-})$  у вигляді  $O_2^{\cdot-}$ ,

який в подальшому перетворюється на пероксид водню [2]. Окрім CYP, генераторами  $O_2^{\cdot-}$  в МОС можуть бути NADH-цитохром  $b_5$  редуктаза, цитохром  $b_5$  та NADPH-цитохром P-450 редуктаза, участь яких у вільнорадикальних процесах клітини на сьогодні вивчена мало.

Ріст новоутворення в організмі або вплив на нього низьких доз рентгенівського опромінення може призвести до відхилень у функціонуванні МОС у бік підвищення внутрішньоклітинної концентрації  $O_2^{\cdot-}$ .

Враховуючи вищезазначене, метою роботи було визначити інтенсивність генерації супероксидного радикала редуктазним та оксигеназним електронно-транспортними ланцюгами в мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв.

### Матеріали і методи

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях із масою тіла 130–150 г. Як модель злоякісного новоутворення використовували карциному Герена. Трансплантацію карциноми здійснювали шляхом підшкірного введення в ділянку стегна 0,5 мл 30% суспензії ракових клітин у фізіологічному розчині. Тварини були поділені на такі групи: I – опромінені щури; II – щури з трансплантованою карциномою Герена; III –

щури-пухлиноносії, яким карциному Герена трансплантували на фоні дії фракціонованого рентгенівського опромінення в малих дозах. Контролем слугували інтактні щури.

Перед трансплантацією пухлини протягом семи діб проводили опромінення щурів низькими дозами ( $36,12 \cdot 10^{-4}$  Кл/кг) на рентгенівській діагностичній установці 12П6 (Lacheta, Чехія). Сумарна доза опромінення 25,3 мКл/кг. Після опромінення (через 24 год) тваринам III групи трансплантували карциному Герена за методикою [3]. Евтаназію тварин здійснювали під легким ефірним наркозом на 1, 7, 14 і 21-шу добу після опромінення. У щурів-пухлиноносіїв це відповідає латентній (7-ма доба), логарифмічній (14-та доба) і стаціонарній (21-ша доба) стадіям онкогенезу.

Мікросомну фракцію печінки щурів отримували шляхом диференційного центрифугування [4]. У суспензії мікросомної фракції визначали активність NADPH-цитохром *P*-450 редуктази та СУР за методом [5]. Ензиматичну активність NADPH-цитохром *P*-450-редуктази розраховували за відновленням фериціаніду калію ( $K_3[Fe(CN)_6]$ ) за 1 хв на 1 мг протеїну. Показником гідроксилазної активності цитохрому *P*-450 слугувала швидкість гідроксилювання аніліну, яку визначали за кількістю утвореного *n*-амінофенолу.

Реакції в редуктазному та оксигеназному електронно-транспортних ланцюгах ініціювали додаванням відновлених NADH та NADPH відповідно. Одним із продуктів цих реакцій є  $O_2^{\cdot-}$ , утворення якого реєстрували в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ). Принцип методу полягає в тому, що НСТ у присутності  $O_2^{\cdot-}$  відновлюється до гідрозинтетразолію, який має забарвлення з максимумом поглинання при 540 нм [6]. Оскільки в реакції 1 моль НСТ відновлюється 2 молями  $O_2^{\cdot-}$ , то для розрахунків робили стандартний графік за абсорбцією диформагану (0,01–0,2 мл 0,2% НСТ відновлювали сумішшю 0,1 моль/л КОН і 0,1 мл розчину 10 ммоль/л аскорбінової кислоти). Продукцію супероксидного радикала виражали в нмоль  $O_2^{\cdot-}$  за 1 хв на 1 мг протеїну, враховуючи, що значення абсорбції 0,325 відповідає 325 нмолям супероксидного радикала [7].

Для оцінки генерації  $O_2^{\cdot-}$  NADPH-цитохром *P*-450 редуктазою використовували інгібітор – 3-аміно-1,2,4-триазол, який в концентрації 20 ммоль/л повністю пригнічує активність СУР. Внаслідок інгібування в оксигеназному ланцюзі мікросом  $O_2^{\cdot-}$  утворюється лише завдяки активності NADPH-цитохром

*P*-450-редуктази. Реакцію ініціювали відновленим NADPH [8].

Вклад СУР оцінювали за гідропероксидом кумолу, який за дії гемопротейну реагує з оксигеном з утворенням  $O_2^{\cdot-}$  [9], швидкість утворення  $O_2^{\cdot-}$  визначали за відновленням НСТ до гідрозинтетразолію.

Вміст протеїну в пробах визначали за методом Лоурі [10]. Одержані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

### Результати та обговорення

Механізм реакцій внутрішньоклітинної окислювальної модифікації макромолекул безпосередньо пов'язаний з цитохром-*P*-450-вмісною оксигеназною системою ЕР [11]. Супероксидний радикал, що утворюється внаслідок гідроксилювання субстрату за участю МОС, може стати ініціатором окислювальної модифікації протеїнів (ОМП), процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), а також окислювальної інактивації СУР [12, 13].

Результати проведених досліджень показали, що в МОС мікросомної фракції печінки щурів генерація  $O_2^{\cdot-}$  відбувається як у редуктазному, так і в оксигеназному електронно-транспортних ланцюгах (рис. 1, 2). Більшою мірою цей процес спостерігається в оксигеназному ланцюзі гідроксилюючої системи.

Ріст в організмі карциноми Герена призводить до інтенсифікації утворення  $O_2^{\cdot-}$  в NADH- і NADPH-залежному ланцюгах МОС печінки. Однак, якщо в редуктазному ланцюзі швидкість утворення  $O_2^{\cdot-}$  підвищується в латентну фазу онкогенезу і залишається на такому рівні протягом усього експерименту (рис. 1), то в оксигеназному ланцюзі утворення  $O_2^{\cdot-}$  інтенсифікується у міру зростання в організмі карциноми Герена і має максимальні показники в стаціонарну фазу її росту (рис. 2).

Отже, NADH-цитохром  $b_5$  редуктаза та цитохром  $b_5$  здатні генерувати  $O_2^{\cdot-}$ , однак їхня частка в цьому процесі нижча, ніж компонентів оксигеназного редокс-ланцюга мікросом. Встановлений факт можна пояснити інактивацією компонентів редуктазного ланцюга – NADH-цитохром  $b_5$  редуктази та цитохрому  $b_5$  внаслідок окислювальної модифікації.

Внаслідок опромінення щурів без пухлини встановлено, що період – з 1- до 7-ї доби (після зняття радіаційного чинника), характеризується підвищенням швидкості утворення  $O_2^{\cdot-}$  компонентами як редуктазного (рис. 1), так і оксигеназного (рис. 2) ланцюгів у мікросомній фракції печінки. Віддалені

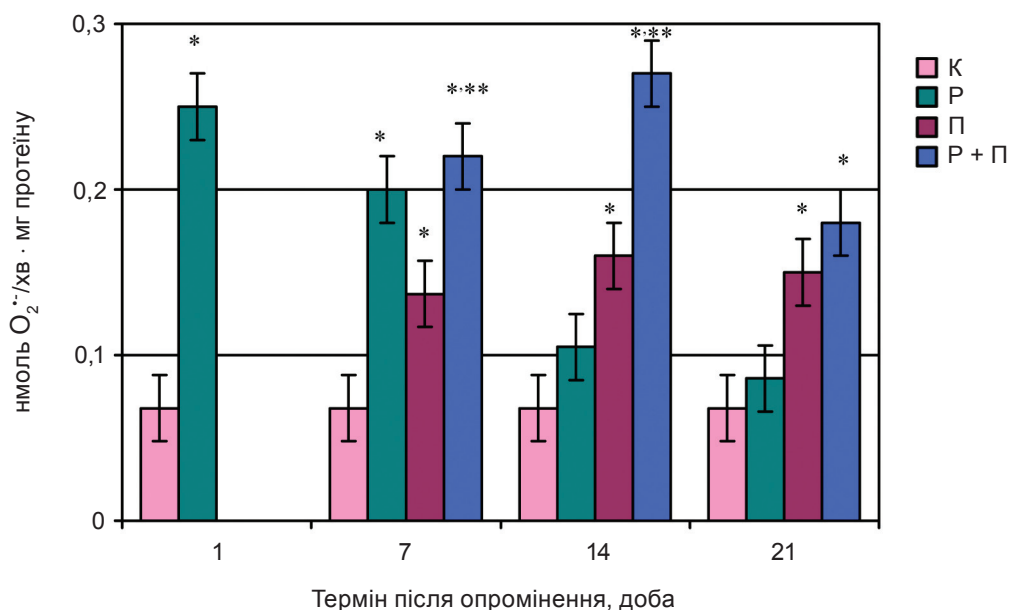


Рис. 1. Швидкість утворення супероксидного радикала компонентами редуктазного ланцюга монооксигеназної системи в мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв. Тут і на рис. 2–6: К – інтактні тварини; Р – опромінені тварини; П – тварини з карциномою Герена; Р + П – попередньо опромінені щури-пухлиноносії; \* статистично вірогідна різниця порівняно з групою інтактних тварин;  $P \leq 0,05$ ; \*\* статистично вірогідна різниця порівняно з групою неопроміненних щурів-пухлиноносіїв,  $P \leq 0,05$

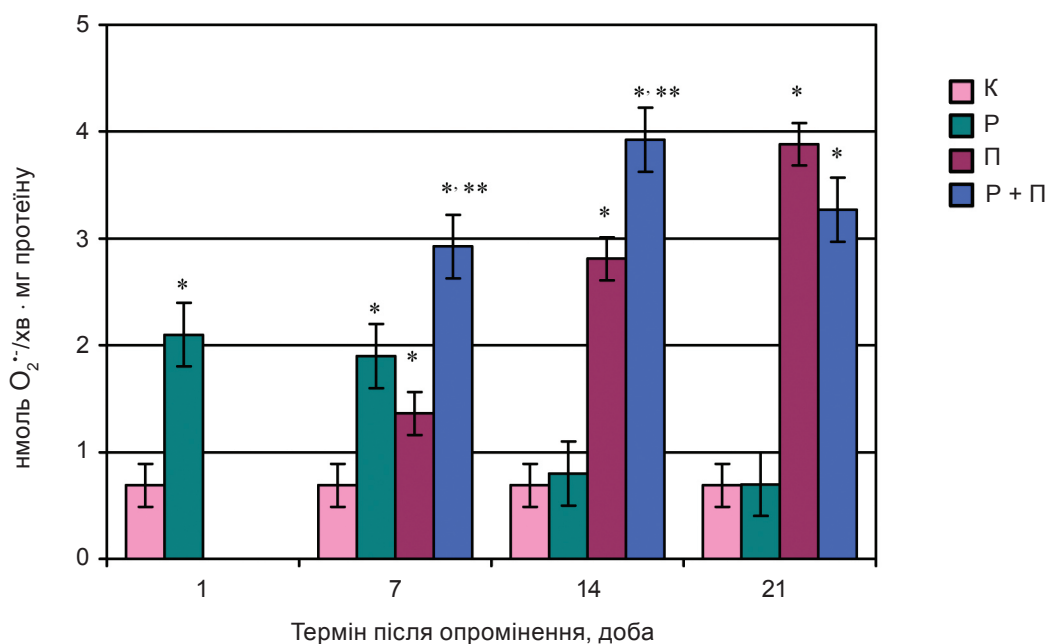


Рис. 2. Швидкість утворення супероксидного радикала компонентами оксигеназного електронно-транспортного ланцюга в мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв

терміни після опромінення – від 14- до 21-ї доби, характеризуються наближенням показників до контрольного значення. Тобто вплив опромінення на монооксигеназну систе-

му печінки щурів виявляється лише в перший тиждень після дії радіації.

Дія фракціонованого опромінення на нетрансформовані тканини організму, в яко-

му розвивається пухлинний зародок, теж зумовлює підвищення швидкості утворення  $O_2^{\cdot-}$  в редуктазному та оксигеназному ланцюгах, яка досягає максимального значення на 14-ту добу після зняття радіаційного чинника, що збігається з періодом інтенсивного росту новоутворення в організмі. Це свідчить про те, що попереднє опромінення значно стимулює генерацію  $O_2^{\cdot-}$  в редуктазному та оксигеназному ланцюгах МОС печінки щурів-пухлиноносіїв. На 21-шу добу (після зняття дії радіаційного чинника) швидкість генерації  $O_2^{\cdot-}$  знижується в обох ланцюгах МОС і має значення близькі до групи неопромінених пухлиноносіїв (рис. 1, 2). Імовірно, інтенсифікація утворення  $O_2^{\cdot-}$  призводить до інактивації компонентів МОС печінки.

Отже, ріст в організмі карциноми Герена посилює генерацію  $O_2^{\cdot-}$  в МОС печінки щурів-пухлиноносіїв. Більшою мірою цей процес виявляється компонентами оксигеназного електронно-транспортного ланцюга системи цитохрому *P-450*. Передуюче трансплантації карциноми Герена опромінення можна розглядати як фактор, що стимулює запуск вільнорадикальних реакцій у мітосомній фракції печінки під час інтенсивного росту пухлини. У стаціонарну фазу онкогенезу спостерігається нівелювання впливу опромінення, оскільки досліджувані показники попередньо опромінених щурів-

пухлиноносіїв наближаються до значень неопромінених щурів-пухлиноносіїв.

У NADPH-залежному ланцюзі окислення мітосом виділяють два центри генерації  $O_2^{\cdot-}$ : NADPH-залежну цитохром *P-450* редуктазу (флавопротеїн, що є універсальним донором електронів для всіх ізоформ CYP) та власне CYP. Оцінку відносного вкладу цих двох ензимів у генерацію  $O_2^{\cdot-}$  проводили методом інгібіторного аналізу [8, 13].

Встановлено, що в інтактних тварин за участю цитохрому *P-450* утворюється біля 57% від загальної кількості  $O_2^{\cdot-}$ , а інша його частина, очевидно, утворюється NADPH-цитохром *P-450* редуктазою. Щоб перевірити це припущення нами досліджено швидкість генерації  $O_2^{\cdot-}$  CYP та NADPH-цитохром *P-450* редуктазою в мітосомній фракції печінки щурів-пухлиноносіїв.

Результати досліджень показали, що в латентну фазу онкогенезу утворення  $O_2^{\cdot-}$  як CYP, так і NADPH-цитохром *P-450* редуктазою залишається на рівні контрольних показників (рис. 3, 4). Водночас функціонування досліджуваних ензимів не порушується, оскільки активність CYP та NADPH-цитохром *P-450* не відрізняються від значень характерних для інтактних тварин (рис. 5, 6).

У період інтенсивного росту карциноми Герена в організмі спостерігається різке відхилення від типової стехіометрії моноок-

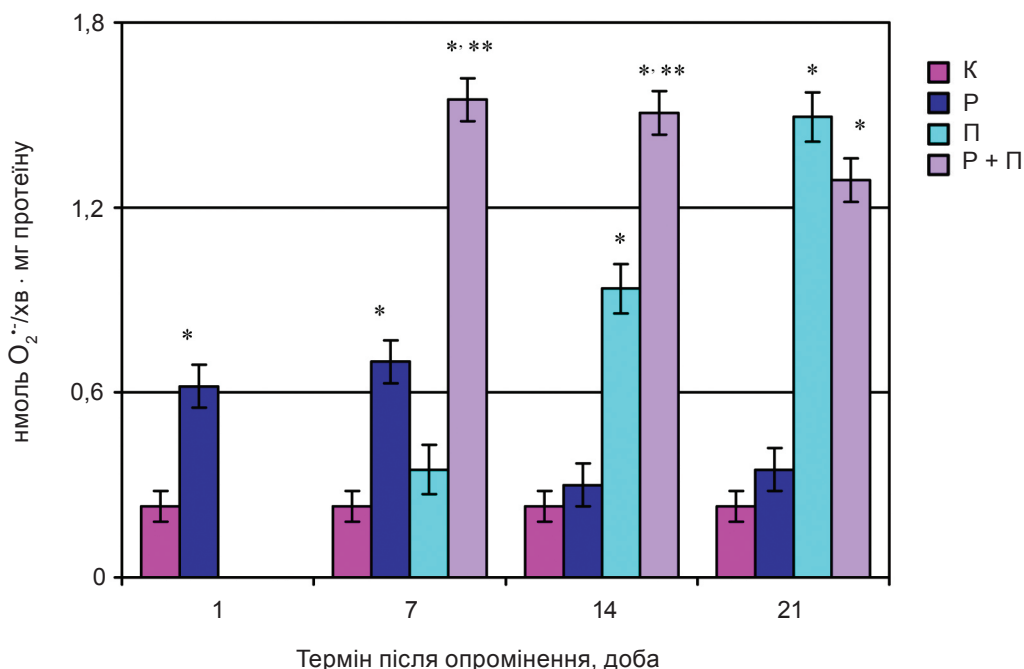


Рис. 3. Швидкість утворення супероксидного радикала цитохромом *P-450* в мітосомній фракції печінки попередньо опромінених щурів-пухлиноносіїв

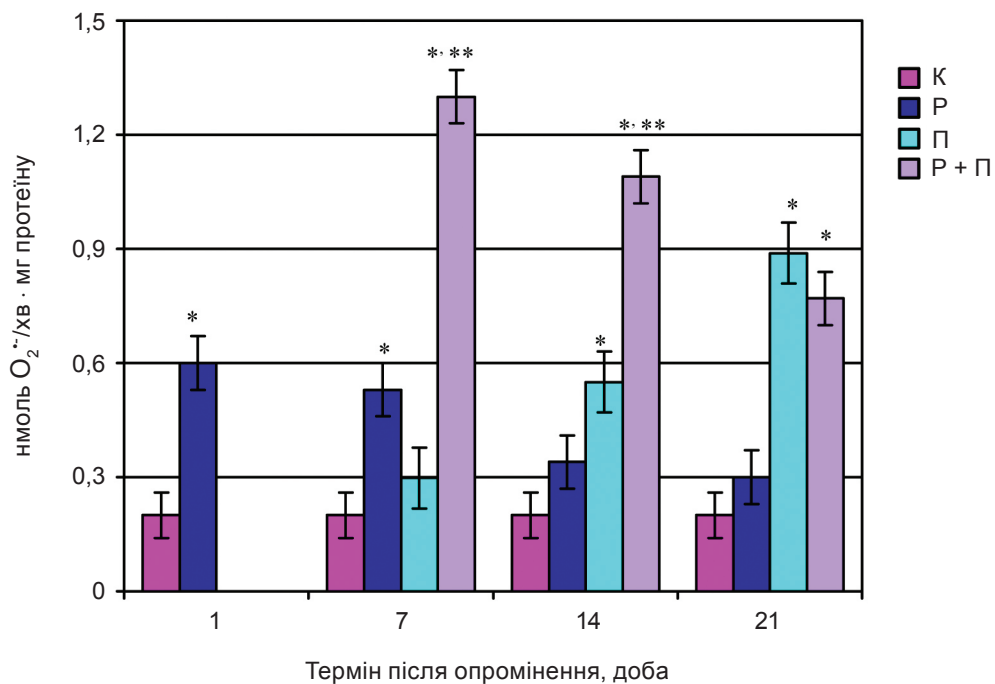


Рис. 4. Швидкість утворення супероксидного радикала NADPH-цитохром Р-450 редуктазою в мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв

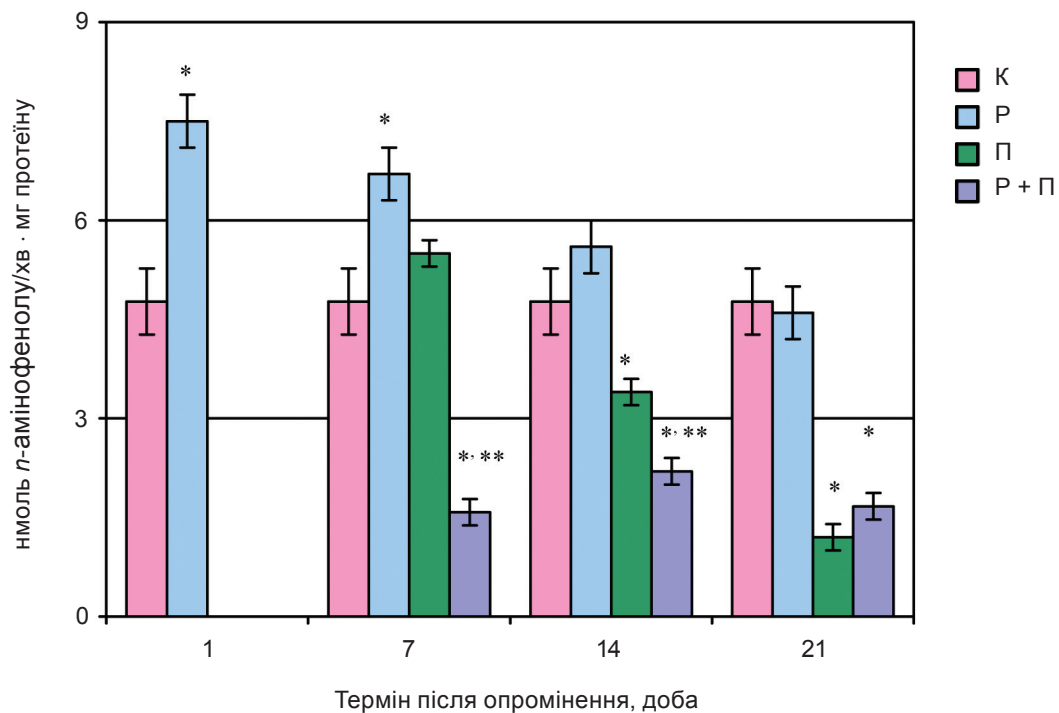


Рис. 5. Гідроксилазна активність цитохрому Р-450 у мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв



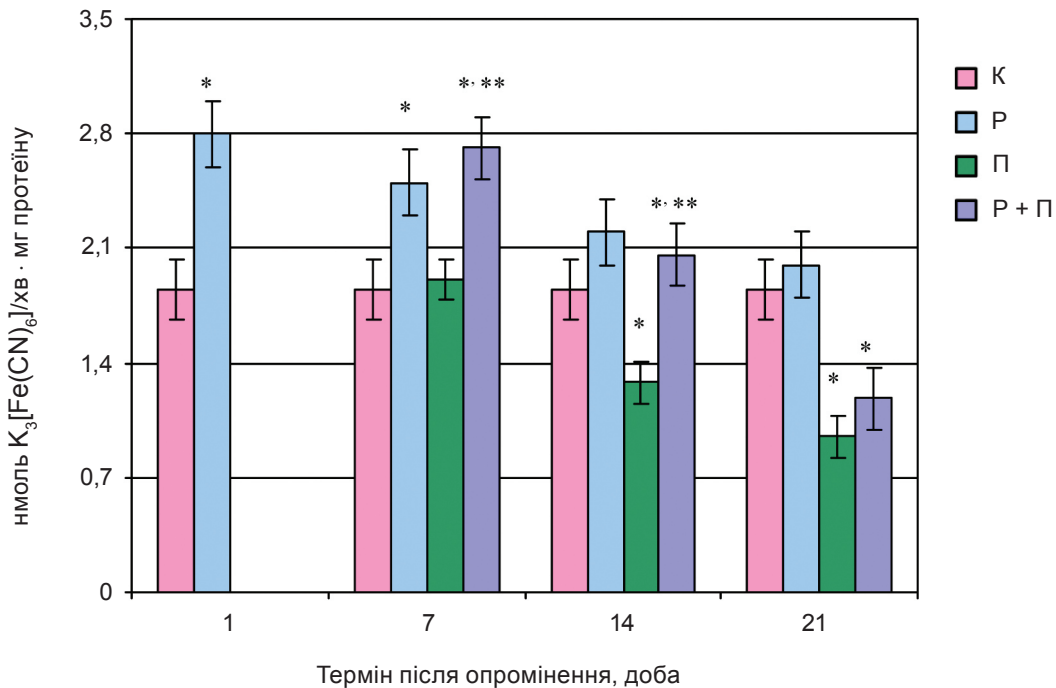


Рис. 6. Ензиматична активність NADPH-цитохром P-450-редуктази у мікросомній фракції печінки попередньо опроміненних щурів-пухлиноносіїв

сигеназних реакцій, внаслідок інтенсивного утворення  $O_2^{\cdot-}$  цитохромом P-450 (рис. 3), що знижує включення кисню в субстрат внаслідок зниження гідроксилазної активності СУР (рис. 5). Встановлений факт можна пояснити двома причинами. По-перше,  $O_2^{\cdot-}$ , який утворився під час роботи СУР, може ініціювати утворення гідроксильних радикалів у присутності  $Fe^{2+}$  і окислювати SH-групи активного центру гемопротеїну, що і призводить до зниження його активності (рис. 5), та до утворення неактивної форми – цитохрому P-420 [14]. По-друге, зниження функціонування СУР може бути наслідком порушення роботи флавопротеїну – NADPH-цитохром P-450 редуктази.

Дослідження ензиматичної активності початкового компонента оксигеназного електронно-транспортного ланцюга мікросомної фракції печінки щурів в умовах онкогенезу показало, що логарифмічний період росту карциноми в організмі характеризується підвищенням генерації  $O_2^{\cdot-}$  NADPH-цитохром P-450 редуктазою (рис. 4) та одночасним зниженням активності флавопротеїну в 1,4 раза порівняно з показниками інтактних тварин (рис. 6).

Зниження NADPH-цитохром P-450 редуктазної активності може сприяти порушенню передачі електронів на СУР,

внаслідок чого знижується роль останнього в детоксикаційній функції печінки в організмі пухлиноносія. Електрони, що транспортуються в оксигеназному ланцюзі від відновленого NADPH потрапляють на молекулярний кисень з утворенням  $O_2^{\cdot-}$  – ініціатора процесів ПОЛ та ОМП у мембранах ЕР. Зазначені зміни поглиблюються в стаціонарну фазу онкогенезу.

Трансплантація карциноми Герена на фоні фракціонованого рентгенівського опромінення призводить до підвищення швидкості утворення  $O_2^{\cdot-}$  компонентами оксигеназного редокс-ланцюга МОС мікросомної фракції печінки щурів-пухлиноносіїв з максимальними значеннями на 7-му та 14-ту добу (рис. 3, 4). Ми спробували з'ясувати, модифікація якого ензиму NADPH-залежного ланцюга окислення зв'язана зі швидкістю утворення супероксиду за попередньої дії рентгенівського опромінення.

Встановлено, що за дії попереднього опромінення відбувається підвищення ензиматичної активності NADPH-цитохром P-450 редуктази у 1,4 та 1,6 раза у латентній та логарифмічній фазах пухлинного росту, що наближає досліджувані показники до значень групи опроміненних щурів без пухлини у перший тиждень після дії радіації (рис. 6). Це підвищує ймовірність передачі електронів на цитохром P-450, оскільки в цей період у

групі опромінених пухлиноносіїв з'являється ізоформа СУР з Мм 54 кДа [15]. Окрім того, відбувається відтік електронів на молекулярний кисень, завдяки чому NADPH-цитохром *P*-450 редуктаза сприяє підвищенню швидкості утворення  $O_2^{\cdot-}$  у 4,4 та 2 рази в латентній та логарифмічній фазах росту пухлини в попередньо опроміненому організмі щурів (рис. 4).

Щодо СУР, то ензиматична активність цього гемопротейну в групі попередньо опромінених щурів-пухлиноносіїв знижується у 3,5 та 1,5 рази під час початкового та інтенсивного росту в організмі карциноми Герена (рис. 5), водночас підвищується генерація  $O_2^{\cdot-}$  цитохромом *P*-450 у 4 та 1,6 рази порівняно з неопроміненими щурами-пухлиноносіями (рис. 3). Одержані результати дозволяють зробити висновок, що попереднє опромінення щурів призводить до пострадіаційного посилення генерації  $O_2^{\cdot-}$  ензимами оксигеназного електронно-транспортного ланцюга МОС печінки в латентну та логарифмічну фази росту пухлини. За цих умов посилення генерації  $O_2^{\cdot-}$  більшою мірою спостерігається NADPH-цитохром *P*-450 редуктазою.

У стаціонарну фазу онкогенезу активність NADPH-цитохром *P*-450 редуктази в опромінених щурів-пухлиноносіїв знижується, що наближає ці показники до відповідних значень у групі неопромінених щурів-пухлиноносіїв.

Отже, фракціоноване рентгенівське опромінення та ріст в організмі карциноми Герена інтенсифікує генерацію  $O_2^{\cdot-}$  як редуктазним, так і оксигеназним електронно-транспортними ланцюгами МОС печінки щурів. Компоненти NADPH-залежного редокс-ланцюга мікросомної фракції печінки — NADPH-цитохром *P*-450 редуктаза та СУР інтенсивніше генерують  $O_2^{\cdot-}$ , ніж компоненти NADH-залежного електронно-транспортного ланцюга. Попередня дія опромінення сприяє активації NADPH-цитохром *P*-450 редуктази та підвищенню генерації  $O_2^{\cdot-}$  даним флавопротеїном на 7- та 14-ту доби у щурів-пухлиноносіїв. Водночас знижується активність СУР і кисень не включається в молекулу субстрату, а використовується на генерацію  $O_2^{\cdot-}$ . Встановлені зміни в системі цитохрому *P*-450 знижують роль останньо-

го в детоксикаційній функції печінки та метаболізмі лікарських препаратів в організмі попередньо опромінених щурів із карциномою Герена, що може бути однією з передумов для інтенсифікації метаболізму та посиленого росту пухлинної тканини в організмі.

#### ГЕНЕРАЦІЯ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА КОМПОНЕНТАМИ МОНООКСИГЕНАЗНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧЕНИ ПЕРЕДВАРИТЕЛЬНО ОБЛУЧЕННИХ КРИС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

*М. М. Марченко, О. В. Кеца*

Черновицкий национальный университет  
имени Юрия Федыковича, Украина;  
e-mail: ketsa80@mail.ru

Исследована скорость генерации супероксидного радикала ( $O_2^{\cdot-}$ ) в редуктазной и оксигеназной электронно-транспортных цепях монооксигеназной системы (МОС) печени предварительно облученных крыс с карциномой Герена. Показано, что предварительное облучение приводит к повышению скорости генерации  $O_2^{\cdot-}$  в редуктазной и оксигеназной цепях МОС с максимальными значениями на 14-е сут, что совпадает с периодом интенсивного роста карциномы в организме. Генерация  $O_2^{\cdot-}$  в большей степени осуществляется компонентами оксигеназной электронно-транспортной цепи МОС — NADPH-цитохром *P*-450 редуктазой и цитохромом *P*-450.

Предварительное облучение крыс с карциномой повышает NADPH-цитохром *P*-450 редуктазную активность и усиливает генерацию  $O_2^{\cdot-}$  данным ферментом в микросомной фракции печени по сравнению с группой необлученных крыс-опухоленосителей. В то же время, генерация  $O_2^{\cdot-}$  цитохромом *P*-450 способствует снижению его гидроксиллазной активности в микросомной фракции печени предварительно облученных крыс-опухоленосителей.

**Ключевые слова:** супероксидный радикал, NADPH-цитохром *P*-450 редуктаза, цитохром *P*-450, монооксигеназная система, микросомная фракция, печень, карцинома Герена.

**GENERATION OF SUPEROXIDE ANION-RADICAL IN THE LIVER MONOOXYGENASE SYSTEM OF PRELIMINARY RADIATION-EXPOSED TUMOR-BEARING RATS**

*M. M. Marchenko, O. V. Ketsa*

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Ukraine;  
e-mail: ketsa80@mail.ru

**S u m m a r y**

Generation of superoxide anion-radical ( $O_2^{\cdot-}$ ) in reductase and oxygenase electron-transport chains in the liver monooxygenase system was investigated in tumor-bearing rats exposed to preliminary irradiation. Preliminary irradiation of rats (before transplantation of Guerin's carcinoma) resulted in the increased generation of superoxide anion-radical by components of the liver monooxygenase system in the logarithmic phase of oncogenesis.

It is shown that the increased NADPH-cytochrome *P*-450 reductase activity is accompanied with the intensification of superoxide anion-radical generation in liver microsomal fraction of preliminary radiation-exposed rats. At the same time the cytochrome *P*-450 hydroxylase activity in the microsomal fraction of tumor-bearing rats subjected to preliminary irradiation was decreased.

**Key words:** superoxide anion-radical, NADPH-cytochrome *P*-450 reductase, cytochrome *P*-450, monooxygenase system, microsomal fraction, liver, Guerin's carcinoma.

1. *Guengerich F. P.* // Chem. Res. Toxicol. – 2001. – **14**, N 6. – P. 611–650.
2. *Coon M. J.* // J. Biol. Chem. – 2002. – **277**, N 32. – P. 28351–28363.

3. *Марченко М. М., Копильчук Г. П., Григор'єва О. В.* // Доп. НАНУ. – 2000. – № 3. – С. 192–195.
4. *Schenkman J. B., Cinti D. L.* // Methods Enzymol. – 1978. – **52**, part c. – P. 83–89.
5. *Орехович В. Н.* Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – 386 с.
6. *Костенко В. О., Цебржинський О. І.* // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, № 5. – С. 56–62.
7. *Близнецова Г. Н., Цебржинський О. І., Нацвина А. К., Рецкий М. И.* // Вестник ВГУ. – 2004. – № 2. – С. 108–111.
8. *Городовикова Е. Н., Гудзь Т. И., Гончаренко Е. Н.* // Радиобиол. – 1985. – **25**, № 2. – С. 165–168.
9. *Гудзь Т. И., Городовикова Е. Н., Боушев В. Г. и др.* // Там же. – 1987. – **27**, № 1. – С. 115–118.
10. *Lowry O. H., Rosenbrough M. J., Farr A. L., Rendal R. J.* // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, N 1. – P. 265–275.
11. *Saunders M. P., Patterson A. V., Chinje E. C. et al.* // Br. J. Cancer. – 2000. – **83**, N 3. – P. 651–656.
12. *Friguet B.* // FEBS Lett. – 2006. – **580**, N 12. – P. 2903–2909.
13. *Sevanian A., Nordenbrand K., Kim E. et al.* // Free Radic. Biol. Med. – 1990. – **8**, N 2. – P. 145–152.
14. *Marchenko M. M., Kopyl'chuk G. P., Ketsa O. V.* // Biochem. (Moscow) Sup.Ser B: Biomed. Chem. – 2009. – **3**, N 4. – P. 377–381.
15. *Марченко М. М., Копильчук Г. П., Кеца О. В.* // Доп. НАНУ. – 2007. – № 6. – С. 170–174.

Отримано 21.06.2012