

К.О. Токарчук, Л.Г. Капустяненко, С.Г.Шандренко

Роль альдегідів у розвитку оксидативного стресу при рабдоміолізі у щурів

На моделі гліцеринстимульованого рабдоміолізу у щурів досліджено зміни у формах заліза плазми крові та участь альдегідів у розвитку оксидативного стресу. Розчин гліцерину (50 %) ввели разово внутрішньом'язово у обидва стегнові м'язи у дозі 10 мл/кг. Показано накопичення в плазмі крові неекранованого редокс-активного заліза у концентраціях до 2,6 мг/л, що майже втричі більше за вміст заліза у трансферині, це і є одним із пускових механізмів розвитку оксидативного стресу. Спостерігалось підвищення показників оксидативного стресу. Так, на 4-ту добу вміст альдегідів у печінці підвищився в 2,8 раза, на фоні чого збільшились інші показники: вміст ТБК-реагуючих продуктів у печінці – на 38 %, СО-груп протеїнів сироватки крові в 3,5 раза і печінки в 2,9 раза. Для виокремлення участі ендогенних альдегідів у розвитку оксидативного стресу на цій моделі додаткової групі тварин крім гліцерину вводили щодобово підшкірно 1%-й розчин акцептора альдегідів – димедону (10 мл/кг). На 4-ту добу у них реєстрували зменшення вмісту альдегідів у печінці на 79 %, котре супроводжувалося нормалізацією показників оксидативного стресу: зменшився вміст ТБК-реагуючих продуктів у печінці на 62 %, вміст СО-груп протеїнів сироватки крові на 38 % і печінки на 46 %. Отримані результати доводять, що підвищений вміст альдегідів не тільки є «продуктом» оксидативного стресу, але вони також можуть потенціювати розвиток цього процесу.
Ключові слова: оксидативний стрес, рабдоміоліз, альдегіди, димедон.

ВСТУП

Відомо, що в організмі в результаті глікозилювання протеїнів і перекисного окиснення ліпідів утворюються різні активні карбонільні сполуки, до яких належать альдегіди [1, 18]. Вони можуть відігравати деяку регуляторну роль в організмі або проявляти токсичні властивості. Токсична дія альдегідів зумовлена їх здатністю алкілувати аміногрупи амінокислот та основ нуклеїнових кислот, реагувати з протеїнами та пептидами з подальшим утворенням стійких інтермедіатів у вигляді шиффових основ або N-гідроксиметильних адуктів, утворювати поперечні метиленові містки між зближеними ділянками в протеїнах [13, 16]. Ці реакції спричиняють порушення функцій ензимів та інших клітинних структур [4, 6, 7, 9, 25] і, таким чином альдегіди беруть участь у патогенезі таких захворювань, як діабет, хвороби

Паркінсона, Альцгеймера тощо. В процесі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) утворюється широкий спектр альдегідів: насичені (етаналь, пропаналь), ненасичені (акролеїн [23], 4-гідроксиноненаль [15], а також дикарбоніли (гліоксаль [19], метилгліоксаль [8]).

Рабдоміоліз (РМ) – руйнування поперечно-смугастої мускулатури, що призводить до вивільнення продуктів розпаду міоцитів у позаклітинну рідину і кров'яне русло [22]. Основною токсичною сполукою, що вивільняється при РМ є міоглобін. У нормі він вільно зв'язується з глобуліном плазми і лише невелика його кількість потрапляє в сечу. Але при активному вивільненні глобулін плазми не здатен зв'язати весь міоглобін, що надходить у кров'яне русло. В результаті він проходить через гломерулярний фільтр і потрапляє в каналці нирок, де здатний викликати їх обструкцію і порушення ниркових

© К.О. Токарчук, Л.Г. Капустяненко, С.Г.Шандренко

функцій. Ступінь РМ може бути різною: від субклінічної форми з підвищенням вмісту креатинкінази до критичного клінічного стану з набряком інтерстицію і м'язових клітин, скороченням об'єму внутрішньосудинної рідини і пігментною нефропатією з розвитком гострої ниркової недостатності [11]. Накопичення вільних гемопротеїнів є одним із основних факторів ініціалізації ПОЛ і пошкодження нирок [10]. Відомо, що індукція гемоксидази (ГО) є одним із основних механізмів деградації гемопротеїнів і перешкоджає розвитку тканинних ушкоджень у нирках при РМ у щурів [17]. Під час інтенсивного вивільнення гемму з цих протеїнів можливе утворення вільного заліза.

Існує гіпотеза, що вільне залізо, яке утворюється в процесі деградації міоглобіну у нирках, через участь у реакції Фентона є одним із чинників генерації активних окисних радикалів. Вагомим доказом цієї гіпотези є експериментальні дані про те, що дефероксамін – хелатор вільного заліза, зменшує ушкодження нирок при РМ у щурів і запобігає цитотоксичній дії міоглобіну [20].

Мета нашої роботи – дослідження змін різних форм заліза у плазмі крові та з'ясування участі ендогенних альдегідів у процесі розвитку оксидативного стресу на експериментальній моделі гліцеринстимульованого РМ у щурів.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на щурах самцях лінії Вістар масою 180–220 г, раціон харчування яких складався із концентрованого гранульованого комбікорму. Тварин поділили на 7 груп по 6 в кожній: група I – контроль (інтактні тварини); щурам з інших груп (II-VII) вводили в обидва стегнових м'язи 50 %-й водний розчин гліцерину у дозі 10 мл/кг. Через 1 добу після ін'єкції гліцерину тваринам VII групи додатково підшкірно вводили 0,5 %-й розчин димедону у дозі 10 мл/кг раз на добу протягом 3 діб. Тварин виводили з експерименту декапітацією під ефірним на-

ркозом через 1 добу (група II), 3 доби (група III), 4 доби (групи VI, VII), 6 діб (група IV), 10 діб (група V) після введення гліцерину. В тканині печінки визначали гемоксигеназну активність за вмістом утвореного білірубіну [21]. У зразках плазми крові вимірювали наступні показники: вміст гемму – піридингемохромним методом, активність креатинкінази – набором «Audit Diagnostics» (Ірландія), а також білірубін, креатинін, сечову кислоту, залізо та залізов'язувальну здатність – наборами реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). Вміст вільного заліза – за допомогою вищевказаного набору із заміною у буферному розчині гліцин/HCl (0,2 М) на фосфатний буфер, рН 7,4 (0,1М). У зразках печінки визначали інтенсивність процесів ПОЛ за накопиченням тіобарбітуратактивних продуктів (ТБК-реагуючих продуктів) [12].

Визначення вмісту карбонільних груп (СО-груп) у протеїнах сироватки крові та печінки, що базується на якісній реакції перетворення 2,4-динітрофенілгідразину в 2,4-динітрофенілгідразон (2,4-ДНФГ) із карбонільними групами протеїнів, здійснювали з використанням специфічних антитіл Rabbit Anti-DNP Antibody («Sigma», США) та твердофазного імуноферментного аналізу (т-ІФА) за стандартною методикою [24]. Вміст білка оцінювали методом Bradford [5].

Концентрацію альдегідів міряли пурпалдним методом [14]: до 1 мл зразка додавали 0,5 мл 0,1%-го розчину пурпалду в 2 N NaOH. Через 15 хв додавали 0,5 мл 0,07 % перйодату натрію та визначали оптичну густину при довжині хвиль 550 нм. Для калібрування використовували стандартний розчин формальдегіду.

Спектр електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) реєстрували на радіоспектрометрі «Varian E-109» (США) при температурі рідкого азоту. Оптичні вимірювання проводили на спектрофотометрі «μQuant» (США).

Статистичну обробку результатів проводили в програмі Excel, для оцінки достовірності змін застосували критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостерігали динаміку розвитку РМ у щурів після введення розчину гліцерину: починаючи з 1-ї доби підвищується загальний вміст вільного гему в 10 разів, що є результатом вивільнення гемопротейнів, а саме міоглобіну, з ушкоджених м'язових клітин. З 3-ї по 10-ту добу цей показник поступово зменшився, але залишався на підвищеному рівні порівняно з контролем. Так, на 10-ту добу вміст вільного гему був у 3 рази вищим, ніж у контролі. Характерним для РМ є різке зростання креатинкіназної активності. На 1-шу добу цей показник був у 10 разів вищим за контроль, та надалі поступово зменшувався так само, як і вміст вільного гему ($r = 0,99$). Ці показники характеризують процес руйнування міоцитів та вивільнення внутрішньоклітинних компонентів у кров'яне русло.

Одним із механізмів захисту організму від токсичної дії вільного гему є його утилізація в гемоксигеназній реакції. На 1–3-тню добу після введення гліцерину рівень ГО-активності у печінці був у 5–6 разів вищим за контроль, що вказує на індукцію цього ферменту. В результаті функціонування ГО гемова група трансформується у білірубін, спричиняючи стрімке зростання вмісту останнього в крові. На 1–3-тню добу експерименту вміст білірубіну дослідних тварин був у 7 разів вищим за контроль. Хоча цей показник поступово зменшувався, на 10-ту добу він залишався у 4 рази вищим щодо контрольних значень. Динаміка вмісту у плазмі крові таких метаболітів, як креатинін, сечовина та сечова кислота характеризують розвиток патологічного стану, який пов'язаний з погіршенням екскреторної функції нирок. Зміна цих показників доводить факт розвитку РМ на моделі гліцериніндукованого оксидативного стресу.

У разі гемолізу та РМ при дії різних окиснювачів у плазмі крові з'являється лабільне тривалентне залізо, котре не включене до трансферину (Тр)– протеїну, який його зв'язує та екранує від хімічної взаємодії.

Таке залізо здатне накопичуватись в плазмі і посилювати окисні процеси. Підтвердження накопичення лабільного тривалентного заліза у плазмі крові є результати дослідження з використанням ЕПР. Окиснене залізо (Fe^{+3}) на відміну від відновленого (Fe^{+2}) має парамагнітні властивості, тому його сигнал реєструється в спектрі ЕПР. Положення лінії в спектрі ЕПР характеризується величиною g-фактора. Так, залізо у складі метгемоглобіну дає сигнал з $g = 6,0$; нітрозильного комплексу гемоглобіну – $g = 2,3$; гему цитохрому Р-450 – $g = 2,52$ та $2,24$; мітохондріальних залізо-сірчаних комплексів – $g = 1,94$. Хоча залізо буває в різних протеїнових формах, їх сигнали розділяються в спектрі ЕПР за g-фактором і можуть бути окремо визначені. Тривалентне залізо, що включене до Тр має характерний анізотропічний синглетний сигнал $g = 4,3$ з триплетною тонкою структурою (рис. 2,а, «класичний» сигнал). На моделі РМ, як і у разі гемолітичних процесів, наприклад при інтоксикації щурів гідроксиламіном [2] або при гіперпродукції оксиду азоту [3] у зразках плазми крові реєструється сигнал з $g = 4,3$, форма якого відмінна від такої відповідного сигналу в контрольній групі (див. рис. 2,в, «рабдоміолізний» сигнал). Такі зміни, можливо, пов'язані з формуванням нового пулу Fe^{+3} , яке не включене до Тр. Щоб підтвердити це припущення було отримано спектр ЕПР модельного розчину Fe^{+3} (20 мкмоль/л $FeCl_3$) на 4%-му бичачому сироватковому альбуміні (БСА; рН 7,4, 0,2 М фосфатний буфер), сигнал з $g = 4,3$ представлено на рис. 1, б. Він не має вираженого триплетного розщеплення. При суперпозиції останнього з «класичним» сигналом отримаємо зміну форми, що є аналогічною в дослідній групі. Для остаточної перевірки був використаний хелатор заліза – диетилдитіокарбамат (ДТК). Попередні досліди показали, що він є відновником лабільного Fe^{+3} з утворенням залізо-сірчаного комплексу, в якому $Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$. Тому при додаванні ДТК до модельного розчину заліза на альбуміні сигнал $g = 4,3$

зникає. ДТК не вступає в реакції із Fe^{+3} , що зв'язане з Тр. Залізотранспортний протеїн екранує включене залізо від хімічної взаємодії. При додаванні розчину ДТК до плазми крові інтактних тварин сигнал з $g = 4,3$ не змінюється. У зразках дослідної групи із застосуванням розчину ДТК нормалізується форма сигналу, і він стає аналогічним «класичному» сигналу.

На моделі РМ у тканинах різних органів вивільнене при утилізації вільного гему ензимами з ГО-активністю залізо передається на залізозв'язувальні протеїни. Однак при значній інтенсивності цього процесу можливий «витік» лабільного заліза та формування його пулу в крові. У зразках плазми крові контрольних тварин така форма заліза не визначається, у дослідних тварин вже на 1-шу добу після введення щурам гліцерину кількість лабільного заліза майже вдвічі перевищує вміст заліза у Тр контрольних тварин (табл. 1). Цей показник зберігається на такому високому рівні до 6 діб, поповнюючись продуктами ГО-активності та каталізуючи окисні процеси в організмі. Максимальні зміни в параметрах обміну заліза спостерігаються на 3-тю добу. В порівнянні з контролем загальний вміст заліза, за виключенням гемового заліза, що не визначається за допомогою ферозину, на цей період зростає майже втричі. Але це спричинено формуванням пулу саме лабільного заліза, вміст якого також майже втричі перевищує вміст заліза у Тр. Останній зменшується на 25 %, хоча вміст апотрансферину (зв'язуюча здатність Тр) залишається незмінним, що призводить до зменшення відсотка заповнення Тр залізом у 1,3 раза. Коефіцієнт кореляції між вмістом лабільного заліза у плазмі крові та ГО-активністю в печінці становить 0,98

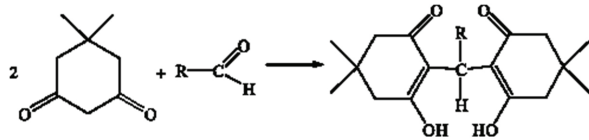


Рис. 1. Схема комплексоутворення димедону з альдегідами

(при $P < 0,05$). Такий сильний зв'язок між двома показниками свідчить, що саме процес катаболізму вільного гему ГО-оксидазою є джерелом утворення пулу лабільного заліза у крові. Накопичення не екранованого редокс-активного заліза є одним із чинників розвитку оксидативного стресу при РМ.

Для з'ясування участі альдегідів у розвитку оксидативного стресу на моделі РМ використали акцептор альдегідів – димедон (5,5-диметил-1,3-циклогександіон, $C_8H_{12}O_2$). Він є циклічним дикетоном, який використовується для ідентифікації альдегідів, оскільки взаємодіє з ними і не взаємодіє з кетонами. Дві молекули димедону конденсуються з молекулою альдегіду, а утворений аль-димедон може втрачати воду з утворенням циклічного ангідриду (див. рис. 1).

Показано значне підвищення показників, які характеризують розвиток оксидативного стресу. Так, на 4-ту добу після введення гліцерину вміст ТБК-реагуючих продуктів у

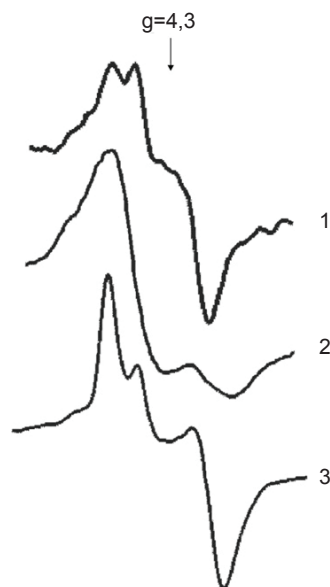


Рис. 2. Сигнали електронного парамагнітного резонансу тривалентного заліза з $g=4,3$ у плазмі крові: 1 – інтактних щурів, класичний сигнал заліза у трансферині; 2 – модельного розчину Fe^{+3} (20 мкмоль/л $FeCl_3$) на 4%-му бичачому сироватковому альбуміні (рН 7,4, 0,2 М фосфатний буфер); 3 – щурів з гліцериніндукованим рабдоміолізом, «рабдоміолізний» сигнал зі зміненою формою

печінці підвищився на 38 % в порівнянні з контролем, що свідчить про посилення процесів ПОЛ (табл. 2). Вміст СО-груп протеїнів одного із основних показників, що характеризують наслідки оксидативного стресу на 4-ту добу підвищився у сироватці крові в 3,5 раза та в тканині печінки в 2,8 раза порівняно з контролем.

Загальний вміст альдегідів у печінці підвищився на в 2,9 раза відносно контролю, що можна вважати наслідком оксидативного стресу, оскільки саме посилення процесів ПОЛ є джерелом утворення альдегідів. Однак, ми припустили, що підвищений вміст ендogenous альдегідів є не тільки результатом оксидативного стресу, але і наслідком того, що вони можуть потенціювати згадані окисні процеси.

Для дослідження цієї гіпотези тваринам вводили акцептор альдегідів – димедон. Це додаткове введення призвело до зниження загального вмісту альдегідів у печінці на 79 %. Слід відмітити відсутність впливу димедону на вміст неекранованого заліза

в крові. Усунення участі альдегідів у патологічному процесі призвело до зменшення показників оксидативного стресу. Так, на 4-ту добу вміст ТБК-реагуючих продуктів в тканині печінки знизився на 62 %, СО-груп протеїнів сироватки крові на 38 % та печінки на 46 % ($P < 0,05$ порівняно з групою щурів з РМ, але без введення димедону, див. табл. 2).

Таким чином, експериментально доведено, що у щурів на моделі РМ підвищений вміст ендogenous альдегідів є не тільки наслідком посилення процесів ПОЛ, але і самі ці альдегіди потенціюють окисні процеси. На користь цього свідчить суттєве зменшення значень показників оксидативного стресу, а саме вмісту ТБК-реагуючих продуктів і СО-груп протеїнів при зниженні вмісту ендogenous альдегідів за допомогою введення димедону. Також показані зміни у формах заліза плазми крові при розвитку РМ. Накопичення неекранованого редокс-активного заліза, що є каталізатором вільно радикальних процесів, є особливістю розвитку оксидативного стресу на цій моделі.

Таблиця 1. Біохімічні показники плазми крові та печінки щурів на моделі рабдоміолізу ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Контроль (I група)	1-ша доба (II група)	3-тя доба (III група)	6-та доба (IV група)	10-та доба (V група)
Плазма крові					
Загальний гем, мкмоль/л	11±5	120±26*	45±9*	41±10*	34±9*
Креатинкіназна активність, мкмоль · л · хв ⁻¹	32±10	350±95*	184±77*	68±19*	53±18*
Креатинін, мкмоль/ л	62±9	95±9*	79±10	130±18*	243±27*
Сечова кислота, ммоль/ л	0,11±0,04	0,19±0,05	0,22±0,05*	0,28±0,07*	0,39±0,11*
Сечовина, ммоль/л	2,4±0,3	4,0±0,5*	6,5±1,0*	8,7±1,6*	8,5±1,7*
Білірубін, мкмоль/л	4,6±0,6	31±4*	34±6*	20±4*	18±4*
Загальне залізо, мг/л	1,2±0,2	3,1±0,7*	3,5±0,7*	3,3±0,7*	2,4±0,5*
Зв'язане залізо, мг/л	1,2±0,2	1,0±0,2	0,9±0,2*	1,2±0,3	1,5±0,4
Лабільне залізо, мг/л	н.в.	2,1±0,6	2,6±0,6	2,1±0,6	0,9±0,4
Зв'язувальна здатність, мг/л	4,4±0,9	4,8±0,9	5,0±0,9	4,8±1,0	5,8±0,9*
Зв'язування заліза, %	27±3	21±4	18±3*	25±4	26±5
Печінка					
Гемоксигеназна активність, нмоль білірубину · хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	8,1±2,0	47±7*	51±8*	38±5*	22±7*

* $P < 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 2. Показники оксидативного стресу, вмісту альдегідів та лабільного заліза на 4-ту добу після введення шурам гліцерину (M±m, n = 6)

Схема досліджу	Протеїнові карбонільні групи, нмоль/мг білка		ТБК-реагуючі продукти, нмоль/мг білка	Альдегіди (загальний вміст) мкмоль/г тканини	Лабільне залізо, мг/л
	сироватка	печінка	печінка	печінка	сироватка
Контроль (I група)	0,98±0,12	1,3±0,2	2,5±0,3	0,13±0,02	н.в.
Рабдоміоліз (VI група)	3,4±0,8*	3,7±0,9*	4±0,4*	0,38±0,09*	2,4±0,6*
Рабдоміоліз і введення димедону (VII група)	2,1±0,4**	2,0±0,5**	1,5±0,4**	0,08±0,01**	2,2±0,4**

* P<0,05 відносно контролю; ** P<0,05 відносно рабдоміолізу.

К.О. Токарчук, Л.Г. Капустяненко, С.Г. Шандренко

РОЛЬ АЛЬДЕГИДОВ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ РАБДОМИОЛИЗЕ У КРЫС

Исследованы изменения в формах железа плазмы крови и участие альдегидов в развитии оксидативного стресса на модели глицеринстимулированного рабдомиолиза у крыс. Раствор глицерина (50 %) ввели внутримышечно в обе бедренные мышцы в дозе 10 мл/кг. Показано накопление в плазме крови неэкранированного редокс-активного железа в концентрациях до 2,6 мг/л, что почти в три раза превышает содержание железа в трансферине. Образование этой формы железа – один из пусковых механизмов развития оксидативного стресса. Зарегистрировано повышение показателей оксидативного стресса. На 4-е сутки содержание ТБК-реагирующих продуктов в печени увеличилось на 38 %, СО-групп протеинов в сыворотке крови в 3,5 раза и в печени в 2,8 раза. Содержание альдегидов в печени увеличилось в 2,9 раза. Для выделения участия эндогенных альдегидов в развитии оксидативного стресса на данной модели дополнительной группе животных кроме глицерина вводили ежедневно подкожно 1%-й раствор акцептора альдегидов – димедона в дозе 10 мл/кг. На 4-е сутки в этой группе крыс регистрировали уменьшение содержания альдегидов в печени на 79 %. Нормализация содержания альдегидов сопровождалась некоторой нормализацией показателей оксидативного стресса: уменьшением содержания ТБК-реагирующих продуктов в печени на 62 %, СО-групп протеинов в сыворотке крови на 38 % и в печени на 46 %. Полученные результаты доказывают тот факт, что повышенное содержание альдегидов есть не только «продуктом» оксидативного стресса, но и сами активно участвуют в развитии этого процесса.

Ключевые слова: оксидативный стресс, рабдомиолиз, альдегиды, димедон.

K.O. Tokarchuk, L.G. Kapustyanenko, S.G. Shandrenko

THE ROLE OF ALDEHYDES IN DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS UNDER RHABDOMYOLYSIS IN RATS

We investigated the changes in the forms of plasma iron and participation of aldehydes in the development of oxidative stress under glycerol-induced rhabdomyolysis in rats. Rhabdomyolysis was caused by intramuscular injection of 50 % glycerol in the dose 10 ml/kg. We detected an increase in indexes of oxidative stress. On the day 4, the content of TBA-reactive products in the liver increased by 38 %, CO-group proteins in serum in 3,5 times and in the liver in 2,8 times. The content of aldehydes in the liver was increased in 2,9 times. Accumulation of not shielded redox-active iron in the blood plasma in concentrations up to 2,6 mg/l, which is almost three times of iron content of transferrin was showed. The formation of this form of iron is one of the triggers of oxidative stress. To explore the participation of endogenous aldehydes in the development of oxidative stress in this model, in additional group of animals glycerol was injected simultaneously with a daily 1 % solution of dimedone, aldehydes acceptor at a dose of 10 ml/kg. In this group, at 4th day a decrease in the content of aldehydes in the liver by 79 % was recorded. Normalization of aldehydes followed by normalization of the indicators of oxidative stress: decrease the content of TBA-reactive products in the liver by 62 %, CO-group proteins in serum by 38 % in the liver by 46 %. These results demonstrate that elevated level of aldehydes is not only a “product” of oxidative stress, but the aldehydes themselves are actively involved in the development of this process.

Key words: oxidative stress, rhabdomyolysis, aldehydes, dimedone.

Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дмитренко Н.П., Холиан А. Роль взаємодії метаболізму формальдегіду та оксиду азоту в механізмі їх токсичного дії. II. Токсичне дієння оксиду азоту // Укр. біохім. журн. – 2005. – 77, № 5. – С. 5–26.
2. Проданчук Г.Н., Шандренко С.Г., Кишко Т.О., Дмитренко Н.П. Нові аспекти механізму токсичного дієння гідроксиламіну // Совр. Пробл. токсикології. – 2006. – №1. – С. 37–46.
3. Шандренко С.Г., Кишко Т.О., Чумаченко І.М., Дмитренко М.П. Зміни в обміні оксиду азоту та заліза у щурів, спричинені азбестом // Укр. біохім. журн. – 2011. – 83, №2. – С. 93–100.
4. Andersen M.E., Clewell H.J., Bermudez E., Dodd D.E., Willson G.A., Campbell J.L., Thomas R.S. Formaldehyde: integrating dosimetry, cytotoxicity, and genomics to understand dose-dependent transitions for an endogenous compound // Toxicol. Sci. – 2010. – 118, №2. – P. 716–731.
5. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – 72. – P. 248–254.
6. Conaway C.C., Whysner J., Verna L.K., Williams G.M. Formaldehyde mechanistic data and risk assessment: endogenous protection from DNA adduct formation // Pharmacol. Ther. – 1996. – 71, № 1–2. – P. 29–55.
7. Deng Y., Yu P.H. Simultaneous determination of formaldehyde and methylglyoxal in urine: involvement of semicarbazide-sensitive amine oxidase-mediated deamination in diabetic complications // J. Chromatogr. Sci. – 1999. – 37, № 9. – P. 317–322.
8. Desai K.M., Chang T., Wang H., Banigesh A., Dhar A., Liu J., Untereiner A., Wu L. Oxidative stress and aging: Is methylglyoxal the hidden enemy? // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2010. – 88. – P. 273–284.
9. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // Free Rad. Biol. Med. – 1991. – 11. – P. 81–128.
10. Holt S., Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin // Exp. Nephrol. – 2000. – 8. – P. 72–76.
11. Huerta-Alardin A.L., Varon J., Marik P.E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians // Crit. Care. – 2005. – 9. – P. 158–169.
12. Janero D.R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury // Free Rad. Biol. Med. – 1990. – 9, № 6. – P. 515–540.
13. Kitamoto Y., Maeda H. Reevaluation of the reaction of formaldehyde at low concentration with amino acids // J. Biochem. – 1980. – 87, № 5. – P. 1519–1530.
14. Lee C.H., Tsai C.M. Quantification of bacterial lipopolysaccharides by the purpald assay: Measuring formaldehyde generated from 2-keto-3-deoxyoctonate and heptose at the inner core by periodate oxidation // Anal. Biochemistry. – 1999. – 267. – P. 161–168.
15. Lui W., Kato M., Akhand A., Hayakawa A., Suzuki H., Miyata T., Kurokawa K., Hotta Y., Ishikawa N., Nakashima I. 4-hydroxynonenal induces a cellular redox status-related activation of the cascade for apoptotic cell death // J. Cell Sci. – 2000. – 11, №3. – P. 635–641.
16. Metz B., Kersten G.F., Hoogerhout P., Brugghe H.F., Timmermans H.A., de Jong A., Meiring H., ten Hove J., Hennink W.E., Crommelin D.J., Jiskoot W. Identification of formaldehyde-induced modifications in proteins: reactions with model peptides // J. Biol. Chem. – 2004. – 279, № 8. – P. 6235–6243.
17. Nath K.A., Haggard J.J., Croatt A.J. The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo // Amer. J. Pathol. – 2000. – 156, №5. – P. 1527–1535.
18. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C., Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors // Br. J. Pharmacol. – 2008. – 153, № 1. – P. 6–20.
19. Paul J. Thornalley. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems – role in ageing and disease // Drug Metab. Drug Interact. – 2008. – 23, № 1–2. – P. 125–150.
20. Plotnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Pevzner I.B., Isaev N.K., Zorov D.B. Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney's mitochondria // Biochim Biophys. Acta. – 2009. – 1792, № 8. – P. 796–803.
21. Sardana M.K., Sassa S., Kappas A. Hormonal regulation of heme oxygenase induction in avian hepatocyte culture // Biochem. Pharmacol. – 1985. – 34, № 16. – P. 2937–2944.
22. Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K. Rhabdomyolysis // Amer. Fam. Physician. – 2002. – 65, № 5. – P. 907–912.
23. Uchida K., Kanematsu M., Morimitsu Y., Osawa T., Noguchi N., Niki E. Acrolein is a product of lipid peroxidation reaction. Formation of free acrolein and its conjugate with lysine residues in oxidized low density lipoproteins // J. Biol. Chem. – 1998. – 273. – P. 16058–16066.
24. Winterbourn C.C., Buss I.H. Protein carbonyl measurement by enzyme-linked immunosorbent assay // Methods Enzymol. – 1999. – 300. – P. 106–111.
25. Zhu Q., Sun Z., Jiang Y., Chen F., Wang M. Acrolein scavengers: reactivity, mechanism and impact on health // Mol. Nutr. Food Res. – 2011. – 55, № 9. – P. 1375–1390.