

ВПЛИВ ПОЛІМІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ «ЕСМІН» НА ВМІСТ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДУ ТА ПОКАЗНИКИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Н. В. ЗАІЧКО¹, О. С. ОЛЬХОВСЬКИЙ¹, А. В. МЕЛЬНИК¹, П. О. ЮРЧЕНКО¹,
Г. С. ГРИГОР'ЄВА², Н. Ф. КОНАХОВИЧ²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна;

²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»;

e-mail: nzaichko@mail.ru

Досліджено вплив полімікроелементного препарату «Есмін» на вміст гідрогенсульфіду (H_2S), активність H_2S -синтезуючих ензимів та показники про-/антиоксидантної системи в міокарді щурів різного віку. У процесі старіння в міокарді зменшується вміст H_2S , знижується активність H_2S -синтезуючих ензимів (цистеїнамінотрансферази, цистатіонін- γ -ліази), порушується про-/антиоксидантна рівновага (збільшується активність NADPH-оксидази, зменшується активність тіоредоксинредуктази). Введення есміну ефективно зменшує асоційовані з віком зміни в міокарді старих щурів: підвищує вміст H_2S , збільшує активність H_2S -синтезуючих ензимів, відновлює про-/антиоксидантну рівновагу.

Ключові слова: гідрогенсульфід, старіння, міокард, мікроелементи, есмін.

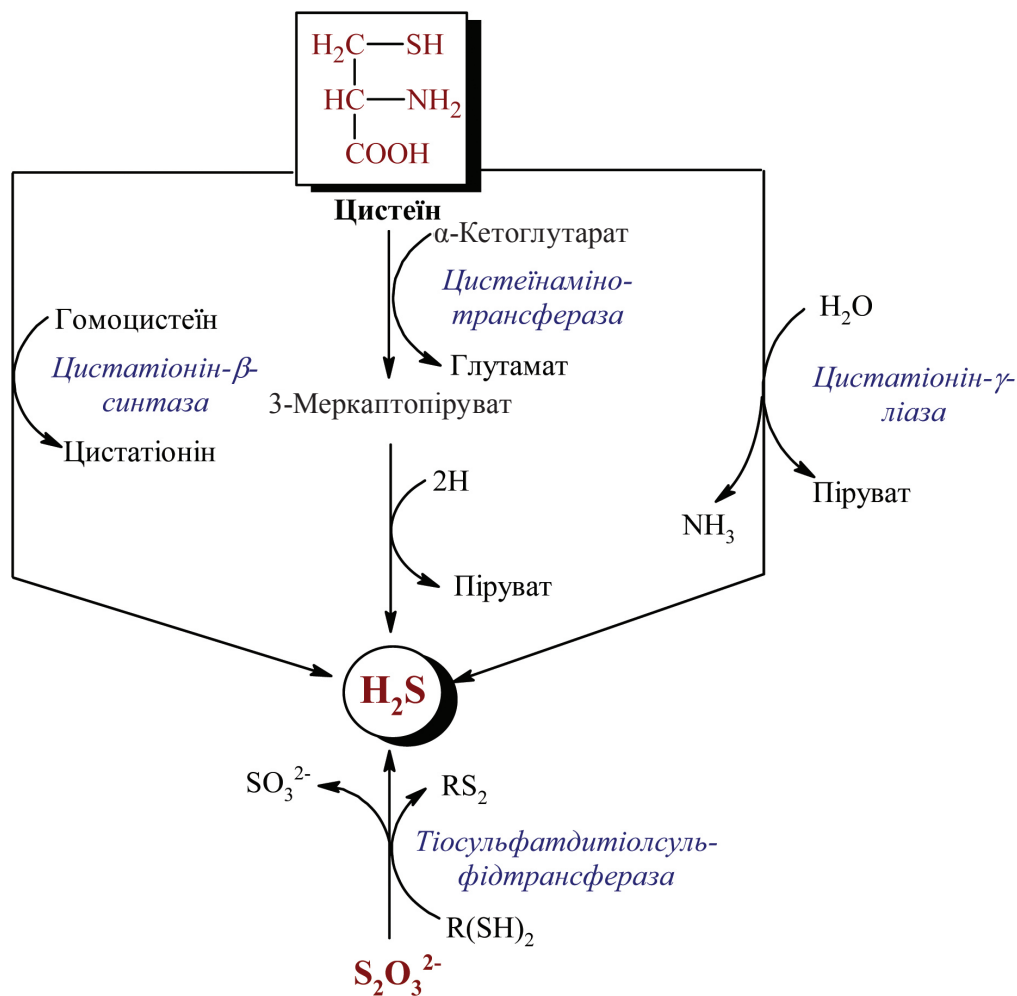
Біологічна роль гідрогенсульфіду (H_2S), який тривалий час розглядався лише як екзогенний токсикант, що справляє вплив переважно на ЦНС та легені, на сьогодні не вважається однозначно негативною. З'ясувалось, що ендогенний H_2S , який утворюється в різних органах (серцево-судинній системі, печінці, нирках, мозку), залучений до регуляції численних біохімічних та фізіологічних процесів, виконуючи функції вазодилатора, нейромедіатора, антиоксиданта, цитопротектора, регулятора процесів апоптозу і запалення [1–4].

Основними джерелами H_2S в організмі є процеси транссульфування цистеїну та гомоцистеїну за участю піридоксальфосфатзалежних ензимів цистатіонін- γ -ліази, цистатіонін- β -синтази та цистеїнамінотрансферази, а також відновлення тіосульфат-аніона за участю тіосульфатдитіолсульфідтрансферази (рисунок) [1–3, 5].

Порушення обміну H_2S розглядають як один із чинників формування патологій серця та судин. Артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, тромбози глибоких вен нижніх кінцівок, атеросклероз асоціюються зі зниженням базального рівня H_2S в плазмі крові та пригніченням його судинної

продукції [6–9]. Можна припустити, що порушення біохімічних процесів за участю H_2S супроводжують і кардіоваскулярне старіння, однак такі дослідження, як й обґрунтування можливих шляхів корекції обміну H_2S у тканинах, досі практично не проводились і є актуальними.

Метою роботи було вивчення динаміки вмісту H_2S , активності H_2S -синтезуючих ензимів та показників стану проантиоксидантної системи в міокарді щурів різного віку та оцінка впливу на ці біохімічні процеси полімікроелементного препарату «Есмін», який є лікарським засобом, створеним на основі композиції поліядерних есенційних мікроелементів (залізо, мідь, цинк, кобальт, марганець, хром) та кисеньвмісних солей ультрамікроелементів: ванадію, молібдену та селену. Зазначені мікроелементи необхідні для багатьох біохімічних процесів, зокрема є компонентами антиоксидантних ензимів та кофакторів обміну сірковмісних амінокислот [10, 11] і залучені до регуляції кардіоваскулярного гомеостазу [12]. Описана здатність есміну посилювати гіпогомоцистеїнемічну дію вітамінів B_6 , B_9 , B_{12} за експериментального цирозу печінки на тлі гіпергомоцистеїнемії [10].



Шляхи ензиматичного утворення H_2S у тканинах

Матеріали і методи

Досліди проведено на 60 білих нелінійних щурах-самцях (*Rattus norvegicus*) трьох вікових груп: статевонезрілі (1–2 міс., маса тіла 60–80 г), дорослі (6–8 міс., маса тіла 220–280 г), старі (24–26 міс., маса тіла 330–380 г). Всі тварини перебували в стандартних умовах віварію із 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum*. Дослідження проведено згідно із загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Тварин кожної вікової групи розподіляли на 2 підгрупи (по 10 особин у кожній): 1 – контроль; 2 – введення есміну. Щурам 2-ї підгрупи щоденно 1 раз на добу інтрагастрально вводили есмін (виробник – АТ «Київський вітамінний завод», Україна) в дозі 35 мг/кг (1/7 вмісту капсули) на 1%-му крохмальному гелі [10]. Тваринам контрольних груп інтрагастрально вводили еквівалентну кількість крохмального гелю. Всі маніпуляції проводили в стандартних умовах з 9 до 10 год упродовж 14 діб. Через 24 години після останнього введення препарату тварин знеживлювали методом цервікальної дислокації.

Вміст H_2S в міокарді визначали за методикою, описаною в [13]. Міокард промивали холодною 1,15%-им розчином KCl, подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1 : 5 (маса/об'єм) при

3000 об./хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50%-ї ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хв, у супернатанті визначали вміст H_2S спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-*пара*-фенілендіаміном у присутності $FeCl_3$. Всі маніпуляції проводили в пробірках Eppendorf (для попередження втрат H_2S). Вміст сульфід-аніона в пробі розраховували за калібрувальним графіком. Стандартом слугували водні розчини $Na_2S \times 9H_2O$ (Sigma, США) з концентрацією 31,2–3120 мкМ.

Для інших досліджень міокард гомогенізували в середовищі 0,25 М сахарози, 0,01 М трис (рН 7,4) у співвідношенні 1 : 5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв (тефлон–скло), центрифугували 30 хв при 600 g при температурі 4–6 °С, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в пробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20 °С.

Відомо, що основними джерелами H_2S в міокарді щурів є реакції десульфурування цистеїну і відновлення тіосульфат-аніона. Активність цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, 4.4.1.1), цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, 2.6.1.3) тіосульфатдитіолсульфідтрансферази (ТСТ, 2.8.1.5) визначали за швидкістю утворення сульфід-аніона [14]. Концентрації субстратів та кофакторів, значення рН і тривалість інкубації, які забезпечували оптимальні умови визначення активності ензимів, було підібрано апріорі (табл. 1). До 0,5 мл інкубаційного середовища додавали 0,1 мл пост'ядерного супернатанту міокарда. Проби інкубували при 37 °С 60 хв у пробірках Eppendorf. Реакцію зупиняли охолодженням пробірок на льоду, додавали 1%-й розчин ацетату цинку для зв'язування утвореного H_2S . Контрольні проби обробляли так як і дослідні, за винятком того, що досліджуваний матеріал вносили в середовище після інкубації

та охолодження. Вміст H_2S в середовищі встановлювали за реакцією з N,N-диметил-*пара*-фенілендіаміном у присутності $FeCl_3$ [15].

Активність NADPH-оксидази (1.6.3.1) визначали за поглинанням світла NADPH при 340 нм [16], тіоредоксиндисульфідредуктази (тіоредоксинредуктази, 1.8.1.9) – за швидкістю NADPH-залежного відновлення 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоату) [17], супероксиддисмутази (1.15.1.1) – за здатністю гальмувати окислення кверцетину [18]. Вміст протеїну встановлювали мікробіуретовим методом [19]. Інтенсивність пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [20]. Вміст карбонільних груп протеїнів (КГ) визначали за реакцією із 2,4-динітрофенілгідразином [21], а відновленого (GSH) та окисленого (GSSG) глутатіону – у непротеїновому фільтраті міокарда за реакцією з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоатом) і розраховували індекс GSH/GSSG [22].

Статистичний аналіз проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента, вірогідними вважали дані за $P < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$.

Результати та обговорення

Встановлено, що в процесі старіння відбувається зниження вмісту H_2S в міокарді щурів (табл. 2). У статевонезрілих щурів вміст H_2S в міокарді коливається від 2,11 до 3,36 нмоль/мг протеїну (7,52–9,73 мкг/г вологої тканини) і за середніми величинами є вірогідно вищим на 16,4%, ніж у дорослих щурів. У старих щурів вміст H_2S в міокарді виявляється істотно меншим, ніж у дорослих та статевонезрілих щурів (на 15,6 та 34,6%, відповідно). Введення есміну підвищує концентрацію H_2S в міокарді

Таблиця 1. Склад інкубаційних середовищ для визначення активності H_2S -синтезуючих ензимів у міокарді щурів

№	Назва ензиму	Склад інкубаційного середовища (кінцеві концентрації)
1	Цистатіонін- γ -ліаза (ЦГЛ)	L-цистеїн 6,0 мМ, піридоксальфосфат 1,34 мМ, трис-НCl буфер 0,08 М (рН 8,5)
2	Цистеїнамінотрансфераза (ЦАТ)	L-цистеїн 6,0 мМ, α -кетоглутарат 1,6 мМ, піридоксальфосфат 1,34 мМ, трис-НCl буфер 0,08 М (рН 8,5)
3	Тіосульфатдитіолсульфід-трансфераза (ТСТ)	Тіосульфат натрію 0,2 мМ, дитіотреїтол 2,3 мМ, трис-НCl буфер 0,09 М (рН 8,5)

Таблиця 2. Вплив есміну на вміст H_2S в міокарді щурів різного віку ($M \pm m, n = 10$)

Групи щурів	Умови дослідження	Вміст H_2S в міокарді	
		мкг/г вологої тканини	нмоль/мг протеїну
1 Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	8,35 ± 0,24	2,76 ± 0,12
	Есмін	8,70 ± 0,31	2,97 ± 0,12
2 Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	7,54 ± 0,29 [#]	2,37 ± 0,10 [#]
	Есмін	8,66 ± 0,35*	2,83 ± 0,13*
3 Старі, 24–26 міс.	Контроль	6,58 ± 0,19 ^{#§}	2,05 ± 0,09 ^{#§}
	Есмін	8,48 ± 0,30 ^{**}	2,63 ± 0,08 ^{**}

Тут і в табл. 3–5: 1 – * $P < 0,05$ відносно контролю у відповідній групі; 2 – [#] $P < 0,05$ відносно статевонезрілих щурів; 3 – [§] $P < 0,05$ відносно дорослих щурів.

щурів всіх вікових груп, але найбільший приріст показника (на 28,3%) спостерігався в щурів віком 24–26 міс.

Із віком у міокарді спостерігається поступове зниження активності ензимів, які забезпечують утворення H_2S (табл. 3). У статевонезрілих щурів активність ЦГЛ, ЦАТ та ТСТ виявляється вищою, ніж у дорослих щурів на 38,5, 53,8 та 45,8% відповідно. У щурів віком 24–26 міс. активність ЦГЛ, ЦАТ та ТСТ менше на 65,3, 95,2 і 61,7%, ніж у щурів віком 1–2 міс., та на 19,3, 26,8 і 10,8% менше, ніж у щурів віком 6–8 міс.

Двотижневе введення есміну обумовлює підвищення продукції H_2S в міокарді дорослих і, особливо, старих щурів, і меншою мірою впливає на продукцію H_2S у статевонезрілих щурів. У щурів віком 24–26 міс., які отримували есмін, активність ЦГЛ, ЦАТ та ТСТ є вищою на 36,1; 32,2 та 36,7%, ніж у тварин контрольної групи, які не отримували препарат.

Старіння міокарда асоціюється із посиленням продукції та сповільненням утилізації супероксид-аніона, накопиченням продуктів

пероксидації протеїнів та ліпідів (табл. 4). У щурів віком 24–26 міс. активність ключового продукта супероксид-аніона – NADPH-оксидази є вірогідно вищою (на 39,2%), а активність ензиму антиоксидантного захисту СОД, навпаки, нижчою (на 29,6%), ніж у щурів віком 6–8 міс. Вміст МДА та карбонільованих протеїнів в міокарді дорослих і старих щурів є вищим в 1,5–2,0 рази, ніж у статевонезрілих тварин. Введення есміну ефективно зменшує асоційовані з віком зміни проантиоксидантної рівноваги в міокарді: в щурів віком 24–26 міс., які отримували есмін, активність NADPH-оксидази на 29,3% нижча, а активність СОД – на 28,6% вища, ніж у тварин у групі контролю. Під впливом есміну вірогідно зменшується вміст МДА та карбонільованих протеїнів у міокарді дорослих і старих щурів.

Порушення про-/антиоксидантної рівноваги в міокарді під час старіння супроводжується також змінами активності ензимів тіол-дисульфідного обміну та системи глутатіону. Результати наших досліджень засвідчили, що з віком в міокарді зменшується

Таблиця 3. Вплив есміну на активність H_2S -синтезуючих ензимів у міокарді щурів різного віку ($M \pm m, n = 10$)

Групи щурів	Умови дослідження	Активність ензимів, нмоль H_2S /хв·мг протеїну		
		ЦГЛ	ЦАТ	ТСТ
1 Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	0,33 ± 0,01	1,14 ± 0,05	1,94 ± 0,08
	Есмін	0,38 ± 0,01	2,09 ± 0,09	2,97 ± 0,12
2 Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	0,24 ± 0,01 [#]	0,74 ± 0,05 [#]	1,33 ± 0,05 [#]
	Есмін	0,30 ± 0,01*	0,87 ± 0,02*	1,72 ± 0,07*
3 Старі, 24–26 міс.	Контроль	0,20 ± 0,01 ^{#§}	0,58 ± 0,01 ^{#§}	1,20 ± 0,04 ^{#§}
	Есмін	0,28 ± 0,01 ^{**}	0,77 ± 0,03 ^{**}	1,64 ± 0,06 ^{**}

Таблиця 4. Вплив есміну на показники про-/антиоксидантної системи в міокарді щурів різного віку ($M \pm m, n = 10$)

Групи щурів	Умови дослідження	NADPH-оксидаза, нмоль/хв·мг протеїну	СОД, ум.од./хв·мг протеїну	ПОЛ, мкмоль МДА/г тканини	Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну
1 Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	0,98±0,05	2,75±0,14	7,35±0,39	0,62±0,03
	Есмін	0,92±0,04	3,67±0,15 [#]	7,14±0,37	0,57±0,02
2 Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	1,25±0,08 [#]	3,81±0,15 [#]	9,63±0,37 [#]	0,92±0,04 [#]
	Есмін	1,06±0,06 [*]	4,11±0,07 [*]	7,94±0,50 [*]	0,77±0,05 [*]
3 Старі, 24–26 міс.	Контроль	1,74±0,06 ^{#§}	2,94±0,19 ^{#§}	11,7±0,52 ^{#§}	1,19±0,04 ^{#§}
	Есмін	1,23±0,06 ^{#*}	3,78±0,07 ^{#*}	8,97±0,39 ^{#*}	0,94±0,03 ^{#*}

активність тіоредоксинредуктази, знижується вміст відновленого глутатіону та порушується співвідношення GSH/GSSG (табл. 5). Введення есміну спричинює зростання в дорослих та старих тварин активності тіоредоксинредуктази (на 19,7 та 23,2% відповідно) та підвищує співвідношення GSH/GSSG.

Таким чином, під час старіння в міокарді знижується вміст біологічно активних молекул H₂S та пригнічується його ензиматичне утворення із цистеїну та тіосульфат-аніона. Взаємозв'язок обміну H₂S із процесом старіння організму потребує подальшого вивчення, оскільки інформація з цього питання є обмеженою і досить суперечливою. Так, у дослідженні В. L. Predmore (2010) показано, що за старіння в аорті щурів підвищується експресія H₂S-синтезуючих ензимів (ЦГЛ, цистатіонін-β-синтази), хоча судинна продукція H₂S при цьому зменшується [23]. Існують дані, що H₂S бере

участь у регуляції циркадних ритмів і впливає на експресію генів старіння (SIRT1, Klotho), через які опосередковується формування патології серцево-судинної системи, асоційованої з віком [24].

Ймовірно, що зниження вмісту H₂S у міокарді з віком детермінується не лише зміною активності H₂S-синтезуючих ензимів, а його споживанням в умовах посиленої генерації активних форм кисню. Адже H₂S може взаємодіяти з активними формами кисню, хлору, азоту, мембранними та цитозольними протеїнами з утворенням реакційноздатних нестабільних персульфідів (протеїн-SSH, тіотаурин, тіоцистеїн тощо) [3, 25, 26], електрофільними метаболітами, нітрованими циклічними нуклеотидами, нітро- та кетопохідними ненасичених жирних кислот та іншими вторинними метаболітами, які генеруються в умовах оксидативного стресу в тканинах серця [27].

Таблиця 5. Вплив есміну на показники тіолдисульфідного обміну в міокарді щурів різного віку ($M \pm m, n = 10$)

Групи щурів	Умови дослідження	Тіоредоксинредуктаза, нмоль DTNB/хв·мг протеїну	Глутатіон, мкмоль/мг протеїну		
			GSH	GSSG	GSH/GSSG
1 Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	5,10 ± 0,27	3,22 ± 0,11	0,090 ± 0,002	35,7 ± 0,99
	Есмін	5,52 ± 0,23	3,36 ± 0,10	0,090 ± 0,003	37,8 ± 1,55
2 Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	4,36 ± 0,23 [#]	2,92 ± 0,08 [#]	0,097 ± 0,004	30,5 ± 1,44 [#]
	Есмін	5,22 ± 0,23 [*]	3,26 ± 0,11 [*]	0,090 ± 0,002	36,2 ± 1,22 [*]
3 Старі, 24–26 міс.	Контроль	3,62 ± 0,19 ^{#§}	2,72 ± 0,12 [#]	0,098 ± 0,005	28,6 ± 2,10 [#]
	Есмін	4,46 ± 0,31 ^{#*}	3,10 ± 0,08 ^{#*}	0,089 ± 0,002	35,0 ± 1,21 [*]

Це підтверджується здатністю полімікроелементного комплексу есміну підвищувати рівень H_2S та збільшувати активність H_2S -синтезуючих ензимів у міокарді переважно старих тварин і погоджується із доведеною антиоксидантною і радіозахисною дією есміну та його вираженими ефектами щодо підвищення активності СОД, каталази, глутатіонпероксидази, вмісту відновленого глутатіону в крові опромінених тварин [12].

Можна вважати, що зазначений спектр метаболічних ефектів есміну обумовлений поєднанням у його складі мікроелементів, які є компонентами або активаторами багатьох ензимів, таких як СОД, каталаза, тіоредоксинредуктаза, лізілоксидаза, аденозилгомоцистеїнгідролаза, NADPH-оксидаза тощо) [28–31], і які здатні справляти «ензимімітуючий» вплив на біотрансформацію різних субстратів [32]. Одним із молекулярних механізмів дії цього полімікроелементного препарату є підвищення активності H_2S -синтезуючих ензимів та тіоредоксинредуктази в міокарді в процесі старіння, що забезпечує виразний геропротекторний ефект есміну за відсутності істотних змін досліджуваних систем у міокарді статевонезрілих щурів. Подальше вивчення біохімічних аспектів впливу есміну на кардіоваскулярний гомеостаз, у тому числі і тих, що реалізуються через обмін H_2S , відкриває нові перспективи для профілактики та корекції патології, асоційованої з віком.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА «ЭСМИН» НА СОДЕРЖАНИЕ ГИДРОГЕНСУЛЬФИДА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В МИОКАРДЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

*Н. В. Заичко¹, А. С. Ольховский¹,
А. В. Мельник¹, П. А. Юрченко¹,
А. С. Григорьева², Н. Ф. Конахович²*

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина;

²ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»;
e-mail: nzaichko@mail.ru

Исследовано влияние полимикроэлементного препарата «Эсмин» на содержание гидрогенсульфида (H_2S), активность H_2S -синтезирующих энзимов и показатели про-/антиоксидантной системы в миокарде крыс разного возраста. В процессе старения в миокарде уменьшается содержание H_2S , снижается активность H_2S -синтезирующих энзимов (цистеин-аминотрансферазы, цистатионин- γ -лиазы), нарушается про-/антиоксидантное равновесие (увеличивается активность NADPH-оксидазы, уменьшается активность тиоредоксинредуктазы). Введение эсмина эффективно уменьшает возрастные изменения в миокарде старых крыс: повышает содержание H_2S , увеличивает активность H_2S -синтезирующих энзимов, восстанавливает про-/антиоксидантное равновесие.

Ключевые слова: гидрогенсульфид, старение, миокард, микроэлементы, эсмин.

**INFLUENCE OF
POLYMICROELEMENT PREPARATION
ESMIN ON HYDROGEN SULFIDE
LEVELS AND INDICES OF PRO- AND
ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE RAT
MYOCARDIUM OF DIFFERENT AGE**

*N. V. Zaichko¹, A. S. Olhovskiy¹, A. V. Melnik¹,
P. A. Yurchenko¹, A. S. Grigorieva²,
N. F. Konahovich²*

¹Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine;

²SI Institute of Pharmacology and Toxicology,
Academy of Medical Sciences of Ukraine;
e-mail: nzaichko@mail.ru

The influence of microelement preparation Esmine on hydrogen sulfide (H₂S) levels, activity of H₂S-producing enzymes and indices of pro-/antioxidant system in the myocardium of different age rats were investigated. In the process of aging the levels of H₂S and activities of H₂S-producing enzymes (cysteine aminotransferase, cystathionine-γ-lyase) are reduced in the myocardium; the pro-/antioxidant balance is destabilized (NADPH-oxidase activity is increased and thioredoxin reductase activity is decreased). Esmine administration effectively reduces age-related changes in the myocardium of old rats: increases H₂S levels and activity of H₂S-producing enzymes, restores pro-/antioxidant balance.

Key words: hydrogen sulfide, aging, myocardium, microelements, esmine.

1. Заічко Н. В., Пентюк Н. О., Мельник А. В. та ін. // Мед. хімія. – 2009. – **11**, № 4. – С. 7–13.
2. Мясоєдова О. А., Коржов В. И. // Журн. НАМН України. – 2011. – **17**, № 3. – С. 191–200.
3. Lowicka E., Beltowski J. // Pharmacol. Rep. – 2007. – **59**. – P. 4–24.
4. Wang R. // Antioxid. Redox Signal. – 2010. – **12**, N 9. – P. 1061–1064.
5. Мельник А. В., Пентюк О. О. // Укр. біохім. журн. – 2009. – **81**, № 4. – С. 12–22.
6. Заічко Н. В. // Експ. та клін. фізіол. і біохім. – 2010. – № 4. – С. 35–41.
7. Szabó C. // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2007. – **6**. – P. 917–935.
8. Qiao W., Chaoshu T., Hongfang J., Junbao D. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – **396**, N 2. – P. 182–186.
9. Kovacic D., Glavnik N., Marinsek M. et al. // J. Card. Fail. – 2012. – **18**, N 7. – P. 541–548.
10. Пентюк Н. О., Луцюк М. Б., Григор'єва Г. С., Коначович Н. Ф. // Рационал. фармакотерапія. – 2012. – № 1. – С. 72–76.
11. Ferrer J. L., Ravel S., Robert M. et al. // J. Biol. Chem. – 2004. – **22**, N 43. – P. 35–38.
12. Узленкова Н. Є., Мамотюк Є. М., Григор'єва Г. С., Коначович Н. Ф. // Журнал НАМН України. – 2013. – **19**, № 1. – С. 34–45.
13. Wiliński B., Wiliński J., Somogyi E. et al. // Folia Biol. (Krakow). – 2011. – **59**, N 3–4. – P. 151–155.
14. Ольховський О. С., Мельник А. В., Заічко Н. В. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – **13**, № 4 (36). – С. 133–137.
15. Dombkowski R., Russell M., Olson K. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – **286**. – P.678–685.
16. Fukui T., Ishizaka N., Rajagopalan S. et al. // Circ. Res. – 1997. – **80**, N 1. – P.45–51.
17. Jung H. I., Lim H. W., Kim B. C. et al. // Yonsei Med. J. – 2004. – **45**, N 2. – P. 263–272.
18. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
19. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии. – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.
20. Владимиров Ю. В., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
21. Заічко Н. В. // Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 7 (2/2). – С. 664–666.
22. Verbunt R. J., van Dockum W. G., Bastiaanse E. M. et al. // Mol. Cell Biochem. – 1995. – **144**, N 1. – P. 85–93.
23. Predmore B. L., Alendy M. J., Ahmed K. I. et al. // Age (Dordr). – 2010. – **32**, N 4. – P. 467–481.
24. Zhang Y., Tang Z. H., Ren Z. et al. // Mol. Cell Biol. – 2013. – **33**, N 6. – P. 1104–1113.
25. Mustafa A. K., Gadalla M. M., Sen N. et al. // Sci. Signal. – 2009. – **2**, N 96. – P. 72.
26. Paul B. D., Snyder S. H. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2012. – **13**, N 8. – P. 499–507.
27. Nishida M., Sawa T., Kitajima N. et al. // Nat. Chem. Biol. – 2012. – **8**, N 8. – P. 714–724.
28. Majtan T., Singh L. R., Wang L. et al. // J. Biol. Chem. – 2008. – **283**, N 50. – P. 34588–34595.
29. Bethin K. E., Petrovic N., Ettinger M. J. // J. Biol. Chem. – 1995. – **270**, N 35. – P. 20698–20702.

30. *Cheng Q., Antholine W. E., Myers J. M. et al.* // J. Biol. Chem. – 2010. – **285**, N 28. – P. 21708–21723.
31. *Nakamura Y., Ogihara S., Ohtaki S.* // J. Biochem. – 1987. – **102**, N 5. – P. 1121–1132.
32. *Григорьева А. С.* // Микроэлементы в медицине. – 2001. – **2**, N 1. – С. 17–22.

Отримано 23.09.2013