УДК 577.352.4:616.36-018.1-092.9-099:543.395

А. В. Бондарева

ВПЛИВ ОЛІГОЕФІРІВ БАГАТОАТОМНИХ СПИРТІВ НА МІКРОВ'ЯЗКІСТЬ І ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД МЕМБРАН МІКРОСОМ ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 577.352.4:616.36-018.1-092.9-099:543.395

А. В. Бондарева

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОЭФИРОВ МНОГОАТОМНЫХ СПИРТОВ НА МИКРОВЯЗКОСТЬ И ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ МЕМБРАН МИКРОСОМ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Чужеродные химические вещества, негативно влияющие на организм человека и животных, рассматривают под термином «ксенобиотики». К ксенобиотикам, характеризующимся значительными объемами синтеза и широким использованием, относят олигоэфиры многоатомных спиртов технического наименования «Лапролы» (ОЭФ-ЛП). По физико-химическим свойствам и строению молекул они являются поверхностно-активными веществами. Активность процессов обезвреживания ксенобиотиков изучена недостаточно, поэтому необходимы исследования для раскрытия механизмов их биологического действия.

В работе использованы образцы ОЭФ-ЛП марок 502 (полиоксипропиленгликоль) и 503 (полиоксипропилентриол) с регламентированными физико-химическими характеристиками.

О нарушении физико-химических свойств мембран микросом печени крыс свидетельствовали результаты исследования их фосфолипидного состава в условиях действия ОЭФ-ЛП-502 в дозе 1/100 LD50. На 45-е сутки действия ОЭФ-ЛП марок 502 и 503 в дозах 1/10 и 1/100 LD50 возникали существенные нарушения физико-химических свойств мембран микросом печени крыс. Выявленные изменения физико-химических свойств мембран микросом гепатоцитов крыс являются причиной их дестабилизации в результате воздействия веществ с выраженными поверхностно-активными свойствами, а также вследствие интенсификации процессов липопероксидации.

Ключевые слова: микросомы, микровязкость, олигоэфиры, гепатоцит, ксенобиотики.

UDC 577.352.4:616.36-018.1-092.9-099:543.395

A. B. Bondareva

THE INFLUENCE OF POLYATOMIC ALCOHOL'S OLIGOESTERS ON MICROVISCOSITY AND PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF RAT'S HEPATOCYTES MICROSOMES MEMBRANES

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Heterogeneous chemicals that exhibit negative impact on humans and animals are considered as "xenobiotics". Xenobiotics which are characterized by large range of synthesis and wide spread use are oligoesters of polyhydric alcohols under technical name "laprols". According to the physical and chemical properties and by the structure of molecules they belong to surfactants. Activity of xenobiotics neutralization processes have been studied not enough, so it is necessary to disclose the mechanisms of biological action.

The work uses samples OEF-LP 502 (polioxypropilenglycol) and 503 (polioxypropilentriol) with regulated physical-chemical characteristics. Experiments have been conducted on mature rats of Wistar weighing 180–220 g. There were 10 animals in each group.

Assessment of microviscosity rat's liver's microsomal membranes was carried out by lateral diffusion hydrophobic fluorescent probe pyrene. About infractions of rat's liver microsomes' membrans' physicochemical properties have showed their results on the PL's conditions of action OEF-LP-502 in operating 1/100 LD50 dose in the dynamics of observation. On the 45th day of action OEF-LP 502 and 503 at doses of 1/10 and 1/100 LD50 there were serious infractions of the physico-chemical properties of rat's liver microsomes' membranes. Identified changes in physical and chemical properties of rat's hepatocytes microsomal membranes are the cause of destabilization from exposure to substances with distinct surface-active properties and also due to intensification of lipid peroxidation.

Key words: microsomes, microviscosity, oligoesters, hepatocytes, xenobiotics.

Робота є фрагментом НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболічних процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища» (номер державної реєстрації 0115U000240).

До розповсюджених на даний час факторів довкілля, здатних негативно впливати на організм людини та тварин, належать чужорідні хімічні речовини, які звичайно розглядають під терміном «ксенобіотики» (КБ) [1; 2]. Більшість КБ при

надходженні до організму не чинять прямого біологічного ефекту, бо спочатку піддаються метаболізму. Згідно з класичним визначенням, під метаболізмом, або біотрансформацією, як правило, розуміють складний багатостадійний процес, до якого залучено цілу низку певних речовин [3]. Процес біотрансформації ґрунтується переважно на знешкодженні КБ, унаслідок чого його розглядають як один із захисно-пристосувальних механізмів. Найбільш важлива ланка у першій фазі знешкодження КБ — монооксигеназна система мікросом гепатоцитів [4]. Функціональний стан мікросом багато в чому залежить від фізико-хімічних властивостей мембран і, перш за все, від їх в'язкості та фосфоліпідного складу.

До КБ, які характеризуються значними об'ємами синтезу, широким використанням (як основа промислового випуску пластмас, поліуретанів, лакофарбних матеріалів, миючих засобів тощо), надходженням до джерел питного водопостачання населення та, як наслідок, впливом на здоров'я людини, зараховують олігоефіри багатоатомних спиртів технічної назви «Лапроли» (ОЕФ-ЛП) [5; 6]. Останні за фізико-хімічними властивостями та будовою молекул належать до поверхнево-активних речовин.

Вищезазначене зумовлює актуальність глибокого та всебічного вивчення патогенетичних механізмів дії ОЕФ-ЛП з метою обґрунтування еколого-профілактичних заходів щодо захисту здоров'я населення, факторів довкілля від їх несприятливого впливу. Активність процесів знешкодження та пов'язані з ними фізико-хімічні властивості мембран мікросом гепатоцитів за умов впливу на організм нових представників ОЕФ-ЛП вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для розкриття механізмів біологічної дії.

Мета дослідження — оцінити мікров'язкість і фосфоліпідний склад мембран мікросом гепатоцитів щурів при впливі ОЕФ-ЛП марок 502 і 503 дозами 1/10 і 1/100 LD50.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано зразки ОЕФ-ЛП марок 502 (поліоксипропіленгліколь) і 503 (поліоксипропілентріол) із регламентованими фізико-хімічними характеристиками. Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 180–220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувалися відповідно до основних принципів біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щодня одноразово протягом 45 діб дозами 1/10 і 1/100 LD50. Середньолетальні дози (LD50) становлять для ОЕФ-ЛП-502 — 1,83 г/кг, ОЕФ-ЛП-503 — 21,3 г/кг маси. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили на 15, 30 і 45-ту добу після початку експерименту. У кожній групі було по 10 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію дозою 50 мг/кг маси. Виділення мікросомальної фракції печінки щурів проводили диференційним центрифугуванням. Для одержання гомогенату наважку тканини подрібнювали на холоді, гомогенізували протягом 1–2 хв за допомогою скляного гомогенізатора Поттера з тефлоновим товкачиком в охолодженому середовищі виділення (0,25 М розчин сахарози, який готували на 0,01 М трис-HCl буфері, pH 7,4 з додаванням 1 мМ ЕДТА). Співвідношення тканина/середовище становило 1 г/9 мл.

Оцінювали мікров'язкість мембран мікросом печінки щурів за допомогою методу латеральної дифузії гідрофобного флуоресцентного зонда пірену [7]. Спектр флуоресценції пірену у мембранах мікросом складається з короткохвильової смуги в області 370–400 нм, утвореної випромінюванням мономерів, та довгохвильової смуги в області 440–500 нм, утвореної випромінюванням ексимерів (активних димерів пірену у ліпідному оточенні) [7; 8]. Утворення ексимерів є дифузно-контролюючим процесом, що дозволяє оцінювати в'язкість мембран за зміною інтенсивності при 373 і 470 нм. У мікросомальних мембранах розрізняють дві ділянки — ліпідну й анулярну (поблизу мембранних білків); білки і ліпіди становлять значну частку мембран мікросом печінки (60 % за масою) [9]. Інкубацію суспензії клітин з піреном проводили при 25 °С протягом хвилини при постійному струшуванні. Флуоресценцію пірену вимірювали на спектрофлюориметрі "Hitachi MPF-4A": мікров'язкість ліпідної ділянки при довжині хвилі збудження 334 нм, довжині хвилі мономерів — 373 нм, довжині хвилі ексимерів — 470 нм; мікров'язкість анулярної ділянки відповідно при 286/373/470 нм. Про стан мікров'язкості судили за коефіцієнтом ексимеризації пірену — співвідношенням інтенсивності флуоресценції ексимерів до інтенсивності флуоресценції мономерів (I_{373}/I_{470}), який знаходиться у зворотній залежності від відносної мікров'язкості. Для вивчення фос-

фоліпідного складу мембран мікросом печінки щурів попередньо проводили екстракцію ліпідів за методом М. Кейтса [10], випаровування екстрактів — у струмі сухого азоту. Для розділення індивідуальних фосфоліпідів (ФЛ) на фракції застосовували метод двохмірної мікротонкошарової хроматографії [11]. Ідентифікацію ФЛ проводили за стандартними розчинами і за допомогою специфічних реакцій. Кількісний вміст загальних та індивідуальних ФЛ у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молібденового реагенту [12]. Порівняння середніх величин у вибірках із нормальним розподілом проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. За критичний рівень значущості приймали $p<0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Флуоресцентні дослідження впливу ОЕФ-ЛП-502 і ОЕФ-ЛП-503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 протягом 45 діб на мікров'язкість мембран мікросом печінки щурів свідчать про певні зміни (табл. 1). Так, при збудженні на 286 нм у суспензії мікросом за наявності пірену та ОЕФ-ЛП-502 дозами 1/10 і 1/100 LD50 спостерігалося статистично значуще ($p\leq0,004$), відносно до зразка за відсутності речовини, підвищення коефіцієнта ексимеризації зонда (I_{373}/I_{470}) відповідно на 93 і 44 %. Для зразка з ОЕФ-ЛП-503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 також характерним було підвищення коефіцієнта ексимеризації пірену, але менш виражено, ніж у випадку ОЕФ-ЛП-502, у середньому на 64 і 24 %. При збудженні на 334 нм у суспензії мікросом із ОЕФ-ЛП-502 дозами 1/10 і 1/100 LD50 також визначалося достовірне ($p\leq\leq0,003$) підвищення коефіцієнта ексимеризації пірену відповідно на 42 і 21 %, тоді як з ОЕФ-ЛП-503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 змін практично не спостерігалося.

Одержані результати свідчать про підвищення ступеня ексимеризації пірену, перш за все, в анулярній ділянці ФЛ бішару мембран мікросом за наявності досліджуваних речовин дозами 1/10 і 1/100 LD50, що може бути зумовлено збільшенням його латеральної дифузії та зменшенням структурної упорядкованості анулярного шару (або зони білок-ліпідних контактів), а отже, й мікров'язкості мембран. Можна припустити, що такі зміни відбуваються, з одного боку, за рахунок модифікуючого впливу на білки мікросомальних мембран продуктів ліпопероксидації, виявлених раніше проведеними дослідженнями, що порушує білок-ліпідні контакти й упорядкування ліпідного оточення; з другого боку — це провокується безпосередньо досліджуваними ОЕФ, які за фізико-хімічними властивостями є поверхнево-активними речовинами. Саме останнє пояснює їх незначну можливість глибокого проникнення у мікросомальні мембрани, особливо у разі ОЕФ-ЛП-503, що підтверджується відсутністю змін в ексимеризації пірену у ліпідній ділянці. Аналогічно зниження мікров'язкості в зоні білок-ліпідних контактів було виявлено у синаптичних мембранах головного мозку щурів [13]. Автори припускали вибіркову електростатичну асоціацію з білками кислих ФЛ або можливий розупорядкований вплив експонування у гідрофобну зону заряджених амінокислотних залишків. У цілому тривала дія ОЕФ-ЛП-502 і ОЕФ-ЛП-503 супроводжується порушенням фізичних властивостей мембран мікросом печінки щурів, а саме зниженням мікров'язкості в зоні білок-ліпідних контактів, що може призвести до конформаційних змін білкових молекул, зокрема ферментів знешкодження КБ, з подальшим зниженням їх активності.

Про порушення фізико-хімічних властивостей мембран мікросом печінки щурів свідчили також результати щодо їх

Таблиця 1

Коефіцієнти ексимеризації пірену у мембранах мікросом печінки щурів на 45-ту добу впливу олігоефірів багатоатомних спиртів технічної назви «Лапроли» марок 502 і 503, M±m, n=10

Зразок	I_{373}/I_{470}, ум. од.	
	Анулярна ділянка (286 нм)	Ліпідна ділянка (334 нм)
Мікросоми + пірен	4,51±0,20	2,41±0,13
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-502 дозою 1/10 LD50	8,73±0,19 p<0,001	3,41±0,12 p<0,001
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-502 дозою 1/100 LD50	6,51±0,58 p=0,004	2,94±0,09 p=0,003
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-503 дозою 1/10 LD50	7,40±0,22 p<0,001	2,80±0,07 p=0,003
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-503 дозою 1/100 LD50	5,57±0,52 p=0,073	2,58±0,09 p=0,289

Примітка. У табл. 1, 2: p — рівень значущості щодо контролю.

Таблиця 2

Фосфоліпідний склад мікросом печінки щурів за умов впливу олігоефіру багатоатомних спиртів технічної назви «Лапроли» марки 502 дозою 1/100 LD50, M±m, n=10, %

Показник	Контроль			ОЕФ-ЛП-502		
	15-та доба	30-та доба	45-та доба	15-та доба	30-та доба	45-та доба
ФЕА	27,90±1,17	28,40±1,13	26,70±1,38	41,90±3,69 p=0,002	53,50±1,54 p<0,001	59,70±2,40 p<0,001
ФХ	48,10±3,99	49,90±3,13	49,20±2,88	30,60±1,31 p<0,001	17,50±0,98 p<0,001	8,5±0,36 p<0,001
СМ	1,51±0,11	1,33±0,09	1,16±0,04	1,85±0,07 p=0,016	1,46±0,09 p=0,305	1,69±0,10 p<0,001
ФС	12,80±0,36	13,60±0,47	13,50±0,38	9,71±0,42 p<0,001	8,37±0,47 p<0,001	7,17±0,70 p<0,001
ЛФЕА	3,90±0,28	4,11±0,13	4,22±0,21	6,37±0,29 p<0,001	8,45±0,45 p<0,001	9,77±0,69 p<0,001
ЛФХ	2,38±0,12	1,89±0,07	2,61±0,10	4,66±0,32 p<0,001	6,75±0,46 p<0,001	8,73±0,76 p<0,001
ФІ	0,93±0,04	0,75±0,06	0,71±0,05	0,44±0,04 p<0,001	0,30±0,01 p<0,001	0,24±0,02 p<0,001

ФЛ-складу за умов дії найбільш токсичного ОЕФ-ЛП-502 діючою дозою 1/100 LD50 у динаміці спостереження (табл. 2). На 15-ту добу експерименту спостерігалося статистично значуще щодо контролю підвищення відсоткового вмісту фосфатидилетаноламіну (ФЕА), лізофосфатидилетаноламіну (ЛФЕА) та лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) на тлі зниження фосфатидилхоліну (ФХ), фосфатидилсерину (ФС) та фосфатидилінозитолу (ФІ). У цей термін спостереження змін вмісту сфігомієліну (СМ) не реєструвалося. На 30-ту добу експерименту у мембранах мікросом печінки щурів зберігалася така ж динаміка змін: збільшення відсоткового вмісту ФЕА, ЛФЕА і ЛФХ на тлі зниження ФХ, ФС, ФІ. У цей термін змін відсоткового вмісту СМ також не відмічалося. На 45-ту добу дії ОЕФ-ЛП-502 дозою 1/100 LD50 спостерігалося підвищення відсоткового вмісту ФЕА, СМ, ЛФЕА і ЛФХ. Для інших ФЛ-фракцій характерним було статистично значуще щодо контрольної групи тварин зниження. Звертає увагу суттєве підвищення відсоткового вмісту лізоформ ФЛ протягом усього терміну дії ОЕФ-ЛП-502.

Виявлений перерозподіл відсоткового вмісту ФЛ-фракцій опосередковано свідчить про інтенсифікацію процесів ліпопероксидації унаслідок різкого зниження вмісту легкоокисних ФЛ — ФС, ФХ і ФІ [14]. Виявлені зміни ФЛ-складу призводять до змін активності мембранозв'язаних ферментів, зокрема тих, що беруть участь у знешкодженні КБ.

Висновки

1. На 45-ту добу дії ОЕФ-ЛП марок 502 і 503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 виникають суттєві порушення фізико-хімічних властивостей мембран мікросом печінки щурів, про що свідчать підвищення коефіцієнта ексимеризації пірену у зоні білок-ліпідних контактів (зниження мікров'язкості) та зміна фосфоліпідного складу з суттєвим утворенням лізоформ фосфоліпідів (ЛФХ, ЛФЕА).

2. Виявлені зміни фізико-хімічних властивостей мембран мікросом гепатоцитів щурів, зокрема зниження мікров'язкості та нагромадження лізоформ фосфоліпідів, є причиною їх дестабілізації у результаті безпосереднього впливу речовин із вираженими поверхнево-активними властивостями (первинний мембранотропний ефект), а також унаслідок інтенсифікації процесів ліпопероксидації (вторинний мембранотропний ефект).

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити комплекс досліджень, спрямованих на обґрунтування впливу речовин на організм теплокровних тварин з метою визначення їх потенційної небезпеки та нормування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Жарин В. А.* Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков / В. А. Жарин, С. В. Федорович, А. Г. Маркова // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 122–124.

2. *Столяр О. Б.* Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / О. Б. Столяр, І. В. Калініна, В. Г. Юкало. – Тернопіль : Вид-во ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.

3. *Марченко М. М.* Біохімічна трансформація ксенобіотиків у організмі / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2011. – 280 с.

4. *Цудзевич Б. О.* Вплив важких металів на вміст цитохромів Р-450 і b5 та активність ферментів печінки щурів / Б. О. Цудзевич, І. В. Калінін, Н. А. Петрук // Фізика живого. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 30–32.

5. *Жуков В. И.* Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / В. И. Жуков, Р. И. Кратенко, Ю. К. Резуненко. – Х. : Торнадо, 2000. – 394 с.

6. *Крыжановский В. К.* Технология полимерных материалов. Синтез. Модификация. Технологическое оформление. Рециклинг. Экологические аспекты / В. К. Крыжановский. – СПб. : Профессия, 2008. – 534 с.

7. *Добрецов Г. Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов / Г. Е. Добрецов. – М. : Наука, 1989. – 274 с.

8. *Владимиров Ю. А.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю. А. Владимиров, Г. Е. Добрецов. – М. : Наука, 1989. – 320 с.

9. *Флуоресцентные* исследования свойств микросом печени крыс при воздействии на них альдегидов и ионов металлов / А. А. Маскевич, В. И. Степуро, С. А. Маскевич [и др.] // Вестник ГрГУ. – 2002 . – № 1 (2). – С. 68–74.

10. *Кейтс М.* Техника липидологии / М. Кейтс. – М. : Мир, 1975. – 322 с.

11. *U'Prichard D.* Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist of central nervous system alpha-noradrenergic receptors / D. U'Prichard, D. Greenberg, S. H. Snyder // Molec. Pharmac. – 1977. – Vol. 13. – P. 454–473.

12. *Brockhuse R. M.* Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes / R. M. Brockhuse // Clin. Biochem. – 1974. – Vol. 14, № 3. – P. 157–158.

13. *Характеристика* гетерогенности физических свойств липидной фазы синаптических мембран из мозга крыс с помощью флуоресцентного зонда пирена / И. М. Окунь, Г. В. Калер, Т. М. Волковец [и др.] // Биохимия. – 1986. – Т. 51, № 7. – С. 1132–1140.

14. *Никитин Е. В.* Перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС) и гемостаз: у здоровых людей и при гепатитах / Е. В. Никитин, Н. В. Верба, А. И. Верещагина // Гепатология. – 2013. – № 3. – С. 5–20.

REFERENCES

1. Zharyn V.A., Fedorovich S.V., Markova A.G. Polymorphism of genes xenobiotics' biotransformation. *Voennaya meditsina* 2013; 3: 122-124.

2. Stolyar O.B., Kalinina I.V., Yukalo V.G. *Ksenobiotiki: nakopichennya, detoksikatsiya ta vyvedennya z zhivykh organizmiv* [Xenobiotics: accumulation, detoxification and excretion of organisms]. Ternopil, TNTU im. I. Pulyuya, 2012. 384 p.

3. Marchenko M.M., Ketsa O.V., Velikiy M.M. *Biokhimichna transformatsiya ksenobiotykiv u organizmi* [Biochemical transformation of xenobiotics in the body]. Chernivtsi, Chernivetskiy nats. Universitet, 2011. 280 p.

4. Tsudzevich B.O., Kalinin I.V., Petruk N.A. The impact of heavy metals on the content of cytochrome P450 and b5 and the enzyme activity of rats' liver. *Fizika zhivogo* 2011; 19 (1): 30-32.

5. Zhukov V.I., Kratenko R.I., Rezunenko Yu.K. *Mediko-biologicheskie aspekty problemy ohrany vodnykh ob'ektov ot zagryazneniya poverkhnostno-aktivnymi veschestvami* [Medical and biological aspects of the problem of water bodies' protection from contamination by surfactants]. Harkiv, Tornado, 2000. 394 p.

6. Kryzhanovskiy V.K. *Tekhnologiya polimernykh materialov. Sintez. Modifikatsiya. Tehnologicheskoe oformlenie. Retsikling. Ekologicheskie aspekty* [Technology of polymeric materials. Synthesis. Modification. Technological design. Recycling. Environmental aspects]. SPb., Professiya, 2008. 534 p.

7. Dobretsov G.E. *Fluorestsentnyie zondy v issledovanii kletok, membran i lipoproteinov* [Fluorescent probes in the study of cells, membranes and lipoproteins]. Moscow, Nauka, 1989. 274 p.

8. Vladimirov Yu.A., Dobretsov G.E. *Fluorestsentnye zondy v issledovanii biologicheskih membran* [Fluorescent probes in the study of biological membranes]. Moscow, Nauka, 1989. 320 p.

9. Maskevich A.A., Stepuro V.I., Maskevich S.A. Fluorescence studies of the properties of rats' liver microsomes under the influence of metal ions and aldehydes. Vestnik GrGU 2002; 1 (2): 68-74.

10. Keyts M. *Tekhnika lipidologii* [Technique of lipidology]. Moscow, Mir, 1975. 322 p.

11. U' Prichard D., Greenberg D., Snyder S.H. Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist of central nervous system alpha-noradrenergic receptors. *Molec. Pharmac.* 1977;13: 454-473.

12. Brockhuse R.M. Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes. *Clin. Biochem.* 1974; 14 (3): 157-158.

13. Okun I.M., Kaler G.V., Volkovets T.M., Merezhinskaya N.V., Konev S.V Heterogeneity characteristic of physical properties of the synaptic membranes' lipid phase from rats' brain by using a fluorescent probe pyrene. *Biokhimiya* 1986; 51 (7): 1132-1140.

14. Nikitin E.V., Verba N.V., Vereschagina A.I. Lipid peroxidation (LPO), antioxidant system (AOS) and hemostasis: in healthy people and in hepatitis. *Gepatologiya* 2013; 3: 5-20.

Надійшла 11.07.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Й. Кресюн