

Антиоксидантна дія таурину за умов гострої гіпоксичної гіпоксії

Установлено, что профилактическое применение аминокислоты таурина предупреждает интенсификацию перекисного окисления липидов (по содержанию малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) в тканях печени, головного мозга и сердца крыс, которые были подвергнуты воздействию острой тяжелой нормобарической гипоксической гипоксии. Механизм такого антиоксидантного действия таурина связан с торможением развития тканевой гипоксии и снижением лактацидоза, устранением нарушений структуры цитоплазматических мембран (по активности Na^+ , K^+ -АТФазы), определенная композиция которых выступает в роли структурного антиоксиданта. Установлена также возможность предупреждения с помощью таурина снижения активности глутатионовой антиоксидантной системы (по содержанию восстановленного глутатиона, активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы) в тканях крыс при острой тяжелой гипоксии.

Вступ

Амінокислота таурин, загальний вміст якої в організмі досить великий і, головним чином, постійний, має виражену антиоксидантну дію. Так, встановлено інгібуючу дію таурину на процес перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), активований при ішемії/реперфузії, інтоксикаціях, важкому фізичному навантаженні [1, 14, 17]. Цей ефект виявився у різних тканинах і тканинних рідинах ссавців - серці [17], печінці [20], легенях [14], спермі [8], лімфоїдній тканині [23]. Нещодавно нами було показано, що при гострій тяжкій гіпоксичній гіпоксії екзогенно введений таурин призводить до значного зменшення швидкості утворення кінцевих продуктів ПОЛ, активно реагуючих з тіобарбітуровою кислотою (у вигляді малонового діальдегіду - МДА), у тканинах серця, головного мозку та печінки щурів [4]. Аналогічно таурин впливав і на перекисне окислення ненасичених мембранних ліпідів печінки [13]. Виявлені й інші прояви антиоксидантної дії таурину: зниження продукції супероксидного радикалу у сперматозоїдах [8], відновлення глутатинового пулу в еритроцитах [28] і порядку розташування фосfolіпідів у клітинних мембранах [13]. З останнім механізмом може бути пов'язана захисна дія таурину на активність мембранної Na^+ , K^+ -АТФази у печінці і головному мозку щурів при гіпоксії [13]. Висловлено також припущення, що таурин може виявляти протекторну (а у певних випадках і стимулюючу) дію на активність транспортної мембранної Na^+ , K^+ -АТФази, попереджуючи ак-

тивацію ПОЛ у клітинних мембранах при багатьох патологічних станах [13]. Проте механізми антиоксидантної дії таурину при гіпоксичних станах різного генезу залишаються все ж вивченими недостатньо та фрагментарно.

Метою нашої роботи було дослідження дії таурину на інтенсивність ПОЛ (що визначалося за концентрацією дієнових кон'югатів - ДК, та рівнем утворення МДА), функціонування глутатіонової антиоксидантної системи (за активністю глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та вмісту відновленого глутатіону), а також на активність мембранної Na^+ , K^+ -АТФази у різних тканинах щурів при гострій гіпоксичній нормобаричній гіпоксії.

Методика

Досліди проведені на 60 щурах-самцях лінії Вістар масою 170-220 г. Тварини були розподілені на 4 експериментальні групи по 15 щурів у кожній: I - контроль, II - введення водного розчину таурину (200 мг/кг інтраперитонеально тричі з інтервалом 30 хв при нормоксії), III - гостра гіпоксична нормобарична гіпоксія (дихання сумішшю з 7 % O_2 і 93 % N_2 протягом 30 хв), IV - попереднє введення таурину (як у II групі) і гіпоксія (як у III групі). Щурам I і III групи замість таурину вводили інтраперитонеально фізіологічний розчин як плацебо.

Вміст лактату (як показника тяжкості гіпоксії) у тканинних гомогенатах, виготовлених на 0,25 моль/л *tris*-HCl буфері (pH 7,4), визначали за допомогою модифікованого ферментативного методу [5], концентрацію МДА - за тестом з тіобарбітуровою кислотою [21]. Глутатіонпероксидазну активність (GSH-Px) у тканинних гомогенатах вивчали за методом Paglia та Valentine [22], використовуючи як стандарт гідроперекис *t*-бутилу. Активність глутатіонредуктази (GSHR) вимірювали згідно з Glatzle, із співавт. [10], вміст відновленого глутатіону (GSH) - за методом Allen із співавт. [6]. Вміст ДК у ліпідних екстрактах тканин - метанолгексані (5:1) вимірювали згідно з Yagi [30], а вміст загальних ліпідів - за Folch із співавт. [9]. Фракцію цитоплазматичних мембран добували з печінки за допомогою методу диференціального центрифугування у 0,25 моль/л сахарозі [12]. Активність Na^+ , K^+ -АТФази у мембранах визначали за методом Zysser із співавт. [32]. Вміст білка у тканинних препаратах визначали за методом Лоурі [16], а вміст неорганічного фосфору P_{in} - мікроколориметричним методом [27].

Цифровий матеріал оброблювали за допомогою критерію t Стюдента.

Результати та їх обговорення

Одержані результати дозволяють стверджувати, що застосування таурину за нормоксичних умов (група II) не впливало практично ні на один вивчений показник порівняно з контролем (табл. 1-3). Вплив гострої та тяжкої гіпоксичної гіпоксії (група III) призводив до накопичення лактату в тканинах щурів: його вміст у серці, печінці і моз-

Таблиця 1. Вміст лактату (мкмоль/мг білка) і дієнових кон'югатів (МДА) у щурів за нормо- та гіпоксичних умов (М±m)

Група тварин	Голови
Інтактні (контроль, I група)	2,92
Тварини, яким вводили таурин (II група)	2,84
Тварини, піддані дії гіпоксії (III група)	8,67
Тварини, яким вводили таурин і піддавали дії гіпоксії (IV група)	4,70
	$\text{P}_{\text{III-IV}}$

* Тут і в табл. 2-3 $\text{P} < 0,05-0,00$

Таблиця 2. Вміст продуктів (нмоль/мг білка) і дієнових кон'югатів (МДА) у щурів за нормо- та гіпоксичних умов (М±m)

Група тварин	Голови
Інтактні (контроль, I група)	4,27±0,2
Тварини, яким вводили таурин (II група)	4,05±0,5
Тварини, піддані дії гіпоксії (III група)	10,72±1,1
Тварини, яким вводили таурин і піддавали дії гіпоксії (IV група)	6,49±0,7
	$\text{P}_{\text{III-IV}}$

ку був вищий, ніж у табл. 1). При гіпоксії у вмісті продуктів ПОЛ у печінці і серці на 151, тканинах - на 145, 71 групою (див. табл. 2) гострій тяжкій гіпоксії наяв активності глутатіонпероксидази відобразилось у зниженні вмісту Рх у мозку, печінці

Таблиця 1. Вміст лактату (мкмоль/г тканини) у тканинах щурів при введенні таурину за нормо- та гіпоксичних умов ($M \pm m$)

Група тварин	Головний мозок	Печінка	Серце
Інтактні (контроль, I група)	$2,92 \pm 0,34$	$1,24 \pm 0,07$	$3,17 \pm 0,15$
Тварини, яким вводили таурин (II група)	$2,84 \pm 0,15$	$1,05 \pm 0,10$	$2,95 \pm 0,21$
Тварини, піддані дії гіпоксії (III група)	$8,67 \pm 0,92^*$	$2,92 \pm 0,31^*$	$5,73 \pm 0,48^*$
Тварини, яким вводили таурин і піддавали дії гіпоксії (IV група)	$4,70 \pm 0,58^*$	$1,71 \pm 0,12^*$	$3,64 \pm 0,15^*$
	$P_{III-IV} < 0,01$	$P_{III-IV} = 0,001$	$P_{III-IV} < 0,001$

* Тут і в табл. 2-3 $P < 0,05-0,001$ порівняно з контролем.

Таблиця 2. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів - малонового діальдегіду (нмоль/мг білка) і дієнових кон'югатів (мкмоль/мг ліпідів) у тканинах щурів при введенні таурину за нормо- та гіпоксичних умов ($M \pm m$)

Група тварин	Головний мозок		Печінка		Серце	
	Малоновий діальдегід	Дієнові кон'югати	Малоновий діальдегід	Дієнові кон'югати	Малоновий діальдегід	Дієнові кон'югати
Інтактні (контроль, I група)	$4,27 \pm 0,25$	$0,11 \pm 0,02$	$1,75 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,05$	$1,71 \pm 0,21$	$0,18 \pm 0,02$
Тварини, яким вводили таурин (II група)	$4,05 \pm 0,92$	$0,12 \pm 0,04$	$1,89 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,11$	$0,18 \pm 0,04$
Тварини, піддані дії гіпоксії (III група)	$10,72 \pm 1,2^*$	$0,27 \pm 0,05^*$	$3,12 \pm 0,29^*$	$0,44 \pm 0,02^*$	$2,46 \pm 0,11^*$	$0,26 \pm 0,01^*$
Тварини, яким вводили таурин і піддавали дії гіпоксії (IV група)	$6,49 \pm 0,74^*$	$0,16 \pm 0,02^*$	$2,31 \pm 0,12^*$	$0,33 \pm 0,03^*$	$1,98 \pm 0,20$	$0,15 \pm 0,04$
	$P_{III-IV} < 0,01$	$P_{III-IV} < 0,01$	$P_{III-IV} < 0,02$	$P_{III-IV} < 0,01$	$P_{III-IV} < 0,05$	$P_{III-IV} < 0,02$

ку був вищий, ніж у контролі на 80, 136 та 197 % відповідно (див. табл. 1). При гіпоксії (група III) були відмічені односпрямовані зміни у вмісті продуктів ПОЛ: концентрація МДА збільшувалась у мозку, печінці і серці на 151, 78 і 44 % відповідно, а вміст ДК у цих же тканинах - на 145, 76 і 43 % відповідно порівняно з контрольною групою (див. табл. 2). Значне підвищення інтенсивності ПОЛ при гострій тяжкій гіпоксії супроводжувалось у наших дослідах зменшенням активності глутатіонової антиоксидантної системи. Це відобразилось у зниженні або тенденції до зниження активності GSH-Px у мозку, печінці та серці щурів III групи порівняно з I групою

Таблиця 3. Активність глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази (нмоль НАДФН/мг білка за 1 хв) і вміст відновленого глутатіону (мкмоль/г тканини) при введенні таурину за нормо- та гіпоксичних умов у тканинах щурів ($M \pm m$)

Група тварин	Головний мозок			Печінка		
	GSH	GSH-Px	GSHR	GSH	GSH-Px	GSHR
Інтактні (контроль, I група)	22,4 $\pm$ 1,5	15,1 $\pm$ 0,7	80,5 $\pm$ 2,4	98,2 $\pm$ 1,5	340,2 $\pm$ 10,1	234,2 $\pm$ 10,1
Тварини, яким вводили таурин (II група)	22,0 $\pm$ 1,8	15,3 $\pm$ 0,8	82,1 $\pm$ 6,4	100,4 $\pm$ 9,9	344,2 $\pm$ 10,0	238,5 $\pm$ 6,1
Тварини, піддані дії гіпоксії (III група)	11,3 $\pm$ 1,8*	13,3 $\pm$ 0,6	55,5 $\pm$ 3,9*	63,8 $\pm$ 2,4*	278,9 $\pm$ 15,4*	182,7 $\pm$ 5,4*
Тварини, яким вводили таурин і піддавали дії гіпоксії (IV група)	17,1 $\pm$ 1,1	14,4 $\pm$ 0,5	68,4 $\pm$ 2,5	90,4 $\pm$ 3,8	318,2 $\pm$ 15,6	220,9 $\pm$ 10,4
	$P_{III-IV} < 0,02$	$P_{III-IV} > 0,05$	$P_{III-IV} > 0,05$	$P_{III-IV} < 0,001$	$P_{III-IV} > 0,05$	$P_{III-IV} < 0,01$

Закінчення табл. 3

Група тварин	Серце		
	GSH	GSH-Px	GSHR
Інтактні (контроль, I група)	42,0 $\pm$ 1,2	120,0 $\pm$ 5,4	40,1 $\pm$ 1,4
Тварини, яким вводили таурин (II група)	44,2 $\pm$ 3,3	120,4 $\pm$ 6,1	42,5 $\pm$ 2,0
Тварини, піддані дії гіпоксії (III група)	29,0 $\pm$ 1,3*	102,0 $\pm$ 3,1*	32,1 $\pm$ 1,6*
Тварини, яким вводили таурин і піддавали дії гіпоксії (IV група)	35,4 $\pm$ 1,4	112,4 $\pm$ 6,3	35,5 $\pm$ 0,9
	$P_{III-IV} < 0,01$	$P_{III-IV} > 0,05$	$P_{III-IV} > 0,05$

(на 12, 18 і 15 % відповідно), а також у ще більш значному зменшенні активності GSHR у мозку, печінці і серці (на 31, 22 і 20 % відповідно) і зниженні вмісту GSH у цих тканинах (на 45, 35 і 31 % відповідно; див. табл. 3).

При визначенні показника стану цитоплазматичних мембран - транспортної Na^+ , K^+ -АТФази - показано, що дихання сумішшю з 7 % O_2 (III група) призводить до зниження її активності у печінці на 28 % ($P < 0,01$) порівняно з контрольним значенням.

Попереднє застосування шення накопичення лактатин спостерігалось вірогіднм вмісту лактату у мозку, і порівняно з контролем (гострої тяжкої гіпоксії ПОЛ у тканинах. Так, ше (аніж у III групі) і (на 52 і 48 % відповідннано з контролем (див. підвищувалися вірогідно з такими ж показниками

Попереднє введення ттиоксидантної системи зменшувався (порівняно GSHR і вмісту відновл печінці ці параметри в чень, а активність GSH досліджуваних органів

I, нарешті, таурин за (мкмоль P_{in} /мг білка за ки щурів при гіпоксії, у значеннях цього пок

I група

II група

III група

IV група

Таким чином, у рез застосування таурину : ПОЛ і водночас зменш накопиченню лактату даними Nakada та сп рівня вільного цитозол кової тканини, що за відомо, що при гіпоксії відповідальною за реес

З іншого боку, нам кореляція між концен тканині мозку [18]. Т нью стимуляцією ПС вається [18]. Ми при ацидотичний ефект та тиоксидантної дії при залежна інгібіція ПОЛ кадою кальцієвих мех

Попереднє застосування таурину виявилось ефективним для зменшення накопичення лактату у тканинах при гіпоксії: у IV групі тварин спостерігалось вірогідно менш значне (аніж у III групі) збільшення вмісту лактату у мозку, печінці та серці (на 61, 38 і 15 % відповідно) порівняно з контролем (див. табл. 1). Введення таурину щурам до дії гострої тяжкої гіпоксії обмежувало і швидкість утворення продуктів ПОЛ у тканинах. Так, у IV групі щурів реєструвалось вірогідне менше (аніж у III групі) підвищення концентрацій МДА і ДК у мозку (на 52 і 48 % відповідно) і печінці (на 32 і 26 % відповідно) порівняно з контролем (див. табл. 2). Показники інтенсивності ПОЛ не підвищувалися вірогідно у тканині серця щурів у IV групі порівняно з такими ж показниками у I групі (див. табл. 2).

Попереднє введення таурину корегувало активність глутатіонової антиоксидантної системи при гіпоксії. Так, у IV групі щурів значно зменшувався (порівняно з III групою) ступінь зниження активності GSHR і вмісту відновленого глутатіону у мозку та серці щурів. У печінці ці параметри не відрізнялися вірогідно від контрольних значень, а активність GSH-Px не знижувалася вірогідно ні в одному з досліджуваних органів (див. табл. 3).

І, нарешті, таурин запобігав зниженню Na^+ , K^+ -АТФазної активності (мкмоль P_{in} /мг білка за 1 год) у цитоплазматичних мембранах печінки щурів при гіпоксії, про що свідчить відсутність вірогідної різниці у значеннях цього показника у I і IV групах:

I група	$12,7 \pm 0,4$
II група	$13,4 \pm 0,6$
III група	$9,2 \pm 0,3^*$
IV група	$12,6 \pm 0,7$

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що застосування таурину за умов гострої тяжкої гіпоксії «гасить» спалах ПОЛ і водночас зменшує вираженість тканинної гіпоксії, запобігаючи накопиченню лактату в тканинах. Наші результати узгоджуються з даними Nakada та співавт. [19], де було показано, що підвищення рівня вільного цитозольного таурину збільшує буферні можливості мозкової тканини, що запобігає розвитку лактат-ацидозу. У той же час відомо, що при гіпоксії саме збільшена продукція лактату є найбільш відповідальною за реєстрований внутрішньоклітинний ацидоз [7].

З іншого боку, нами було показано, що існує виражена позитивна кореляція між концентрацією лактату та вмістом продуктів ПОЛ у тканині мозку [18]. Така кореляція може бути пояснена безпосередньою стимуляцією ПОЛ внутрішньоклітинним ацидозом, який розвивається [18]. Ми припустили, виходячи з наведеного вище, що антиацидотичний ефект таурину може лежати в основі його вираженої антиоксидантної дії при гіпоксії. Крім того, встановлена нами таурин-залежна інгібіція ПОЛ може бути також пов'язана з частковою блокадою кальцієвих механізмів активації ПОЛ внаслідок запобігання за

допомогою таурину перевантаження цитозолі іонами кальцію при гіпоксії [24]. Schurr, Rigor [25] припустили наявність ендогенного захисного механізму протигіпоксичного ушкодження мозку (і, можливо, інших тканин також), пов'язаного з біосинтезом таурину з сірковмісних амінокислот та амінів - цистину, цистеїну, цистаміну, цистеїнової кислоти, гіпотаурину. Відомо, що ці речовини нагромаджуються у тканинах при повторних гіпоксичних впливах (і потім окислюються, утворюючи таурин) і в той же час є природною «пасткою» вільних радикалів кисню, утворення яких розцінюється як один з головних механізмів гіпоксичного пошкодження тканин [25]. Можливо, утворення таурину попереджує підсилення інтенсивності ПОЛ під час дії гіпоксії за допомогою безпосереднього інгібування генерації вільних радикалів кисню у тканинах. Проте здається, що цей ендогенний антиоксидантний механізм, пов'язаний з біосинтезом таурину, активується більшою мірою при повторних впливах недостатчі кисню та повинен мати менше значення при одноразовій гострій дії гіпоксії на тлі екзогенно введенного таурину.

Можливо правомірним можна вважати припущення, що таурин запобігає додатковій активації ПОЛ у клітинних мембранах завдяки своїй мембраностабілізуючій дії [31]. Останнє може бути пов'язане як із взаємодією таурину зі специфічними мембранними білками [15], так і з запобіганням за допомогою таурину фосфоліпазного та оксидативного пошкодження мембран [13]. З метою дослідження впливу таурину на структуру цитоплазматичних мембран при гіпоксії ми вивчали стан відомого маркера мембранної стабільності - активність транспортної Na^+ , K^+ -АТФази у печінці щурів. Отримані результати свідчать про те, що зменшення активності цього маркерного ферменту, яке супроводжує дію гострої тяжкої гіпоксії, не відмічається при попередньому введенні таурину. Одним із можливих пояснень такого корегуючого впливу таурину на активність мембранної Na^+ , K^+ -АТФази при гіпоксії (окрім відомої відновлювальної дії таурину на внутрішньоклітинні алостеричні регулятори активності ферменту - відношення Na^+/K^+ і pH) може бути модифікація організації й динаміки ліпідного біошару біомембран [26, 29, 32]. Встановлено, що таурин може регулювати «плинність» мембран за допомогою впливу на вміст лінолевої та інших жирних кислот, які входять у склад мембранних фосфоліпідів [2]. З іншого боку, генетично зумовлена недостатність таурину викликає порушення ліпідної структури [11] та композиції жирних кислот мітохондріальних і цитоплазматичних мембран [2].

Отже, встановлена нами мембраностабілізуюча дія таурину при гострій тяжкій гіпоксії може правити за механізм, який запобігає зниженню активності такого структурного природного антиоксиданту, яким є організація фосфоліпідів у клітинних мембранах [31].

У даній роботі показано, що попереднє застосування таурину при гострій тяжкій гіпоксії значно зменшує або навіть попереджує зниження активності глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та вмісту

відновленого глутатіону у тканинах печінки, мозку і серця щурів. Зменшення ступеня зниження активності GSH-Px при гіпоксії та тлі введення таурину повинно створювати умови для більш швидкого руйнування ліпідних перекисів, а аналогічна дія таурину на активність GSHR може запобігати виснаженню пула відновленого глутатіону у тканинах, що є характерним для дії гіпоксії. Можливо, застосування таурину у клініці при гіпоксичних станах буде сприяти відновленню активності глутатінової антиоксидантної системи, що може бути одним з пояснень відомої дії таурину при серцево-судинних і легеневих захворюваннях [13].

Отже, одержані результати дозволяють зробити припущення, що антиоксидантна дія таурину при гострій тяжкій гіпоксії пов'язана з такими механізмами, як: зменшення швидкості утворення продуктів ПОЛ у тканинах; підтримання стабільності клітинних мембран; виражена антиацидотична дія; відновлення повноцінного функціонування антиоксидантної глутатінової системи.

*I.M.Mankovskaya, M.M.Seredenko, G.L.Vavilova,
O.N.Kharlamova, V.A.Bystryukov*

ANTIOXIDANT ACTION OF TAURINE IN ACUTE HYPOXIC HYPOXIA

It was found that preliminary treatment by aminoacid taurine protected rats from lipid peroxidation intensification (expressed in terms of malondialdehyde and conjugated dienes contents) in the liver, brain and heart under acute severe normobaric hypoxic hypoxia. The mechanisms of the antioxidant action of taurine are connected to the prevention of lactate accumulation in tissues and cell membrane structure disorders (expressed in a decrease of membrane Na^+ , K^+ -ATPase activity). It was also shown that taurine reduced significantly a decrease of glutathione antioxidant system activity protecting tissues against reduced glutathione pool depletion and preventing a decrease of glutathione reductase and glutathione peroxidase activities in acute severe hypoxia.

*A.A.Bogomolets Institute of Physiology
National Academe of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быстрыков В.А. Особенности объемно-временной структуры дыхательного цикла и энергетического обеспечения организма при адаптации к физической нагрузке: Автореф. дис. ...канд.биол.наук. - К., 1992. - 21 с.
2. Магалов Ш.И., Арзуманова К.Г. Семейная атаксия Фридрейха // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. - 1989. - 89, № 3. - С. 136-148.
3. Маньковская И.Н., Вавилова Г.Л., Харламова О.Н., Носарь В.И., Братусь Л.В. Влияние таурина на активность транспортных АТФаз и ферментов энергетического обмена в разных тканях крыс при острой гипоксической гипоксии // Укр. биохим. журн. - 1992. - 64, № 6. - С. 43-48.
4. Маньковська І.М., Носар В.І., Назаренко А.І., Говоруха Т.М., Братусь Л.В. Деякі механізми антигіпоксичної дії таурину // Фізіол. журн. - 1992. - 38, № 5. - С. 81-88.
5. Методы биохимических исследований (липиды и энергетический обмен). - Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. - 250 с.
6. Allen K.G.D., Arthur J.R., Morrice P.C. et al. Copper deficiency and tissue glutathione concentration in the rat // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. - 1988. - 187. - P. 38-43.

7. Allen D.G., Morris O.G., Orchard C.H., Pirolo J.S. A nuclear magnetic resonance study of metabolism in the ferret heart during hypoxia and inhibition of glycolysis // *J.Physiol. (Gr.Brit.)*. - 1985. - 361. - P. 185-204.
8. Alvarez J.G., Storey B.T. Taurine, hypotaurine, epinephrine and albumin inhibit lipid peroxidation in rabbit spermatozoa and protect against loss of motility // *Biol. Reprod.* - 1983. - 29. - P. 548-555.
9. Folch J., Lees M., Stoane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *J.Biol.Chem.* - 1957. - 226, № 1. - P. 497-500.
10. Glatzle D., Vuilleumier J.P., Weber F., Decker K. Glutathione reductase test with whole blood - a convenient procedure for the assesment of the riboflavine status in humans // *Experientia*. - 1974. - 30, № 6. - P. 565-638.
11. Harada H., Gusack B.J., Olson R.D. et al. Taurine deficiency and doxorubicin interaction with the cardiac sarcolemmal calcium pump // *J.Biochem. Pharmacol.* - 1990. - 39, № 4. - P. 745-751.
12. Hiramatsu M., Velasco R.D., Packer L. Vitamin E radical reaction with antioxidants in rat liver membranes // *Free Radical Biol. Med.* - 1990. - 9, № 6. - P. 459-464.
13. Huxtable R.J. Physiological actions of taurine // *Physiol. Rev.* - 1992. - 72, № 1. - P. 101-163.
14. Izumi K., Nagata R., Motoya T. et al. Preventive effect of taurine against acute paraquat intoxication in beagles // *Jap. J.Pharmacol.* - 1989. - 50. - P. 229-233.
15. Kulakowski E.C., Maturo J., Schaffer S.W. Solubilization and characterization of cardiac sarcolemmal taurine-binding proteins // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1981. - 210. - P. 204-209.
16. Lowry O.H., Resebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J.Biol. Chem.* - 1951. - 193, № 1. - P. 265-275.
17. Milei J., Ferreira R., Liesuy S. et al. Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization // *Amer. Heart J.* - 1992. - 123, № 2. - P. 339-345.
18. Minyailenko T.D., Pozharov V.P., Seredenko M.M. Severe hypoxia activates lipid peroxidation in the rat brain // *Chem. Phys. Lipids*. - 1990. - 55. - P. 25-28.
19. Nakada T., Hida K., Kwee I.L. pH-lactate dissociation during anoxia insults: taurine effect // *J.Neuroreport*. - 1991. - 216. - P. 325B.
20. Nakashima T., Seto Y., Nakajima I. et al. Calcium-associated cytoprotective effect of taurine on the calcium and oxygen paradoxes in isolated rat hepatocytes // *Liver*. - 1990. - 10, № 3. - P. 167-172.
21. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Anal. Biochem.* - 1979. - 95. - P. 351-358.
22. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidases // *J.Lab. Clin. Med.* - 1967. - 70. - P. 70-74.
23. Pasantes-Morales H., Wright C.E., Gauld G.E. Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate induced damage // *Biochem. Pharmacol.* - 1985. - 34. - P. 2205-2206.
24. Sawamura A., Azuma J., Awata N. et al. Modulation of cardiac Ca^{++} current by taurine // *Progr. Clin. Biol. Research*. - 1990. - 351. - P. 207-215.
25. Schurr A., Rigor B. The mechanism of neuronal resistance and adaptation to hypoxia // *FEBS Lett.* - 1987. - 224, № 1. - P. 4-8.
26. Suleiman M.S., Rodrigo G.C., Chapman R.A. Interdependence of intracellular taurine and sodium in guinea pig heart // *Cardiovasc. Res.* - 1992. - 26. - P. 897-905.
27. Taussky H.H., Schorr E. A microcolorimetric method for the determination of inorganic phosphorus // *J.Biol. Chem.* - 1953. - 202, № 2. - P. 675-685.
28. Thomas E.L., Grisham M.B., Melton D.F., Jefferson M.M. Evidence for a role of taurine in the in vitro oxidative toxicity of neutrophils toward erythrocytes // *Ibid.* - 1985. - 260. - P. 3321-3329.
29. Uchida S., Kwon H.M., Yamauchi A. et al. Molecular cloning of the cDNA for an MDCK cell Na^{+} - and Cl^{-} -dependent taurine transporter that is regulated by hypertonicity // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. - 1992. - 89. - P. 8230-8234.
30. Yagi K. Lipid peroxides and human diseases // *Chem. Phys. Lipids*. - 1987. - 45. - P. 337-351.
31. Zhou M., Ma T., Tseng M.T. Effects of taurine and ketamine on bovine retinal membrane lipid peroxidation // *Neuroscience*. - 1991. - 45, № 2. - P. 461-465.
32. Zysser T., Sutherland E., Simon F.R. Studies on the differences in Na - K -ATPase and lipid properties of liver plasma membranes in long sleep and short sleep mice // *Alcohol Clin. Exp. Res.* - 1983. - 7, № 1. - P. 85-92.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України

Матеріал надійшов
до редакції 20.05.97