

О.П. Гаділія, М.О. Тимошенко, К.О. Дворщенко, Л.І. Остапченко, В.В. Верещака

## Вплив 2-(2-гідроксифенокси) ацетил-L-пролінат натрію на про- та антиоксидантний статус у слизовій оболонці шлунка щурів за умов стресу

*Досліджували профілактичний вплив низькомолекулярної органічної сполуки (2-(2-гідроксифенокси) ацетил-L-пролінат натрію) на ерозивно-виразкові ураження в слизовій оболонці шлунка щурів, викликані стресом. Встановлено, що введення цієї субстанції в дозі 1 мг/кг зменшувало площу уражень на 56,7%. 2-(2-гідроксифенокси) ацетил-L-пролінат натрію ефективно відновлював порушену про- та антиоксидантну рівновагу в слизовій оболонці шлунка щурів за умов стресу: вміст дієних кон'югатів зменшувався в 1,24 раза, ТБК-активних продуктів – 1,31 раза, шиффових основ – в 1,28 раза. Виявлений вплив сполуки був здійснений через посилення активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонової системи.*

*Ключові слова: стрес, ураження слизової оболонки шлунка, про- та антиоксидантна рівновага, 2-(2-гідроксифенокси) ацетил-L-пролінат натрію.*

### ВСТУП

Пептична виразка шлунка (ПВШ) і нині залишається найбільш поширеним захворюванням органів травлення [1–3]. Згідно з сучасними уявленнями, механізм виразкоутворення у шлунку зводиться до порушення взаємодії факторів агресії та захисних властивостей його слизової оболонки (СОШ). Без сумніву, стреси залишаються одними з провідних етіологічних факторів розвитку уражень СОШ [1, 3]. Стресові виразки виникають після важких травм, гострих захворювань різних органів, важких операцій, термінальних станів (шок, колапс), гострої ниркової або печінкової недостатності, важкої гіпоксії тканин. При впливі декількох стресових факторів імовірність виникнення виразки шлунка помітно зростає. Поява виразок та їх рецидивів спричинюється психоемоційним напруженням [4]. Механізм розвитку ПВШ – це порушення балансу в дії чинників, що ушкоджують слизову та факторів, що її захищають. У разі, коли всі органи і системи

працюють у режимі надзвичайної ситуації, відбувається значний викид у кров кортикостероїдів і катехоламінів, що сприяють підвищенню секреторної активності залоз слизової і при цьому знижують її захисні властивості. Також порушується трофіка тканин шлунка, утворюються крововиливи стінки, що в свою чергу сприяє виразкоутворенню. Локалізуються стресові виразки переважно в стінках тіла та дна шлунка. Дуже рідко вони утворюються в дванадцятипалій кишці [2]. Отже, поширеність виразкової хвороби з постійною загрозою ускладнень і відсутність ефективних засобів профілактики рецидивів вимагають пошуку нових нетоксичних профілактичних антивиразкових засобів.

Мета нашої роботи – дослідити профілактичну дію низькомолекулярної органічної сполуки (НМОС) – 2-(2-гідроксифенокси) ацетил-L-пролінат натрію) на ерозивно-виразкові ураження та стан про- та антиоксидантної рівноваги в СОШ щурів за умов дії стресу.

© О.П. Гаділія, М. Тимошенко, К.О. Дворщенко, Л.І. Остапченко, В.В. Верещака

## МЕТОДИКА

Досліди проведено на білих лабораторних щурах лінії Вістар розведення віварію Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Всі роботи з тваринами проводили відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами [5].

У кожній з полікарбонатних кліток розміром 550x350x180 мм, з кришками з оцинкованої сталі та скляними поїлками утримували по 7 тварин. Підстилка була з тирси листяних порід дерев. У приміщенні, в якому утримували тварин підтримували такі умови: температура – 20–25 °С, вологість – 50–55 %, 12-годинний світловий день. Щурам згодовували стандартний корм фірми “Резон-1” (Україна). Доступ до води був необмеженим.

Усіх тварин піддавали ветеринарному огляду та акліматизації протягом 5 діб. Для дослідження профілактичної дії НМОС щури були поділені методом рандомізації на 3 груп по 10 тварин у кожній: I група – інтактні щури, II та III – щури, у яких викликали виразки СОШ дією стресу. Щурам II групи (стрес-контроль) вводили фізіологічний розчин об'ємом 2 мл/кг за 30 хв до дії ульцерогенного чинника, вони були контролем для III групи. Щурам III групи профілактично за 30 хв до дії ульцерогенного чинника здійснювали ін'єкції 1 мг/кг НМОС, розведеної у фізіологічному розчині з розрахунку 2 мл/кг (сполука синтезована в Московському державному університеті ім. М.В. Ломоносова).

Ерозивно-виразкові ураження СОШ щурів у II і III групах викликали водно-імобілізаційним стресом за Такагі та співавт. [6], згідно з яким тварин знерухомлювали в металевих перфорованих циліндрах з прозорими і перфорованими плексигласовими вікнами в основах, занурювали на 3 год у ванну з водою при 22–23 °С по рівень шиї. Після цього їх декапітували.

Для оцінки стану СОШ щурів після впливу ульцерогенного чинника діставали шлунок, розрізали його за малою кривизною, вивертали слизовою назовні та ретельно промивали фізіологічним розчином. За допомогою експериментального гастроскопа при транслюмінаційному освітленні вивчали стан СОШ при чотикратному збільшенні. У кожному шлунку розраховували кількість і площу виразок.

У СОШ щурів досліджували вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) (концентрацію пероксиду водню, дієнових кон'югатів, тіобарбітурової кислоти (ТБК)-активних продуктів та шиффових основ) за стандартними біохімічними методиками [7–9]. Антиоксидантний захист СОШ за умов стресу було оцінено за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази та глутатіонової системи (вмістом відновленого та окисненого глутатіону, активністю глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глутатіонтрансферази) [10–15].

Статистичну та математичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методами. Порівняння показників груп проводили за допомогою критерію t Стьюдента для незалежних вибірок при  $P < 0,05$ . Результати представляли у вигляді середнього значення ( $M$ ) і помилки середнього ( $m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що водно-імобілізаційний стрес викликав розвиток виразкових уражень СОШ у 100 % тварин. У середньому в одному шлунку було зареєстровано  $6,3 \pm 1,1$  виразок. Їх площа на один шлунок приблизно становила  $7,21 \pm 1,51$  мм<sup>2</sup>. За умов профілактичного введення НМОС ураження реєстрували у 60 % тварин. При цьому НМОС не суттєво впливала на їх кількість: в одному шлунку в середньому було  $5,30 \pm 1,84$  виразок. Проте площа виразок в одному шлунку суттєво зменшувалась і становила  $3,12 \pm 0,96$  мм<sup>2</sup>, що було на 56,7 % ( $P < 0,05$ ) менше порівняно з контролем (рисунок).

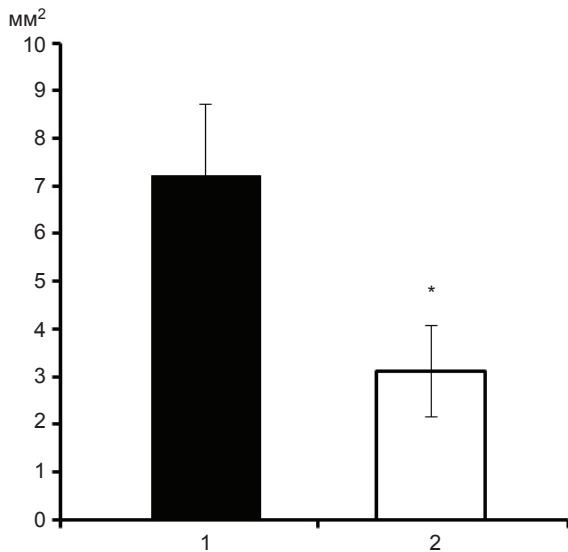


Рис.1. Вплив низькомолекулярної органічної сполуки (НМОС) на площу ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних водно-імобілізаційним стресом: 1 – фізіологічний розчин та стрес; 2 – НМОС та стрес. \* $P<0,05$  відносно групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин

Після дії водно-імобілізаційного стресу вміст продуктів ПОЛ у СОШ щурів різко збільшувався. Так, у порівнянні з інтактним контролем вміст дієнових кон'югатів був більшим у 2,82 раза, а ТБК-активних продуктів – у 2,23 раза, шиффових основ – у 3,01 раза (табл. 1).

Таким чином, стрес призводив до порушення про- та антиоксидантної рівноваги в СОШ, свідченням чого є зниження активності

СОД в 1,28 раза ( $P<0,05$ ). Активність каталази в наших експериментах також зазнавала змін. Після дії стресу вона зростала в 1,33 раза ( $P<0,05$ ) у порівнянні з інтактним контролем, що може свідчити про утворення пероксиду водню (табл. 2).

Дійсно, вміст пероксиду водню в СОШ збільшувався приблизно в 3,3 раза. Відомо, що  $H_2O_2$  може утворюватися під час спонтанної дисмутації супероксид-радикала, який в цій групі підвищувався в 3,3 раза через пригнічення активності СОД. Одержані результати відповідають даним літератури про інтенсифікацію процесів ПОЛ і залучення активних форм кисню (АФК) у формування уражень слизової шлунка, що зумовлені стресом [16].

НМОС зменшувала вміст дієнових кон'югатів в 1,24 раза ( $P<0,05$ ), ТБК-активних продуктів – в 1,31 раза ( $P<0,05$ ), шиффових основ – в 1,28 раза ( $P<0,05$ ) у СОШ щурів порівняно з групою стрес-контролю. В результаті дії стресу підвищувалася активність СОД під впливом НМОС як порівняно з групою стрес-контролю, так і з інтактними тваринами. СОД каталізує реакцію перетворення супероксидного радикала в пероксид водню. Дійсно, в групі щурів, яким вводили НМОС, концентрація пероксиду водню перевищувала показники інтактних тварин в 3,71 раза і не зменшувалася порівняно з

Таблиця 1. Перекисне окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень, викликаних стресом, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки – НМОС ( $M\pm m$ )

Показник	Інтактний контроль	Фізіологічний розчин	НМОС
$H_2O_2$ , мкмоль · мг білка <sup>-1</sup>	2,1±0,2	6,93±0,61***	7,81±0,72***
Дієнові кон'югати, нмоль · мг білка <sup>-1</sup>	71,3±6,4	201,1±18,7***	161,2±16,0**,****
ТБК-активні продукти, нмоль · мг білка <sup>-1</sup>	44,2±4,4	98,9±9,4***	75,1±7,2*,****
Шиффові основи, ум. од. · мг білка <sup>-1</sup>	1,2±0,1	3,62±0,31***	2,81±0,28*,****

Примітка. Тут і в табл. 2 і 3. \* $P<0,05$ ; \*\* $P<0,01$ ; \*\*\* $P<0,001$  щодо інтактного контролю; \*\*\*\* $P<0,05$  щодо групи щурів, яким вводили фізіологічний розчин.

групою стрес-контролю. При цьому за цих умов також було зареєстроване посилення каталазної активності порівняно з групою стрес-контролю. Отже, отримані результати свідчать про активацію антиоксидантного захисту, а саме посилення активності СОД і каталази в СОШ щурів під впливом досліджуваної сполуки.

Важливу роль у реалізації антирадикального та антипероксидного захисту клітин відіграє глутатіонова система, до складу якої входять відновлений глутатіон і комплекс ферментів – глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази та глутатіонредуктази. Компоненти глутатіонової ланки антиоксидантного захисту інгібують більшість вільнорадикальних реакцій, забезпечують безрадикальне відновлення ліпогідропероксидів, інактивують різноманітні токсичні речовини та сприяють підтриманню антиоксидантного гомеостазу [17]. Тому наступним завданням нашої роботи було дослідити стан глутатіонової системи антиоксидантного захисту в СОШ щурів за умов стрес-індукованих уражень та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки НМОС.

Ключова роль у захисті клітин від оксидативного стресу належить глутатіону, трипептиду, редокс-регулятору клітинних функцій. Його біологічна роль надзвичайно велика і реалізується як активацією залежних від відновленого глутатіону ферментних систем, так і безпосередньо системою відновленого та окисненого глутатіону: захист від активних форм кисню, відновлення та ізомеризація

дисульфідних зв'язків, вплив на активність різноманітних ферментів, підтримка оптимального стану біомембран, реалізація коферментних функцій, участь в обміні ейкозаноїдів, у біосинтезі нуклеїнових кислот і, можливо, білків, участь в метаболізмі ксенобіотиків, функціонування як резерв цистеїну, підвищення резистентності клітин до інтоксикації та інших шкідливих впливів, стимуляція проліферації. Завдяки високому вмісту глутатіону в клітинах саме у відновленій формі, він здатен ефективно нейтралізувати АФК *in vivo*. У реакції з  $\text{ONOO}^-$  глутатіон утворює нітрозотіол, який потім розпадається з утворенням  $\text{NO}$ , тобто може відігравати не тільки детоксикаційну роль за умов оксидативного стресу, а мати важливе значення у транспорті оксиду азоту [7].

Дослідження вмісту відновленого глутатіону (табл. 3) в СОШ щурів виявило достовірне його зниження на 16 % ( $P < 0,05$ ) у групі тварин, підданих дії стресу. Встановлений ефект може бути зумовлений як підвищенням використання глутатіону глутатіонзалежними ферментами, так і його застосуванням для інактивації АФК [17]. Однією з ймовірних причин такого виснаження може бути зниження активності глутатіонредуктази, яка відновлює окиснений глутатіон. Цей фермент використовує НАДФН як відновний еквівалент, а вміст цієї сполуки значно знижується за умов оксидативного стресу [18]. Під дією стресу зростає вміст окисненого глутатіону, що свідчить про використання його відновленої форми в знешкодженні АФК. При

**Таблиця 2.** Активність ферментів антиоксидантного захисту у слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень, викликаних стресом, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки – НМОС ( $M \pm m$ )

Активність	Інтактний контроль	Фізіологічний розчин	НМОС
Супероксиддисмутази, ум.од. · хв <sup>-1</sup> · мг білка <sup>-1</sup>	0,16±0,01	0,125±0,011*	0,232±0,022*,****
Каталази, нмоль · хв <sup>-1</sup> · мг білка <sup>-1</sup>	314,7±29,8	418,4±39,3*	561,7±54,6*,****

введенні НМОС вміст окисненого глутатіону залишався вищим щодо інтактного контролю і не змінився порівняно зі стрес-контролем, що, зважаючи на високий вміст відновленої форми, може свідчити про запобігання катаболізму глутатіону у СОШ щурів під впливом досліджуваної сполуки.

Глутатіон є кофактором для глутатіонпероксидази, яка здатна відновлювати як пероксид водню, так і органічні гідропероксиди, окиснюючи глутатіон. Спорідненість глутатіонпероксидази та перекису водню вища, ніж у каталази, тому здатна працювати за низьких концентрацій субстрату [19]. Вона елімінує перекиси стеринів, нуклеїнових кислот, білків, захищає лізосомальні мембрани від окиснення. Крім того, відомо, що вона може функціонувати як пероксинітритредуктаза, попереджуючи оксидативну та нітрозативну модифікацію біомолекул.

Активність глутатіонпероксидази регулюється продуктами ПОЛ, АФК, стресовими чинниками через  $\alpha$ -адренергічні рецептори, тирозиновим фосфорилуванням, а також концентрацією відновленого глутатіону в клітині. Остання визначається активністю глутатіонредуктази та вмістом НАДФН $\cdot$ H $^{+}$ , який синтезується в пентозофосфатному циклі [1].

У результаті дії стресу знижувалася

активність глутатіонпероксидази на 31 % ( $P < 0,05$ ) порівняно з інтактним контролем. Це свідчить про виснаження цієї ланки глутатінової системи внаслідок надлишкової активації вільнорадикальних процесів і ПОЛ і неспроможність клітин протистояти розвитку оксидативного стресу. З іншого боку, введення НМОС протидіяло зниженню активності цього ферменту, що пояснюється мобілізацією антиоксидантної системи захисту у відповідь на збільшення вмісту АФК, зокрема й пероксиду водню.

Глутатіонтрансферази – універсальні ферменти, які запобігають пошкодженню ДНК, мітохондрій та інших життєво важливих центрів клітини від реактивних метаболітів і в результаті значно збільшують стійкість клітини й організму загалом [20]. На відміну від глутатіонпероксидази, глутатіонтрансфераза здатна метаболізувати кон'югацією з відновленим глутатіоном вторинні метаболіти, а саме ТБК-активні продукти. Цей фермент бере активну участь у детоксикації канцерогенних і мутагенних речовин, продуктів окиснювального стресу, відновлює окиснені ацили фосфоліпідів до оксикислот [18]. Детоксикацію речовин вона здійснює за допомогою переносу на них іонів сірки з подальшим утворенням меркаптидів.

**Таблиця 3. Вміст глутатіону та активність ферментів глутатінової системи антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень, викликаних стресом, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки – НМОС ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль	Фізіологічний розчин	НМОС
Глутатіон відновлений, нмоль/мг білка	33,26 $\pm$ 0,82	27,33 $\pm$ 0,57*	35,31 $\pm$ 1,02
Глутатіон окиснений, нмоль/мг білка	39,49 $\pm$ 1,71	47,53 $\pm$ 1,99*	51,27 $\pm$ 2,22****
Активність глутатіонтрансферази, нмоль кон'югату глутатіону з 1-хлор-2,4-динітро-бензолом/хв $\cdot$ мг білка	135,88 $\pm$ 13,06	131,66 $\pm$ 11,16	126,64 $\pm$ 9,02
Активність глутатіонредуктази, нмоль НАДФН/хв $\cdot$ мг білка	1156,7 $\pm$ 49,3	852,3 $\pm$ 53,8*	1543,41 $\pm$ 96,9**, ****
Активність глутатіонпероксидази, нмоль/хв $\cdot$ мг білка	0,78 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,05*	0,88 $\pm$ 0,05****

Відновлений глутатіон взаємодіє з кон'югованою сполукою з утворенням тіоефіру. Потім під впливом  $\gamma$ -мембранозв'язаного ферменту  $\gamma$ -глутамілтрансферази від тіоефіру відщеплюється залишок  $\gamma$ -глутамінової кислоти. Подальші перетворення глутатіонового кон'югата відбуваються за дії цистеїніл- $\gamma$ -дипептидази. При цьому відділяється гліцин, а тіоефірцистеїн, що залишився, ацетилюється до меркаптуронової кислоти та виводиться з організму [21]. Активність цього ферменту за умов дії стресу не змінилася як у групі стрес-контролю, так і у щурів, яким вводили НМОС щодо групи інтактних тварин.

Отже, отримані результати свідчать про те, що НМОС зменшує інтенсивність ПОЛ у СОШ щурів, після дії стресу та проявляє антиоксидантну дію внаслідок посилення активності СОД, каталази та глутатіонової системи.

**Е.П. Гадилия, М.А. Тимошенко,  
К.А. Дворщенко, Л.И. Остапченко,  
В.В. Верещака**

#### **ВЛИЯНИЕ 2-(2-ГИДРОКСИФЕНОКСЫ) АЦЕТИЛ-L-ПРОЛИНАТ НАТРИЯ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ СТРЕССА**

Исследовали профилактическое воздействие низкомолекулярного органического соединения (2-(2-гидроксифенокси) ацетил-L-пролинат натрия) эрозивно-язвенные поражения в слизистой оболочке желудка крыс, вызванные стрессом. Установлено, что введение данной субстанции в дозе 1 мг/кг уменьшало площадь поражений на 56,7%. 2-(2-гидроксифенокси) ацетил-L-пролинат натрия эффективно восстанавливал нарушенное про- и антиоксидантное равновесие в слизистой оболочке желудка крыс в условиях стресса: содержание диеновых конъюгатов уменьшалось в 1,24 раза, ТБК-активных продуктов – 1,31 раза, шиффовых основ – в 1,28 раза. Установленное влияние соединения осуществлялось путем усиления активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионової системи.

Ключевые слова: стресс, поражение слизистой оболочки желудка, про/антиоксидантное равновесие, 2-(2-гидроксифенокси) ацетил-L-пролинат натрия.

**O.P. Gadiliya, M.O. Timoshenko,  
K.O. Dvorschenko, L.I. Ostapchenko,  
V.V. Vereshaka**

#### **EFFECTS OF 2-(2-HYDROXYPHENOXY) ACETYL-L-PROLINAT SODIUM ON ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM OF THE GASTRIC MUCOSA OF RATS UNDER CONDITIONS OF STRESS ACTION**

We investigated the preventive effect of low molecular weight organic compound 2-(2-hydroxyphenoxy) acetyl-L-prolinat sodium on erosive and ulcerative lesions in the gastric mucosa caused by stress. It was established that prophylactic administration of this substance to rats at a dose of 1 mg/kg reduced the lesion area by 56.7 %. 2-(2-hydroxyphenoxy) acetyl-L-prolinat sodium efficiently restored the impaired pro-/antioxidative balance in the gastric mucosa of rats under stress: the content of diene conjugates was reduced by 1.24 times, TBA-active products reduced by 1.31 times, Schiff's bases reduced by 1.28 times. This effect was accompanied by increased activities of the superoxide dismutase, catalase and of glutathione system.

Key words: stress, gastric mucosa lesions, pro/antioxidant balance, 2-(2-hydroxyphenoxy) acetyl-L-prolinat sodium.

*Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine*

#### **REFERENCES**

1. Ivanitskii V, Lapina T. [Chronic gastritis: modern concepts, principles of diagnosis and treatment]. *RMZh Zabolevaniya pischevaritelnoy sistemy*. 2001;5(2):54-60.
2. Perederiy V, Tkach S, Shvets N, Tsvetkov A, Yatsenko O. [Ulcer disease or peptic ulcer]. Kiev; 1997.
3. Yaitsky N, Sedov V, Morozov V. [Ulcers of the stomach and duodenum]. M.: MEDpress-Inforn; 2002.
4. Moriya M, Uehara A, Okumura T, Miyamoto M, Kohgo Y. Stress-induced hemorrhagic gastric ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication: two case reports. *J Med Case Rep*.5:252.
5. Maltsev V, Belousov D. [Ethical assessment of research methods]. *Ezhenedelnik Apteka*. 2001(34):35.
6. Takagi K, Kasuya Y, Watanabe K. Studies on the Drugs for Peptic Ulcer. A Reliable Method for Producing Stress Ulcer in Rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1964 Apr;12:465-72.
7. Baraboi V. [Bioantioxidants]. K.: Book Plus; 2006.
8. Gavrilo VB, GavriloVA AR, Khmara NF. [Measurement of diene conjugates in blood plasma using the UV absorption of heptane and isopropanol extracts]. *Lab Work*. 1988(2):60-4.
9. Kolesova OE, Markin AA, Fedorova TN. [Lipid peroxidation and methods of determining its products in biological media]. *Lab Work*. 1984(9):540-6.
10. Cheviri S, Chaba I, Sekei I. [Role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and method of its determination in biological materials]. *Lab Work*. 1985(11):678-81.

11. Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. Hydrogen peroxide production during experimental protein glycation. FEBS Lett. 1990 Jul 30;268(1):69-71.
12. Koroliuk MA, Ivanova LI, Maiorova IG, Tokarev VE. [A method of determining catalase activity]. Lab Delo. 1988(1):16-9.
13. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. Anal Biochem. 1994 Aug 1;220(2):403-9.
14. Orekhovich V. [Modern methods in biochemistry]. M: Medicina. 1977:66-8.
15. Vlasova SN, Shabunina EI, Pereslegina IA. [The activity of the glutathione-dependent enzymes of erythrocytes in chronic liver diseases in children]. Lab Delo. 1990(8):19-22.
16. Liochev SI, Fridovich I. Copper, zinc superoxide dismutase and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Effects of bicarbonate on inactivation and oxidations of NADPH and urate, and on consumption of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. J Biol Chem. 2002 Sep 20;277(38):34674-8.
17. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol Aspects Med. 2009 Feb-Apr;30(1-2):1-12.
18. De Minicis S, Brenner DA. Oxidative stress in alcoholic liver disease: role of NADPH oxidase complex. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23 Suppl 1:S98-103.
19. Kulinskiy V, Kolsnichenko L. [Structure, properties, biological role and regulation of glutathione peroxidase]. Usp Sovrem Biologii. 1993;113(1):107-22.
20. Pickett CB, Lu AY. Glutathione S-transferases: gene structure, regulation, and biological function. Annu Rev Biochem. 1989;58:743-64.
21. Uchida K, Kawakishi S. Identification of oxidized histidine generated at the active site of Cu,Zn-superoxide dismutase exposed to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Selective generation of 2-oxo-histidine at the histidine 118. J Biol Chem. 1994 Jan 28;269(4):2405-10.

*Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка*  
*E-mail: ovirhenko@gmail.com*

*Матеріал надійшов*  
*до редакції 22.10.2013*