

Вплив нанодисперсного діоксиду церію на онтогенетичні зміни антиоксидантної системи в слизовій оболонці шлунка та кишечника щурів

О.Ю. Єфіменко¹, Ю.О. Савченко¹, Т.М. Фалалєва¹, Т.В. Берегова¹, Н.М. Жолобак², О.Б. Щербаков², Ю.В. Малюкин³, М.Я.Співак²

¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка; ²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ; ³Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, Харків; E-mail: usavchenko@mail.ru

Встановлено, що з віком у слизовій оболонці шлунка збільшується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів: дієнових кон'югатів – на 30 %, продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту – на 285 % та шиффових основ – на 181 %. Нанодисперсний діоксид церію (НДЦ) у старих щурів зменшував вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка, а саме: дієнових кон'югатів – на 43 %, сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту – на 51 % та шиффових основ – на 44 % відносно контрольної групи щурів відповідного віку. Аналогічно, у слизовій оболонці товстої кишки старих щурів зростає вміст дієнових кон'югатів на 40 %, сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту продуктів та шиффових основ на 114 та 132 % відповідно. НДЦ знижував вміст продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту на 69 % та шиффових основ на 132 %. У шлунку з віком знижується супероксиддисмутазна (на 43 %) та каталазна (на 24 %) активність, тоді як у товстій кишці зростає лише супероксиддисмутазна активність на 43 %. В товстій кишці НДЦ знижував супероксиддисмутазну (на 34 %) та каталазну (на 21 %) активність відносно контролю. Таким чином, НДЦ відновлює процеси перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка та товстої кишки, в яких з віком розвивається окислювальний стрес.

Ключові слова: нанодисперсний діоксид церію; перекисне окиснення ліпідів; слизова оболонка шлунка та товстої кишки.

ВСТУП

Відомо, що фізіологічне старіння організму має багатофакторний, багатоступеневий та незворотний характер. Наукові дані щодо механізму старіння організму свідчать про активуючий вплив перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на темп старіння [1]. Вони знайшли своє відображення у сучасній вільнорадикальній теорії старіння, головна ідея якої полягає в тому, що причиною цього процесу є накопичення пошкоджень, викликаних такими вільними радикалами, як супероксид, перекис водню тощо. Основна властивість антиоксидантів – здатність інактивувати вільні радикали [2].

В останні роки зростає інтерес учених усього світу до нанотехнологій, які можуть поліпшити фармакологічні методи лікування. Зокрема, діоксид церію є перспективним для застосування в клінічній практиці. При переході в нанодисперсний стан він значно змінює фізико-хімічні властивості, які нагадують вплив ферментів антиоксидантного захисту [3]. Нанодисперсний діоксид церію (НДЦ) сповільнює прогресування дегенерації сітківки ока [4], проявляє антиоксидантні властивості в тканинах мозку [5], фібробластах шкіри людини [6], ендотеліальних клітинах [7] та клітинах серця [8]. Даних щодо його антиоксидантних властивостей в травному тракті дуже мало. Є лише декілька

праць, присвячених цьому питанню, в яких показано, що наночастинки захищають шлунково-кишковий епітелій від радіаційного пошкодження [9]. У дослідженнях на ракових клітинах шлунка людей доведено, що їх життєздатність тісно корелює з концентрацією і нестехіометричними властивостями НДЦ [10].

Мета нашої роботи – вивчити стан ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту, супероксиддисмутази та каталази в слизовій оболонці шлунка та товстої кишки у щурів різних вікових груп за дії НДЦ.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 3 (130–160 г) та 22–24-місячних (390–450 г) білих нелінійних щурах по 40 тварин у групі. Кожну вікову групу було поділено таким чином: I – інтактні тварини (контроль), II – тварини, які отримували 2,9 мл дехлорованої води, III – щури, яким вводили 2,9 мл/кг стабілізуючого розчину, та IV – тварини, які отримували НДЦ у дозі 1 мг/кг, розведеного в стабілізуючому розчині об'ємом 2,9 мл/кг. Всі речовини вводили упродовж 10 діб, один раз на добу інтрагастрально.

Роботу з тваринами проводили відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та у відповідності з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996); вимогами GLP і директивою Ради ЄС 86/609 ЕЕС від 24 листопада 1986р. про наближення законів, підзаконних актів і адміністрованих положень держав-членів ЄС щодо питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети. Протокол біоетичної комісії №8 від 03.04.2014.

НДЦ синтезовано у відділі проблем інтерферону та імуномодуляторів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболот-

ного НАН України за методикою Іванова та Співака [11]. Синтезований золь містив 0,1 М НДЦ (у перерахунку на церій) розміром 2–7 нм, стабілізованих цитратом натрію, з ζ – потенціалом -20 мВ. Для роботи використовували розведення вихідного золю, які проводили у стерильній деіонізованій воді.

Після декапітації щурів розрізали передню черевну стінку по білій лінії, шлунки обережно вилучали та промивали холодним фізіологічним розчином, після чого їх вивертали назовні через надріз у ділянці передшлунка та знову промивали. Протягом 3 – 5 хв здійснювали інтенсивне механічне відділення слизової оболонки на чашці Петрі за допомогою хірургічних інструментів. У скляному гомогенізаторі Поттера із тефлоновим поршнем готували 10%-й гомогенат слизової оболонки шлунка на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4). Тканину гомогенізували до однорідного стану та пропускали через нейлоновий фільтр для видалення не повністю зруйнованих клітин та ядер. Пухкий осад відкидали. Усі маніпуляції, пов'язані із забором матеріалу та приготуванням гомогенатів тканини, здійснювали при температурі від 0 до $+4^{\circ}\text{C}$.

Вміст сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту визначали в гептан-ізопропанольному екстракті спектрофотометричним методом [12], шиффових основ – флуориметричним методом [13] та оцінювали за реакцією з цією кислотою [14]. Активність супероксиддисмутази оцінювали з використанням нітросинього тетразолію [15], каталази – за зменшенням кількості H_2O_2 у розчині після інкубації за оптимальних умов [14].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики [16]. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за критерієм t Стьюдента. Результати представлені як середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювання вмісту продуктів ПОЛ – один з біохімічних маркерів окисно-антиоксидантного балансу. Під час нашого дослідження було визначено вміст продуктів ліпідної пероксидації: первинних продуктів ПОЛ– дієнових кон'югатів (ДК), проміжних продуктів – сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту, головним з яких малоновий діальдегід, та кінцевих продуктів – шиффових основ.

У результаті проведених досліджень вірогідних змін між I, II та III групами не виявлено, тому подальший вплив НДЦ ми порівнювали з контрольною групою тварин. Встановлено, що з віком у слизовій оболонці шлунка 24-місячних тварин вірогідно збільшується вміст продуктів ПОЛ: ДК – на 30 %, сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту – на 286 % та шиффових основ – на 182 % відносно контрольної групи (табл. 1).

У тварин 24-місячного віку, яким вводили НДЦ, вміст продуктів ПОЛ у слизовій оболонці шлунка вірогідно зменшувався: ДК – на 43 %, сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту – на 51 % та шиффові основи – на 45 % відносно контрольної групи щурів відповідного віку (див. табл. 1).

Супероксиддисмутаза є важливим ферментом системи антиоксидантного захисту клітини. Від її активності залежить ефективність інактивації супероксидних

радикалів та, відповідно, вільнорадикальних процесів у клітині. Каталаза – один з ключових ензимів, які забезпечують дезактивацію перекису водню та захист від окисного стресу. Активність каталази відображає здатність клітин протидіяти накопиченню H_2O_2 . Лише у разі узгодженої роботи супероксиддисмутази та каталази можливе ефективне видалення активних кисневих метаболітів. При оцінці антиоксидантної системи у слизовій оболонці шлунка молодих і старих щурів активність цих ферментів знаходиться в межах значень контрольних груп тварин відповідного віку (табл. 2).

Встановлено, що з віком знижується супероксиддисмутаза (на 43 %) та каталаза (на 24 %) активність. Prasad та співавт. [17] встановили, що НДЦ захищав слизову оболонку травного тракту від окисного пошкодження етанолом. Наші результати свідчать про зниження інтенсивності ПОЛ у старих щурів під дією НДЦ. При цьому його вплив на антиоксидантну систему, а саме активність каталази і супероксиддисмутази, не було виявлено. Це може говорити про зменшення накопичення активних форм кисню під впливом НДЦ, який відіграє роль сильного антиоксиданта.

За результатами наших досліджень були виявлені вікові зміни в слизовій оболонці товстої кишки. У 24-місячних щурів вірогідно зростав вміст ДК на 40 %, сполук,

Таблиця 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Дієнові кон'югати, нмоль•мг білка ⁻¹	Сполуки, що реагують на тіобарбітурову кислоту нмоль•мг білка ⁻¹	Шиффові основи, ум.од.•мг білка ⁻¹
3-місячні (контроль)	244,12±18,33	65,14±5,99	5,91±0,42
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	231,12±12,04	60,19±4,81	5,11±0,37
24-місячні (контроль)	317,89±22,74*	250,85±20,02*	16,66±1,40*
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	180,03±16,42**	122,31±11,56**	9,17±0,86**

* $P < 0,05$ порівняно з контрольними 3-місячними тваринами, ** $P < 0,05$ – з контрольними 24-місячними тваринами.

Таблиця 2. Активність ферментів антиоксидантного захисту у слизовій оболонці шлунка щурів (M±m, n=10)

Група тварин	Супероксиддисмутаза, ум.од. • хв ⁻¹ • мг білка ⁻¹	Каталаза, нмоль • хв ⁻¹ • мг білка ⁻¹
3-місячні (контроль)	0,16±0,01	6,49±0,42
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	0,15±0,02	5,94±0,40
24-місячні (контроль)	0,09±0,01*	4,89±0,41*
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	0,07±0,01	4,18±0,37

* P < 0,05 порівняно з контрольними 3-місячним тваринами.

що реагують на тіобарбітурову кислоту та шиффових основ на 115 та 132 % відповідно. У старих тварин, яким вводили НДЦ, достовірно знижувався вміст проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ: сполук, що реагують на тіобарбітурову кислоту – на 70 % та шиффових основ – на 41 % відносно контрольної групи старих щурів (табл. 3). Вміст ДК вірогідно не змінювався.

У старих щурів порівняно з молодими не було виявлено зростання активності супероксиддисмутази та каталази. Тоді як у старих щурів, яким вводили НДЦ, у слизовій оболонці товстої кишки достовірно знижувалася активність: супероксиддисмутазна – на 35 %, каталазна – на 21% відносно контрольних значень (табл. 4). Це свідчить про можливе зменшення активності антиоксидантних ферментів у старих щурів в умовах зниження генерації активних форм кисню за дії НДЦ.

Як бачимо, результати дослідження слизової оболонки шлунка та товстої кишки дещо відрізняються. Це можна пояснити різною інтенсивністю ПОЛ. Очевидно, що слизова оболонка шлунка стає більш уразливою з віком.

Отже, у щурів старіння супроводжується наростанням оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка та товстої кишки, який є наслідком порушення балансу між продукцією вільних радикалів та антиоксидантним захистом, що підтверджується даними літератури [18]. НДЦ відновлював про- та антиоксидантний баланс у слизових оболонках травного тракту.

Особливо важливе вивчення ПОЛ у людей похилого віку, оскільки виникнення у них таких захворювань, як рак, діабет, серцево-судинні, аутоімунні хвороби і нейродегенеративні розлади є наслідком вікових змін у системі антиоксидантного захисту [19].

Таблиця 3. Вміст продуктів ПОЛ у слизовій оболонці товстої кишки щурів (M±m, n=10)

Група тварин	Дієнові кон'югати, нмоль • мг білка ⁻¹	Сполуки, що реагують на тіобарбітурову кислоту, нмоль • мг білка ⁻¹	Шиффові основи, ум. од. • мг білка ⁻¹
3-місячні (контроль).	255,39±22,01	130,48±11,60	8,47±0,75
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	234,54±18,50	121,16±9,86	8,15±0,51
24-місячні (контроль)	359,80±24,78*	280,08±21,26*	19,65±1,15*
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	337,54±26,75	194,53±15,77**	7,95±0,59**

* P < 0,05 порівняно з контрольними 3-місячним тваринами, ** P < 0,05 з контрольними 24-місячними тваринами.

Таблиця 4. Активність ферментів антиоксидантного захисту у слизовій оболонці товстої кишки щурів ($M \pm m$, $n=10$)

Група Тварин	Супероксиддисмутаза, ум.од.·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹	Каталаза, нмоль·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹
3-місячні (контроль)	0,18±0,02	8,29±0,52
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	0,17±0,01	8,14±0,64
24-місячні (контроль)	0,26±0,02	9,17±0,77
Тварини, яким вводили нанодисперсний діоксид церію	0,17±0,02*	7,21±0,48*

* $P < 0,05$ порівняно з контрольними 24-місячними тваринами.

Відомо, що антиоксиданти можуть бути природного (біоантиоксиданти) і синтетичного походження. Дані літератури щодо антиоксидантної дії вітамінів у слизовій оболонці травного тракту суперечливі. Одні автори доводять антиоксидантну дію вітамінів, тоді як інші ставлять її під сумнів [20]. Крім того, відомі такі недоліки антиоксидантів, як погана розчинність у воді, неефективна проникність у шлунково-кишковому тракті та/або нестабільність при зберіганні. Антиоксиданти синтетичного походження мають рухливий атом водню і тому реагують з вільними радикалами, а також каталізаторами вільнорадикального окиснення, насамперед з іонами металів змінної валентності. До цього типу антиоксидантів і належить НДЦ. Він може змінювати валентність Se^{3+} до Se^{4+} . Процес проходить в декілька стадій, в результаті яких відбувається окиснення НДЦ з подальшою регенерацією до вихідного стану [21]. А це специфічна і дуже важлива властивість цього матеріалу. Традиційні антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферол тощо) здатні брати участь тільки в одному окисно-відновному циклі, після чого переходять в окисний стан або руйнуються. Ймовірно, НДЦ у цьому аспекті має перевагу перед існуючими антиоксидантами і в деяких випадках перевершує їх за своєю активністю. До того ж, він малотоксичний, що важливо при застосуванні у людей похилого віку [22].

Отримані результати свідчать, що з віком порушується окисно-антиоксидантна

рівновага: посилюється продукція активних форм кисню, про що вказують зміни супероксиддисмутазної і каталазної активностей та накопичення продуктів ліпідної пероксидації. Встановлено відновлювальну дію НДЦ на показники окисно-антиоксидантного балансу у слизовій шлунка та товстої кишки у щурів. Отже, отримані результати можуть бути підґрунтям для створення на основі НДЦ засобів профілактики чи зниження оксидативного стресу.

ВИСНОВКИ

1. З віком у слизовій оболонці шлунка та товстої кишки зростає вміст продуктів ПОЛ та знижується активність антиоксидантних ферментів.

2. НДЦ в слизовій оболонці шлунка старих щурів зменшує вміст продуктів ПОЛ.

3. У слизовій оболонці товстої кишки старих щурів НДЦ знижує вміст продуктів ПОЛ та активність антиоксидантних ферментів.

4. НДЦ відновлює про- та антиоксидантний стан у слизових оболонках травного тракту, в яких з віком розвивається оксидативний стрес.

Робота виконана за фінансування Державного агентства з питань науки, інновацій та інформатизації України в рамках виконання науково-дослідної роботи «Експериментальне обґрунтування застосування нанодисперсного діоксиду церію в гастроентерології, проктології і геріатрії», № державної реєстрації 0113U006058.

Ю. Ефименко¹, Ю.О. Савченко¹, Т.М. Фалалеева¹, Т.В. Береговая¹, Н.М. Жолобак², О.Б. Щербаков², Ю.В. Малукин³, Н.Я. Спивак³

ВЛИЯНИЕ НАНОДИСПЕРСНОГО ДИОКСИДА ЦЕРИЯ НА ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА КРЫС

Установлено, что с возрастом в слизистой оболочке желудка и толстой кишки увеличивается содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов – на 30 %, продуктов, которые реагируют на тиобарбитуровую кислоту – на 285 % и шиффовых основ на 181%. Нанодисперсный диоксид церия (НДЦ) у старых крыс уменьшал содержание продуктов ПОЛ в слизистой оболочке желудка, а именно: диеновых конъюгатов – на 43 %, продуктов, которые реагируют на тиобарбитуровую кислоту – на 51 % и шиффовых основ на 44 % относительно контрольной группы крыс соответствующего возраста. Аналогично, в слизистой оболочке толстой кишки старых крыс возрастало содержание диеновых конъюгатов на 40%, продуктов, которые реагируют на тиобарбитуровую кислоту и шиффовых основ на 114 и 132 % соответственно. НДЦ снижал содержания продуктов, которые реагируют на тиобарбитуровую кислоту на 69% и шиффовых основ на 132 %. В желудке с возрастом снижается супероксиддисмутазная (на 43 %) и каталазная (на 24 %) активность, тогда как в толстой кишке возрастает супероксиддисмутазная активность на 43%. В толстой кишке НДЦ снижал супероксиддисмутазную (на 34 %) и каталазную активность (на 21 %) относительно контроля. Таким образом, НДЦ восстанавливает процессы ПОЛ в слизистой оболочке желудка и толстой кишки, в которых с возрастом развивается оксидативный стресс. Ключевые слова: нанодисперсный диоксид церит; перекисное окисление липидов; слизистая оболочка желудка и толстой кишки.

O.Yu Iefimenko¹, I.O. Savchenko¹, T.M. Falalyeyeva¹, T.V. Beregova¹, N.M. Zholobak², O.B. Shcherbakov², Yu.V. Malyukin³, M. Ya Spivak³.

THE INFLUENCE OF NANODISPERSE CERIUM DIOXIDE ON ONTOGENETIC CHANGES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE MUCOSA OF THE STOMACH AND COLON IN RATS

It was established that with age the content of lipid peroxidation products increased in the mucosa of the stomach: Diene conjugates by 30%, products which react to thiobarbituric

acid by 285% and Schiff bases by 181%. Nanodisperse cerium dioxide (NCD) reduced the content of lipid peroxidation in the gastric mucosa in old rats: Diene conjugates by 43 %, products which react to thiobarbituric acid by 51% and Schiff bases by 44% relative to the control group of rats given age. Similarly, it was established that the content of Diene conjugates increased by 40%, products which react to thiobarbituric acid by 114% and Schiff bases by 132% in the mucosa of the colon of old rats. NCD significant reduced the content of products which react to thiobarbituric acid by 69% and Schiff bases by 132%. In the stomach superoxide dismutase (by 43%) and catalase activity (by 24%) decreases with age, while in the colon superoxide dismutase activity increases (by 43%). In the colon NCD significant decreased superoxide dismutase (by 34%) and catalase activity (by 21%) relative to controls. Thus, the NCD restores lipid peroxidation in the gastric mucosa and colon, in which develops oxidative stress with age.

Key words: nanodisperse cerium dioxide; lipid peroxidation; mucosa of the stomach and colon.

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv;

² Danylo Zaboloty Institute of Microbiology and Virology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv;

³ Insitute for Scintillation Materials National Academy of Science of Ukraine, Kharkiv.

REFERENCES

1. Salmon AB, Richardson A, Pérez VI. Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radic Biol Med.* 2010; 48 (5): 642–76.
2. Nusbaum NJ The aging/cancer connection. *Am. J. Med. Sci.* 1998; 315(1): 40–9.
3. Celardo I, Traversa E, Ghibelli LJ. Cerium oxide nanoparticles: a promise for applications in therapy. *Exp Ther Oncol.* 2011; 9(1):47–51.
4. Wong LL, McGinnis JF. Nanoceria as bona fide catalytic antioxidants in medicine: what we know and what we want to know. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 801 (1): 821–28.
5. Heckman KL, De Coteau W, Estevez A, Reed KJ, Costanzo W. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain. *ACS Nano.* 2013; 7(12): 10582–96.
6. Lee SS, Song W, Cho M, Puppala HL, Nguyen P. Antioxidant properties of cerium oxide nanocrystals as a function of nanocrystal diameter and surface coating. *ACS Nano.* 2013; 7(11): 9693–703.
7. Chen S, Hou Y, Cheng G, Zhang C, Wang S. Cerium oxide nanoparticles protect endothelial cells from apoptosis induced by oxidative stress. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 154(1): 156–66.
8. Jianli N, Azfer A, Rogers L, Wang X. Cardio protective effects of cerium dioxide nanoparticle in a transgenic murine model of cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2007; 73(3): 549–59.

9. Colon J, Hsieh N, Ferguson A, Kupelian P, Seal S, Jenkins DW. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine*. 2010; 6(5): 698–705.
10. Li C, Zhao W, Liu B, Xu G, Liu L. Cytotoxicity of ultrafine monodispersed nanoceria on human gastric cancer cells. *J Biomed Nanotechnol*. 2014; Jul;10(7):1231–41.
11. Ivanova OS, Shekynova TO, Ivanov VK, Scherbakov AB, Popov AL. One-step synthesis of colloidal solutions of cerium dioxide for biomedical applications. *Dokl. Akadem. nayk*. 2011; 437 (5):638–41 [Russian].
12. Gavrylov VB, Gavrylova AR., Chmara NF. Measurement of diene conjugates in plasma by UV absorbance heptane and isopropanol extracts. *Laboratornoe delo*. 1988; 2: 60–3 [Russian].
13. Kolesova OE, Markin AA, Fedorova TN. Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological samples. *Labor. delo*. 1984; 9: 540–46 [Russian].
14. Stalnaya ID, Garyushvili TG. The modern methods of biocemistry. – M.: Medicina. 1977: 66–8 [Russian].
15. Cheviri S, Chaba I, Sekey I. The role of superoxide dismutase in cell oxidative processes and method of its determination in biological material. *Labor. delo*. 1985; 11: 678–81.
16. Tyurin YuN. Distribution associated with normal. M.: Infra*M. 1998 [Russian].
17. Prasad RGSV, Davan R, Johti S. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal mucosa from ethanol induced gastric ulcer in in-vivo animal model. *Nano Biomed Eng*. 2013; 5(1):46–9.
18. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM. et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65(7): 712–17.
19. Obychova LK. Contribution of Academician NM Emanuel in the development of domestic Gerontology: free radical mechanisms in the aging process. *Usp. Gerontoli*. 1999;3:27–31 [Russian].
20. Drake IM, Mapstone NP, Schorah CJ, et al. Reactive oxygen species activity and lipid peroxidation in *Helicobacter pylori* associated gastritis: relation to gastric mucosal ascorbic acid concentrations and effect of *H pylori* eradication. *Gut*. 1998; 42(6):768–71.
21. Pirmohamed T, Dowding JM, Singh S, Wasserman B, Heckert E. Nanoceria exhibit redox state-dependent catalase mimetic activity. *Chem Commun (Camb)*. 2010; 46 (16): 2736–38.
22. Xia T, Kovoichich M, Liong M, Mädler L. Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties. *ACS Nano*. 2008;2(10): 2121–34.

*Матеріал надійшов
до редакції 10.07.2014*