



УДК 594:094.3(262.5)

Стан глутатіонметаболізувальної системи в умовах трансплантації м'язових тканин однопослідних щурів

О.В. Кулібаба¹, С.М. Козішкурт¹, О.О. Дузенко², І.Л. Вовчук¹, С.А. Петров¹

¹Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Наведено результати визначення кількості відновленого глутатіону, активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази після трансплантації м'язових тканин, узятих у щурів з одного посліду. Проведено два види операційного втручання: трансплантацію м'язових тканин, узятих з одного посліду у щурів, та операцію без підсадки. Трансплантацію проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–300 г. Тварин виводили з експерименту шляхом пропускання електричного струму через довгастих мозок. Для отримання донорів для трансплантації використані самці з одного посліду. У дорослих щурів-донорів витягали черевну м'язову тканину, яку підшивали до гомологічної тканини щура-реципієнта. Таку ж процедуру проводили і зі стегною м'язовою тканиною. Операцію без підсадки здійснювали для порівняння впливу змін досліджуваних показників за хірургічного впливу. Контролем слугувала тканина, яка не підлягала ніяким хірургічним втручанням. Досліджувані показники визначали на першу, третю та сьому добу після трансплантації. Трансплантація м'язової тканини, взятої у тварин з одного посліду викликає достовірне зменшення кількості відновленого глутатіону у стегновій м'язовій тканині реципієнта та в черевній м'язовій тканині донора та реципієнта і достовірне збільшення активності глутатіонредуктази у стегновій м'язовій тканині донора та в черевній м'язовій тканині реципієнта.

Ключові слова: трансплантація; відновлений глутатіон; глутатіонредуктаза; глутатіонпероксидаза

Glutathione metabolism system under condition of transplantation of muscle tissue in rats

O.V. Kulibaba¹, S.M. Kozishkurt¹, O.O. Duzenko², I.L. Vovchuk¹, S.A. Petrov¹

¹Mechnykov Odessa National University, Odessa, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper presents the results of determining the amount of reduced glutathione, glutathione reductase and glutathione peroxidase activity at transplantation of muscle tissue taken from rats from the same litter. During the work 2 surgical interventions were carried out: transplantation of muscle tissue taken from the same litter of rats, and operation without replanting. Transplantation was performed on nonlinear white male rats weighing 180–300 g. The animals were taken out of the experiment by passing electric current through the *medulla oblongata*. For donor transplants males from the same litter were used. In adult donor rats abdominal muscle tissue was extracted and transplanted to homologous tissue of the recipient rat. The same procedure was carried out with femoral muscle tissue. Operation without replanting was used to compare the effects of changes in the number of investigated parameters of the surgical exposure. Tissue not subject to any surgery served as a control. Parameters under study were determined on the first, third and seventh day after transplantation. Glutathione levels in tissues were determined by E. Butler, A. Dyubona, B. Kelly. Determination of glutathione reductase is based on the reduction of NADPH registration. Glutathione peroxidase activity was determined by accumulation of oxidized glutathione. Surgery is known to lead to expression of oxidative stress in the organs operated. Special role in antioxidant protection of the body is given to thiols. Expressed hydrophilic properties provide their high content in water fraction of cells and ability to protect biologically important molecules

Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, Шампанський провулок, 2а, Одеса, 65069, Україна
Mechnykov Odesa National University, Champagne Lane, 2a, Odessa, 65069, Ukraine

Одеський національний медичний університет, вул. Ольгіївська, 4, Одеса, 65069, Україна
Odesa National Medical University, Olgievskaya str., 4, Odessa, 65069, Ukraine
E-mail: evkulibaba@gmail.com

(enzymes, nucleic acids, hemoglobin) from oxidative damage. Property of thiol compounds is known to inhibit both fermented and not fermented free radical oxidation. For the first time it was found that transplantation of muscle tissue taken from animals from the same litter lead to significant reduction of glutathione in the femoral muscle of the recipient and abdominal muscle tissue of the donor and recipient and to significant increase in glutathione reductase activity in the femoral muscle tissue of the donor and in the abdominal muscle tissue of the donor and recipient.

Keywords: transplantation; reduced glutathione; glutathione reductase; glutathione peroxidase

Вступ

Стрес – один з активно досліджуваних фізіологічних станів організму, який впливає на всі рівні його організації й, у першу чергу, клітинний. Велику увагу у сучасній фізіології клітин приділяють реакціям молекулярних систем, які забезпечують стійкість клітин і тканин до дії стрес-факторів (Meerson, 1981). Особливої актуальності набувають дослідження антиоксидантного захисту організму. Питання змін показників антиоксидантної системи в трансплантології м'язових тканин не з'ясоване.

Антиоксидантна система (АОС) – потужний механізм, що запобігає розвитку вільнорадикальних і перекисних реакцій в організмі (Menshikova, 2006). Ця система організму діє завдяки наявності антиоксидантів, у складі яких міститься рухливий атом водню, що лабільно з'єднаний із вуглецем (С-Н) або сіркою (S-H). У результаті реакцій між молекулами антиоксидантів та вільними радикалами утворюються сполуки, які не є потужними окислювачами, не можуть продовжувати перебіг вільнорадикальних реакцій окиснення. Антиоксиданти знешкоджують вільні радикали ще до моменту реалізації їх руйнівної дії. Таким чином, основна функція антиоксидантної системи – це зменшення кількості вільних радикалів до мінімально можливого рівня (Havinson, 2003).

Однією з важливих систем є система обміну глутатіону (Luzhnikov, 2000). Вона бере участь у реалізації низки найважливіших фізіологічних процесів: детоксикації та антиоксидантного захисту, біохімічних перетворень вітамінів С, Е, ліпоєвої кислоти та убіхінону, у регуляції тиол-дисульфідної рівноваги, у процесі транспорту амінокислот, у регуляції вуглеводного, ліпідного, білкового та нуклеїнового обмінів, у підтриманні гемоглобіну еритроцитів у відновленому стані та оптимального стану і функцій біологічних мембран, у регуляції клітинної проліферації, в обміні ряду ейкозаноїдів – простагландинів і лейкотрієнів. Глутатіон виступає як резерв цистину в клітині, бере участь у регуляції функціональної активності лімфоцитів і забезпеченні імунної відповіді організму (Luzhnikov, 1988).

Посттравматичне відновлення скелетних м'язів – актуальна медико-біологічна проблема. Як правило, після глибоких м'язових пошкоджень повноцінного відновлення тканини не відбувається. Формується грубоволокнистий рубець, що спричинює порушення функціонування органа. Існуючі технології корекції даних дефектів – м'язова аутопластика, алопластика, ксенопластика, клітинні технології та генна терапія трудомісткі, травматичні та пов'язані з ускладненнями (Bulyakova, 2009). У разі використання галогенного губчастого матеріалу спостерігалось відновлення скелетної м'язової тканини на місці втраченої, у той час як у контрольній групі без застосування біоматеріалу відбувалося

формування неповноцінного сполучно-жировотканинного регенерату (Lebedeva, 2014).

В останнє десятиліття в імунології, ембріології та трансплантології успішно розробляють методи трансплантації ембріональних тканин і клітин, які мають унікальні властивості, характерні тільки для клітин і тканин, що перебувають на ранніх стадіях цитогенетичного розвитку (Repin, 1996). Терапія за допомогою ембріональних тканин включає специфічні (замісні) та неспецифічні механізми, які ґрунтуються на модуляції процесів регенерації, репарації, проліферації та диференціювання та реалізуються на генетичному та епігеномному рівнях. Розкриття цих механізмів може бути вирішальною умовою для розробки нових методів терапії патологічних станів, пов'язаних із порушенням морфогенезу, і, насамперед, онкологічних захворювань (Rodionov, 1996).

Функціонування глутатіонметаболізувальної системи в умовах трансплантації скелетної м'язової тканини у щурів, узяті з одного посліду, не з'ясоване, тому метою нашого дослідження було з'ясувати зміни вмісту відновленого глутатіону, активності глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази в цих умовах.

Матеріал і методи досліджень

Проведено два види операційного втручання: трансплантація м'язових тканин, узятих з одного посліду у щурів, та операція без підсадки. Експерименти проводили на базі лабораторії кафедри біохімії ОНУ. Трансплантацію здійснювали на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–300 г. У роботі дотримано вимог Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються з експериментальною метою. Тварин виводили з експерименту шляхом пропускання електричного струму через довгастих мозок.

Хірургічне втручання виконували у стерильних умовах. Операційне поле обробляли розчином йодобака. Для отримання донорів для трансплантації використано самців з одного посліду. У дорослих щурів-донорів витягали черевну м'язову тканину, яку підшивали до гомологічної тканини щура-реципієнта. Таку саму процедуру проводили зі стеговою м'язовою тканиною. Операцію без підсадки здійснювали для порівняння впливу змін кількості досліджуваних показників від хірургічного впливу. Контролем слугувала тканина, яка не підлягала ніяким хірургічним втручанням.

У тканинах визначали рівень відновленого глутатіону методом Е. Батлера, О. Дюбона, Б. Келлі (Goguyachkovsky, 2005). Відновлений глутатіон за взаємодії з реактивом Елмана (5',5'-дитіобіс-2-нітробензойна кислота) утворює сполуку (2-нітро-6-меркаптобензойна кислота), забарвлену у жовтий колір, інтенсивність забарвлення пропорційна вмісту глутатіону. У дослідну пробірку доливали 2,5 мл Na_2HPO_4 , 0,3 мл реактиву

Елмана та 0,2 мл безбілкового центрифугату. Через 5 хв дослідну пробу спектрофотометрували проти контрольної проби (що не містить безбілкового фільтрату) за довжини хвилі 480 нм.

Визначення активності глутатіонредуктази основане на реєстрації зменшення НАДФН (Pereslegina, 1989). Використовували реакційне середовище, яке містить 2 мл 0,05 М фосфатного буфера (рН 8,0), 0,2 мл 1мМ ЕДТА, 0,5 мл 7,5 мМ GSSG, 0,1 мл 1,2 мМ НАДФН, 0,05–0,2 мл KCl-супернатанта тканини. Активність ферменту визначали за зменшенням НАДФН протягом 5 хв за довжини хвилі 340 нм.

Активність глутатіонпероксидази визначали за накопиченням окисленого глутатіону (Pereslegina, 1989). До складу реакційного середовища входили 1 мл 0,3 М фосфатного буфера (рН 7,4), 12 мМ азид натрію та 6 мМ ЕДТА, 0,5 мл 2,5 мМ відновленого глутатіону, 0,5 мл 1,8 мМ H₂O₂, 20–200 мкл KCl-супернатанта тканини. Реакцію здійснювали внесенням перекису водню та зупиняли через 2 хв 1 мл 10% ТХУ. Після центрифугування за 3 000 об./хв 15 хвилин визначали екстинкцію окисненого глутатіону за довжини хвилі 260 нм.

Для порівняння результатів досліджень розраховували середнє арифметичне (М) та середньоквадратичне відхилення (SD). Результати вважали достовірними за P < 0,05.

Результати та їх обговорення

Зареєстровано достовірне зниження рівня відновленого глутатіону у стегновій м'язовій тканині реципієнта на сьому добу після трансплантації відносно контролю (табл. 1). У стегновій м'язовій тканині донора достовірних змін відносно контролю не відбувалося. Якщо порівняти рівень відновленого глутатіону між стегноюю м'язовою тканиною донора та реципієнта, то достовірні зміни досліджуваного показника відбувалися лише на сьому добу, після трансплантації.

Розглядаючи кількість відновленого глутатіону при трансплантації черевної м'язової тканини, можна помітити, що як у тканині донора, так і в тканині реципієнта його рівень достовірно знижувався відносно контролю в усі терміни дослідження. У стегновій м'язовій тканині цей показник достовірно збільшувався відносно контролю на сьому добу дослідження (табл. 2).

Таблиця 1

Рівень відновленого глутатіону за умов трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду (мМ/г тканини, М ± SD, n = 6)

| Доба | Стегнова м'язова тканина реципієнта | Стегнова м'язова тканина донора | Черевна м'язова тканина реципієнта | Черевна м'язова тканина донора |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Контроль (без підсадки) | 0,075 ± 0,019 | 0,075 ± 0,019 | 0,055 ± 0,001 | 0,055 ± 0,001 |
| Перша доба | 0,040 ± 0,001 | 0,049 ± 0,005 | 0,035 ± 0,003* | 0,031 ± 0,001* |
| Третя доба | 0,043 ± 0,003 | 0,031 ± 0,012 | 0,023 ± 0,008* | 0,015 ± 0,001* |
| Сьома доба | 0,017 ± 0,002* | 0,036 ± 0,003** | 0,023 ± 0,008* | 0,021 ± 0,003* |

Примітки: * – достовірна різниця відносно контролю, P < 0,05; ** – достовірна різниця між тканинами донора та реципієнта, P < 0,05.

Таблиця 2

Рівень відновленого глутатіону за умов операції без підсадки (мМ/г тканини, М ± SD, n = 6)

| Доба | Стегнова м'язова тканина дорослої тварини | Черевна м'язова тканина дорослої тварини |
|-------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Контроль (без підсадки) | 0,075 ± 0,019 | 0,055 ± 0,001 |
| Перша доба | 0,033 ± 0,003 | 0,023 ± 0,007* |
| Третя доба | 0,055 ± 0,009 | 0,037 ± 0,007* |
| Сьома доба | 0,201 ± 0,002* | 0,220 ± 0,015* |

Примітка: * – достовірна різниця відносно контролю, P < 0,05.

У черевній м'язовій тканині щурів за умов операції без підсадки на першу та третю добу досліджуваного показника, а на сьому добу – збільшення відносно контролю. Таким чином, трансплантація м'язових тканин, узятих у щурів з одного посліду на сьому добу досліджуваного показника викликає зменшення рівня відновленого глутатіону у

стегновій м'язовій тканині реципієнта та у черевній м'язовій тканині донора та реципієнта. На сьому добу досліджуваного показника у разі операції без підсадки рівень відновленого глутатіону збільшувався у стегновій та черевній м'язовій тканині. У наступній серії дослідів ми вивчали вплив трансплантації на активність глутатіонпероксидази у м'язовій тканині щурів донора та реципієнта (табл. 3).

Таблиця 3

Активність глутатіонпероксидази за умов трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду (у.о./хв/мг білка, М ± SD, n = 6)

| Доба | Стегнова м'язова тканина реципієнта | Стегнова м'язова тканина донора | Черевна м'язова тканина реципієнта | Черевна м'язова тканина донора |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Контроль (без підсадки) | 0,052 ± 0,004 | 0,052 ± 0,004 | 0,074 ± 0,005 | 0,074 ± 0,005 |
| Перша доба | 0,011 ± 0,002* | 0,022 ± 0,006* | 0,093 ± 0,015 | 0,052 ± 0,012 |
| Третя доба | 0,033 ± 0,004* | 0,023 ± 0,004* | 0,052 ± 0,003* | 0,021 ± 0,006* |
| Сьома доба | 0,031 ± 0,009 | 0,051 ± 0,004 | 0,091 ± 0,015 | 0,073 ± 0,005 |

Примітки: див. табл. 1.

Трансплантація стегнової м'язової тканини викликає достовірне зменшення активності глутатіонпероксидази відносно контролю як у тканині донора, так і у тканині акцептора на першу – третю добу дослідження (табл. 3). При трансплантації черевної м'язової тканини на третю добу дослідження відбувається достовірне зменшення активності глутатіонпероксидази відносно контролю як у тканині донора, так і у тканині реципієнта. Якщо порівняти активність досліджуваного показника між

тканинами донора та реципієнта, то достовірні зміни відбувалися лише в черевній м'язовій тканині донора на третю добу дослідження (приблизно удвічі активність глутатіонпероксидази донора перевищувала таку у черевній м'язовій тканині реципієнта). У стегновій м'язовій тканині на першу добу після операції без підсадки активність глутатіонпероксидази утричі перевищує контрольні значення, але на третю – сьому добу досліду достовірних змін не відбувалося (табл. 4).

Таблиця 4

Активність глутатіонпероксидази за умов операції без підсадки (у.о./хв/мг білка, M ± SD, n = 6)

| Доба | Стегнова м'язова тканина дорослої тварини | Черевна м'язова тканина дорослої тварини |
|-------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Контроль (без підсадки) | 0,052 ± 0,004 | 0,074 ± 0,005 |
| Перша доба | 0,110 ± 0,015* | 0,141 ± 0,015* |
| Третя доба | 0,054 ± 0,008 | 0,053 ± 0,010 |
| Сьома доба | 0,053 ± 0,005 | 0,024 ± 0,005* |

Примітка: див. табл. 2.

У черевній м'язовій тканині при операції без підсадки відбувалося достовірне збільшення досліджуваного показника відносно контролю на першу добу дослідження, на сьому добу активність знизилася на 72% відносно контролю. У таблиці 5 наведено результа-

ти активності глутатіонредуктази при трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду. З наведених даних можна відмітити достовірне збільшення активності глутатіонредуктази відносно контролю у стегновій м'язовій тканині донора.

Таблиця 5

Активність глутатіонредуктази за умов трансплантації м'язової тканини, взятої у щурів з одного посліду (у.о./хв/мг білка, M ± SD, n = 6)

| Доба | Стегнова м'язова тканина реципієнта | Стегнова м'язова тканина донора | Черевна м'язова тканина реципієнта | Черевна м'язова тканина донора |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Контроль (без підсадки) | 0,10 ± 0,04 | 0,10 ± 0,04 | 0,02 ± 0,01 | 0,02 ± 0,01 |
| Перша доба | 0,08 ± 0,01 | 0,11 ± 0,02 | 0,48 ± 0,03* | 0,23 ± 0,03* ** |
| Третя доба | 0,10 ± 0,01 | 0,17 ± 0,01** | 0,40 ± 0,02* | 0,31 ± 0,01* ** |
| Сьома доба | 0,15 ± 0,01 | 0,21 ± 0,01*** | 0,35 ± 0,05* | 0,70 ± 0,05* ** |

Примітки: див. табл. 1.

У черевній м'язовій тканині активність глутатіонредуктази збільшувалася як у тканині донора, так і в тканині реципієнта відносно контролю в усі досліджувані строки. Якщо порівняти активність глутатіонредуктази між м'язовими тканинами донора та реципієнта, можна

відмітити, що в усіх досліджуваних тканинах донора активність достовірно перевищує активність глутатіонредуктази тканин реципієнта на третю – сьому добу дослідження. У таблиці 6 наведено результати активності глутатіонредуктази у випадку операції без підсадки.

Таблиця 6

Активність глутатіонредуктази за умов операції без підсадки (у.о./хв/мг білка, M ± SD, n = 6)

| Доба | Стегнова м'язова тканина дорослої тварини | Черевна м'язова тканина дорослої тварини |
|-------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Контроль (без підсадки) | 0,10 ± 0,04 | 0,02 ± 0,01 |
| Перша доба | 0,31 ± 0,04* | 0,67 ± 0,03* |
| Третя доба | 0,17 ± 0,02 | 0,36 ± 0,05* |
| Сьома доба | 0,13 ± 0,01 | 0,28 ± 0,02* |

Примітка: див. табл. 2.

Операція без підсадки викликає достовірне збільшення активності глутатіонредуктази відносно контролю у стегновій м'язовій тканині дорослої тварини лише на першу добу дослідження. У черевній м'язовій тканині таке збільшення активності спостерігалось на всі строки дослідження.

Оперативне втручання, як відомо, спричинює виникнення у прооперованих органах стану оксидативного стресу (Hebert, 2001). В антиоксидантному захисті

організму особливе місце посідають тіоли. Виражені гідрофільні властивості забезпечують їх високий вміст у водній фракції клітин і можливість захисту біологічно важливих молекул (ферментів, нуклеїнових кислот, гемоглобіну) від окисного ушкодження. Відома властивість тіолових речовин інгібувати як ферментне, так і неферментне вільнорадикальне окиснення (Ferdinand, 2001). Перевагою тіол-дисульфідної системи є здатність тіолів проявляти як антирадикальну, так і антиперекисну дію, а

також оборотність реакції окиснення сульфгідрильних груп у дисульфідні (Ruggenti, 2000). Велику роль у неспроможності ферментативної антиоксидантної системи відіграє дефіцит мікроелементів – міді та цинку (Ferrar, 2002). Інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків викликає зміни складу клітинних мембран, порушення їх проникності, дисбалансу електронів K, Na, Ca, Mg (Anderson, 1998; Ruggenti, 2000; Adamszak, 2002). Особливу роль у системі антиоксидантного захисту відіграють глутатіон, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза. Аналогічні зміни цих показників за оксидативного стресу спостерігалися при нефропатії, гіпертензії і деяких інших хворобах.

Висновки

Уперше встановлено, що трансплантація м'язової тканини, взятої у тварин з одного посліду, зумовлює:

- достовірне зменшення кількості відновленого глутатіону у стегновій м'язовій тканині реципієнта та черевній м'язовій тканині донора та реципієнта;
- достовірне збільшення активності глутатіонредуктази у стегновій м'язовій тканині донора та черевній м'язовій тканині донора та реципієнта;
- рівновагу активності глутатіонпероксидази у черевній м'язовій тканині донора та реципієнта.

Бібліографічні посилання

Adamszak, M., Zeiler, M., Dikow, R., 2002. Kidney and hypertension. *Kidney Int.* 61(80), 62–67.

Anderson, O.K., Neldam, S., 1998. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist in comparison with losartan. *Blood Press.* 7, 53–59.

Bulyakova, N.V., Azarova, V.S., 2009. Morfofunktionalnye osobennosti timusa i mushechnuh regeneratov pri vozdeystvii lazernogo izlycheniya i alloplastiki myshechnoy tkani vzroslogo jivotnogo v oblast mushechnoy travmu [Morphological and functional characteristics of the thymus and muscle regenerates when exposed to laser radiation and alloplasty muscle tissue of adult animals to muscle injury]. *Izvestiya FAN. Seriya Biologicheskaya* 1, 18–26.

Ferdinand, K.C., 2001. Update in pharmacologic treatment of hypertension. *Clin. Cardiol.* 19, 601–621.

Ferrar, P., Hens, A., Marti, P., 2002. Additive antiproteinuric effect of combined ACE – inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J. Hypertens.* 20(1), 125–130.

Goryachkovsky, A.M., 2005. *Klinicheskaya biohimiya v laboratornoy diagnostice* [Clinical biochemistry in laboratory diagnostics]. Medicina, Moscow (in Russian).

Havinson, V.H., Barinov, V.A., Arutyunyan, A.V., Malinin, V.V., 2003. *Svobodnoradikalnoe okislenie i starenie* [Free radical oxidation and aging]. Nauka, Moscow (in Russian).

Hebert, L.A., Wilmer, W.A., Falkenhain, M.E., 2001. Renoprotection: One or many therapies. *Kidney Int.* 59, 1211–1226.

Lebedeva, A.I., Muslimov, S.A., Musina, L.A., Shcherbakov, D.A., 2014. Regeneraciya skeletnoy myshechnoy tkani eksperimentalnih jivotnih, inducirovannaya biomaterialom Alloplant [Regeneration of skeletal muscle tissue of the experimental animals induced Alloplant biomaterial]. *International Journal of Experimental Education* 3, 68–71 (in Russian).

Lujnikov, E.A., Goldfarb, J.S., Musselnus, S.G., 2000. *Detoksikacionnaya terapiya* [Detoxification therapy]. Medicina, Moscow (in Russian).

Lujnikov, E.A., Dagaev, V.N., 1988. *Kriticheskie rasstroystva gomeostaza pri ostruh otravleniyah* [Critical disorder homeostasis in acute poisoning]. *NII Skoroy Pomoshi* 74, 5–14 (in Russian).

Menshikova, E.B., Lankin, V.Z., Zenkov, N.K., 2006. *Okislitelnyy stress. Prooksidantu i antioksidantu* [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants]. Slovo, Moscow (in Russian).

Meerson, F.Z., 1981. *Adaptaciya, stress i profilaktika* [Adaptation, stress and prevention]. Nauka, Moscow (in Russian).

Pereslegina, I.A., 1989. *Aktivnost antioksidantnuh fermentov sluni zdorovuh detey* [The activity of antioxidant enzymes saliva of healthy children]. *Laboratornoe Delo* 11, 20–23 (in Russian).

Repin, V.S., 1996. *Medicinskaya kletchnaya biologiya: Novue fundamentalnye i prikladnye issledovaniya* [Medical cell biology: New fundamental and applied research]. *Transplantaciya Fetalnih Tkaney i Kletok Cheloveka* 1, 19–27 (in Russian).

Rodionov, S.J., Plyaskin, K.P., Pak, N.A., Masucheva, V.I., 1996. *Opyt primeneniya biologicheskii aktivnyh soedineniy iz fetalnuh tkaney cheloveka v lechenii onkologicheskikh zabolevaniy* [Experience in the use of biologically active compounds from human fetal tissues in the treatment of cancer]. *Transplantaciya Fetalnuh Tkaney i Kletok Cheloveka* 1, 90–92 (in Russian).

Ruggenti, P., Remuzzi, G., 2000. Nephropathy of type I and type II diabetes: Diverse pathophysiology, same treatment [Nefropatiya tipa I i diabeta II tipa: Razlichnaya patofiziologiya, takoy je rejum]. *Nephrol. Dial. Transpl.* 15, 1900–1902.

Wendell, P.Z., 1968. Distribution of glutathione reductase and detection of glutathione-cystine transhydrogenase in rat tissues. *Biochim. Biophys. Acta* 159, 179–181.

Надійшла до редколегії 11.02.2015