

УТВОРЕННЯ ПУЛУ ЛАБІЛЬНОГО ЗАЛІЗА В КРОВІ ЗА РАБДОМІОЛІЗУ В ЩУРІВ

С. Г. ШАНДРЕНКО

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: shangr-s@yandex.ru*

На експериментальній моделі гліцериніндукованого рабдоміолізу в щурів досліджено утворення у плазмі крові пулу негемового лабільного тривалентного заліза, що не є включеним до трансферину та здатне до хімічної взаємодії. Вже на 1-шу добу після внутрішньом'язового введення тваринам 50%-го розчину гліцеролу в дозі 10 мл/кг реєструється більш ніж 10-кратне збільшення вмісту вільного гемму в плазмі крові та 6-кратне підвищення гемоксигеназної активності в печінці. За допомогою методу ЕПР доведено утворення в плазмі крові щурів пулу лабільного тривалентного заліза, яке було відсутнє у зразках інтактної групи. Концентрацію лабільного заліза визначали модифікованим спектрофотометричним методом із використанням ферозину. У період з 1-ї по 6-ту добу досліджу цей показник становив більш ніж 2 мг/л, що істотно перевищувало вміст заліза у трансферині. Утворення пулу неекранованого протеїнами заліза може бути одним із факторів розвитку оксидативного стресу за рабдоміолізу.

Ключові слова: залізо, трансферин, рабдоміоліз.

Рабдоміоліз — патологічний стан, спричинений пошкодженням м'язів, який характеризується вивільненням вмісту м'язових клітин (електроліти, міоглобін та інші саркоплазматичні протеїни) у кров'яне русло. Міоглобін крові фільтрується клубочками нирок і з'являється в сечі (міоглобінурія), що супроводжується порушенням кровопостачання ниркової кори і зменшенням клубочкової фільтрації. Розвиваються структурні зміни в нирках, головним чином у каналцях. Наслідком цього є гостра ниркова недостатність, яка виникає приблизно за 24–48 год після початкового пошкодження м'язів, незалежно від виду фактора, який спричинив патологічний стан та є домінуючим проявом цієї патології [1].

Відомо, що індукція гемоксидази є одним із основних механізмів деградації гемопротеїнів, який перешкоджає розвитку тканинних ушкоджень під час рабдоміолізу в щурів [2, 3] та у разі ін'єкції гемоглобіну мишам [4]. У процесі інтенсивного вивільнення гемму з цих протеїнів можливе утворення вільного заліза.

Існує гіпотеза, що залізо, яке вивільнюється у процесі деградації міоглобіну в тканинах різних органів, через участь у реакціях Фентона є одним із чинників генерації активних окисних радикалів. Вагомим доказом цієї гіпотези є те, що дефероксамін — хелатор

вільного заліза, зменшує ушкодження нирок під час рабдоміолізу в щурів [5] та запобігає цитотоксичній дії Mb [6, 7].

Припускають, що цитохром P-450 у нирках може бути ще одним джерелом вільного заліза [8, 9]. Таке припущення ґрунтується на даних, що вміст цитохрому P-450 у нирках зменшується та специфічний інгібітор P-450 знижує ступінь ушкодження тканин за рабдоміолізу в щурів [8]. Також існують численні дані про участь P-450 як джерела вільного заліза у розвитку хронічних ниркових захворювань, наприклад ідіопатичного нефротичного синдрому [10–12].

Вищенаведені гіпотези про утворення пулу вільного заліза ґрунтуються на непрямих методах підтвердження. Експериментальне визначення цього можливого фонду заліза й досі не проведено. Тому пряма оцінка концентрації вільного (лабільного) заліза в біологічних зразках є актуальним завданням. Найбільш відповідним об'єктом дослідження є плазма крові, в якій майже 95% від загального фонду заліза є тривалентним та знаходиться у залізотранспортному протеїні — трансферині. У такому зв'язаному стані Fe⁺³ має характерний сигнал електронного парамагнітного резонансу (ЕПР). Додаткова присутність лабільного Fe⁺³ змінює форму сигналу, що робить можливим його ідентифікацію та визначення.

Для експериментального моделювання рабдоміолізу на тваринах застосовується

гліцерол [13, 14]. Водний розчин гліцеролу, введений у стегнові м'язи, зумовлює їх пошкодження та вивільнення внутрішньом'язової рідини в кров'яне русло.

Мета роботи полягала в дослідженні змін в обміні заліза у плазмі крові на експериментальній моделі гліцероліндукованого рабдоміолізу в щурів.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Wistar з масою тіла 180–220 г, раціон харчування яких складався із концентрованого гранульованого комбікорму. Для дослідження сформували 5 груп по 6 щурів у кожній: група 1 – контроль (інтактні тварини); групи 2–5 – тварини, яким в обидва стегнові м'язи одноразово вводили 50%-й водний розчин гліцеролу в дозі 10 мл/кг маси тіла. Щурів виводили з експерименту декапітацією під ефірним наркозом через одну добу (група 2), три доби (група 3), шість діб (група 4), 10 діб (група 5) після введення гліцеролу.

У тварин відбирали зразки крові та тканину печінки.

Гемоксигеназну активність визначали в тканині печінки за кількістю утвореного білірубину [15].

У зразках плазми крові визначали такі показники: вміст гему – піридингемохромним методом, активність креатинкінази – за допомогою набору реактивів фірми Audit Diagnostics (Ірландія), а білірубін, креатинін, сечову кислоту, загальне негемове залізо та залізовв'язувальну здатність – вітчизняними реактивами (Філісіт-Діагностика, Україна).

Лабільне залізо плазми крові визначали спектрофотометричним методом із власною модифікацією з використанням набору (Філісіт-Діагностика). У наборі реактивів замінили гліцин/HCl (0,2 М) на фосфатний буфер рН 7,4 (0,1 М). Обґрунтування розробленого методу наведено в розділі «Результати та обговорення» і перевірено за допомогою методу ЕПР [16]. Концентрацію трансферинового заліза в плазмі крові розраховували як різницю між концентраціями загального та лабільного заліза. Процент зв'язування заліза трансферинном розраховували як процентне відношення вмісту трансферинового заліза до показника залізовв'язувальної здатності.

Спектр ЕПР реєстрували на радіоспектрометрі «Varian E-109» (США) при температурі рідкого азоту. Оптичні показники розчинів визначали на спектрофотометрі «μQuant» (США).

Статистичну обробку результатів проводили в програмі Excel 2007 та Statistica 4.5. Відповідність експериментальних даних нормальному розподілу перевіряли тестом Shapiro-Wilk із рівнем значимості 0,05. Для оцінки вірогідності змін застосовували параметричний *t*-критерій або непараметричний *U*-критерій Манна–Уїтні. Експериментальні результати, що є параметричними, представлені в таблиці як середнє арифметичне та стандартне відхилення у виборці. Результати, що є непараметричними, представлені графічно як медіана, квартилі та мінімальне – максимальне значення.

Розраховано коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона для параметричних даних або рангової кореляції Спірмена для непараметричних даних. Для цього всі дані одного показника в контрольній та дослідних групах було об'єднано в одну групу. Аналогічним чином було об'єднано дані іншого показника, відповідно до конкретної тварини. Між сформованими групами в програмі Statistica розраховано коефіцієнт із вірогідністю $P < 0,05$.

Результати та обговорення

Характеристика моделі рабдоміолізу. Значення біохімічних показників, що характеризують ступінь розвитку рабдоміолізу, наведено в таблиці та на рис. 1. Вже на першу добу після введення щурам гліцеролу в зразках плазми крові реєструється значне підвищення (у 10 разів) загального вмісту гему, що є результатом вивільнення гемопротейнів, у першу чергу, міоглобіну, з ушкоджених клітин м'язів. У період з 3-ї по 10-ту добу цей показник поступово зменшується, однак залишається на підвищеному рівні відносно контрольної групи. Так, на 10-ту добу він у 3 рази перевищував рівень у контролі. Розподіл цього показника в контрольній групі не відповідає нормальному, тому для статистичної обробки ми використовували параметричний метод.

Типовим для розвитку рабдоміолізу є стрімке зростання креатинкіназної активності. На першу добу ця активність у 10 разів вище ніж у контролі та в подальшому поступово зменшується, як і у разі із вмістом загального гему. Між цими двома показниками коефіцієнт кореляції Спірмена є більшим за 0,9. Обидва показники характеризують процес руйнування міоцитів та вивільнення внутрішньоклітинних компонентів у кров'яне русло.

Одним із механізмів захисту організму від токсичної дії вільного гему є його утилізація в гемоксигеназній реакції. На сьогодні відомі дві

Біохімічні показники плазми крові та печінки щурів за рабдоміолізу ($n = 6$)

Показники	Тварини				
	група 1 – контроль	група 2 – 1 доба	група 3 – 3 доби	група 4 – 6 діб	група 5 – 10 діб
<i>Плазма крові</i>					
Креатинін, мкМ	62 ± 9	95 ± 9*	79 ± 10	130 ± 18*	243 ± 27*
Сечова к-та, мМ	0,11 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,22 ± 0,05*	0,28 ± 0,07*	0,39 ± 0,11*
Сечовина, мМ	2,4 ± 0,3	4,0 ± 0,5*	6,5 ± 1,0*	8,7 ± 1,6*	8,5 ± 1,7*
Білірубін, мкМ	4,6 ± 0,6	31 ± 4*	34 ± 6*	20 ± 4*	18 ± 4*
Загальне залізо, мг/л	1,2 ± 0,2	3,1 ± 0,7*	3,5 ± 0,7*	3,3 ± 0,7*	2,4 ± 0,5*
Трансферинове залізо, мг/л	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,2*	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,4
Лабільне залізо, мг/л	н.в.	2,1 ± 0,6	2,6 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,9 ± 0,4
Залізов'язувальна здатність, мг/л	4,4 ± 0,9	4,8 ± 0,9	5,0 ± 0,9	4,8 ± 1,0	5,8 ± 0,9*
Зв'язування заліза, %	27 ± 3	21 ± 4	18 ± 3*	25 ± 4	26 ± 5
<i>Печінка</i>					
Гемоксигеназна активність, нмоль білірубіну/хв/мг протеїну	8,1 ± 2,0	47 ± 7*	51 ± 8*	38 ± 5*	22 ± 7*

* Вірогідні зміни відносно групи 1 – контроль ($P(t) < 0,05$).

ізоформи гемоксигенази: індукцибельна (ГО-1) та конститутивна (ГО-2). Перша розглядається як стресовий протеїн, синтез якого індукується у відповідь на різні стресорні фактори та забезпечує захист клітин від ушкоджуючої дії

вільного гему. Важливість індукції ГО-1 під час гліцеролстимульованого рабдоміолізу вже було показано [4]. Так, у нокаутних за геном цього ізоензиму тварин на експериментальній моделі рабдоміолізу розвиваються симптоми ниркової

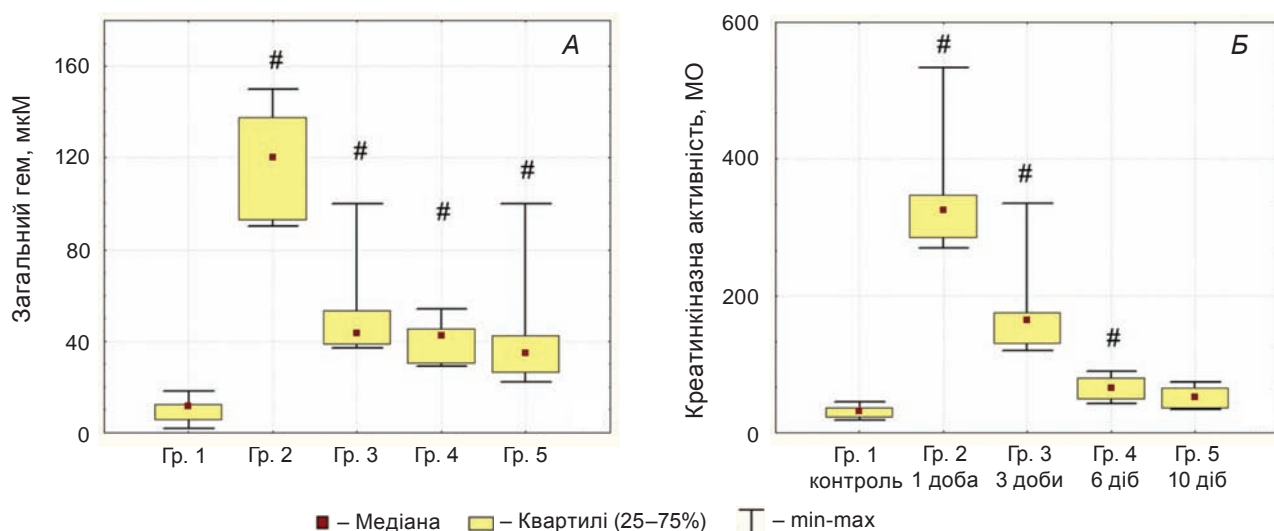


Рис. 1. Показники плазми крові: А – концентрація гему, Б – креатинкіназна активність. # Вірогідні зміни відносно контрольної групи ($P(u) < 0,05$; $n = 6$)

недостатності з 100%-ною летальністю. У нашому досліді на 1–3-тю добу після введення гліцеролу рівень ГО-активності в печінці у 5–6 разів вищий за контрольні значення, що свідчить про індукцію синтезу цього ензиму. Внаслідок функціонування ГО гемова група трансформується в білірубін, спричиняючи стрімке зростання вмісту останнього в крові. На 1-шу та 3-тю добу експерименту рівень білірубину в плазмі крові дослідних тварин у 7 разів вищий ніж у контролі. Хоча цей показник поступово зменшується, на 10-ту добу він залишається у 4 рази вищим за контроль.

Динаміка вмісту в плазмі крові таких метаболітів, як креатинін, сечовина та сечова кислота характеризує другу «хвилю» розвитку патологічного стану, пов'язаного з погіршенням екскреторної функції нирок.

Зміни у формах заліза в плазмі крові. Проведено детальний аналіз параметрів, що характеризують вміст різних форм заліза в крові. У плазму крові залізо надходить із шлунково-кишкового тракту у відновленому стані та утворює нестійкі залізо-сірчані комплекси з альбуміном. Церулоплазмін (ЦП) окислює це залізо та сприяє його зв'язуванню у трансферині (ТР): $\text{Fe}^{2+} + \text{ЦП} \rightarrow \text{ЦП-Fe}^{2+} \rightarrow \text{ЦП-Fe}^{3+}$ -ТР $\rightarrow \text{Fe}^{3+}$ -ТР, де воно екранується від хімічної взаємодії. Важливо, що до ТР можливе включення тільки початково двовалентного заліза та тільки за безпосередньою участю ЦП. Самостійне включення як Fe^{2+} , так і Fe^{3+} до ТР при фізіологічних умовах неможливе [17, 18]. Якщо внаслідок низки патологічних процесів, наприклад за рабдоміолізу, дії різноманітних окислювачів, у плазмі крові з'являється лабільне (не включене до трансферину) тривалентне залізо, воно випадає з фізіологічної схеми обміну заліза, тому здатне накопичуватися у крові та посилювати окисні процеси.

На користь гіпотези про утворення пулу лабільного редоксактивного тривалентного заліза в плазмі крові свідчить результат ЕПР-спектроскопічного дослідження. Окислене залізо (Fe^{3+}), на відміну від відновленого заліза (Fe^{2+}), має парамагнітні властивості, тому його сигнал реєструється в спектрі ЕПР. Залежно від мікрооточення заліза сигнал ЕПР має різні параметри. Так, залізо у складі метгемоглобіну дає сигнал із $g = 6,0$; нітрозильного комплексу гемоглобіну – $g = 2,3$; гему цитохрому *P*-450 – $g = 2,52$ та $2,24$; мітохондріальних залізо-сірчанних комплексів – $g = 1,94$. Тривалентне залізо, що включене до ТР має характерний анізотропний синглетний сигнал $g = 4,3$ із

триплетною тонкою структурою (рис. 2, *а*, «класичний» сигнал). На моделі рабдоміолізу, як і у разі гемолітичних процесів, наприклад за інтоксикації щурів гідроксиламіном [19] або гіперпродукції оксиду азоту [16], у зразках плазми крові реєструється сигнал із $g = 4,3$, форма якого відмінна від форми відповідного сигналу в контрольній групі (рис. 2, *в*, «рабдоміолізний» сигнал). Такі зміни, можливо, пов'язані із формуванням нового пулу тривалентного заліза, яке не включено до трансферину. Щоб підтвердити це припущення отримано спектр ЕПР модельного розчину Fe^{3+} (20 мкМ FeCl_3) на 4% БСА (рН 7,4; 0,2 М фосфатний буфер), сигнал із $g = 4,3$ представлено на рис. 2, *б*. Цей сигнал не має вираженого триплетного розщеплення. У суперпозиції останнього із «класичним» сигналом маємо зміну форми, що є аналогічною з «рабдоміолізним» сигналом у дослідній групі. Для остаточної перевірки використано комплексон заліза – діетилдитіокарбамат натрію (ДТК). Попередні досліді показали, що ДТК по відношенню до лабільного Fe^{3+} виступає відновником, утворюється залізо-сірчанний комплекс, в якому $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$; тому у разі додавання ДТК до модельного розчину тривалентного заліза на альбуміні сигнал $g = 4,3$ зникає. ДТК не взаємодіє із Fe^{3+} , що включено до ТР. Залізотransпортний протеїн захищає включене залізо від хімічної взаємодії. Під час додавання розчину ДТК до плазми крові інтактних тварин сигнал із $g = 4,3$ не змінюється. У разі використання зразків із дослідної групи внаслідок додавання розчину ДТК відбувається нормалізація форми сигналу, через що він стає аналогічним «класичному». Такі зміни у формі сигналу із $g = 4,3$ доводять наявність у зразках плазми крові «рабдоміолізних» тварин лабільного негемового Fe^{3+} , який не включений до ТР та доступний хімічній взаємодії. Вимірювання зміни інтенсивності цього сигналу та параметра, що характеризує форму сигналу, за додавання до дослідного зразка розчину ДТК, дозволяє визначити вміст лабільного Fe^{3+} [16]. Для цього вводиться параметр зсуву сигналу $[(\text{AC}-\text{BC})/\text{BC}]$, величина якого залежить від співвідношення між лабільним та трансферинним Fe^{3+} (рис. 2, *в*). Різниця між цим показником до та після додавання розчину ДТК до зразка плазми буде пропорційна кількості лабільного Fe^{3+} у зразку. Для калібрування методу використано розчин 50 мкМ FeCl_3 на 4%-му БСА (рН 7,4; 0,2 М фосфатний буфер), що в різних пропорціях був доданий до зразка

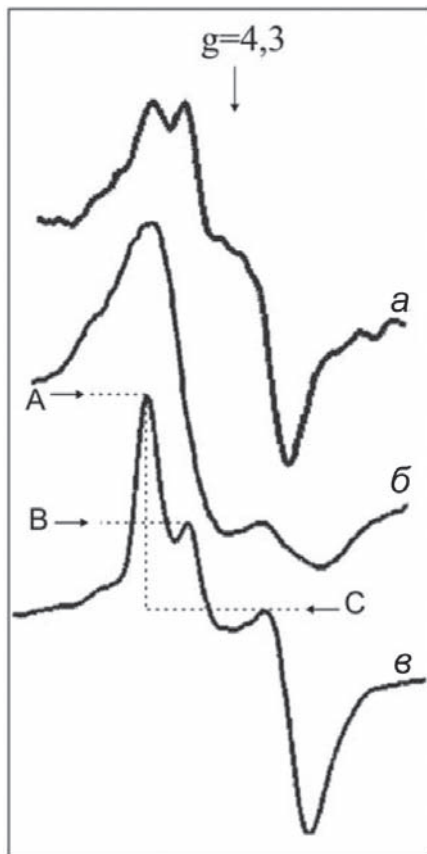


Рис. 2. Сигнали ЕПР тривалентного заліза із $g = 4,3$ у плазмі крові: а – інтактних щурів, класичний сигнал заліза у трансферині; б – модельного розчину Fe^{+3} (20 мкМ $FeCl_3$) на 4%-му БСА (рН 7,4; 0,2 М фосфатний буфер); в – щурів із гліцероліндукованим рабдоміолізом, «рабдоміолізний» сигнал зі зміненою формою

плазми крові інтактного щура. Чутливість методу становила 0,05 мг/л Fe^{+3} .

Для оцінки концентрації лабільного заліза у зразках плазми крові та загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові (REF № НР012.01) застосовували модифікований спектрофотометричний метод із використанням набору реактивів фірми Філісіт-Діагностика. Це дозволило порівняти показники обміну заліза (загальне залізо, залізов'язувальна здатність плазми крові) з концентрацією його лабільної форми. Принцип спектрофотометричного методу: натрієва сіль 3-(2-піридил)-5,6-біс(4-сульфобеніл)-1,2,4-триазину (ферозин) дає з Fe^{+2} комплекс фіолетового кольору (максимум оптичного поглинання на $\lambda = 562$ нм). У кислому середовищі гліцин/НСІ буфера залізо вивільняється з залізов'язуючих протеїнів (трансферину) та відновлюється завдяки дії гуанідину та

гідроксиламіну. За фізіологічного рН трансферин захищає включене в нього залізо від хімічної взаємодії. Проведення реакції при рН 7,4 (із заміною в наборі буфера гліцин/НСІ на фосфатний) доступним до хімічної взаємодії є лабільне залізо, що складається з Fe^{+2} , яке надходить у кров із шлунково-кишкового тракту і в подальшому включається до трансферину, та Fe^{+3} , яке може з'являтися в процесі катаболізму металопротеїнів та «випадає» із фізіологічної схеми обміну. Перша форма лабільного заліза (Fe^{+2}) складає приблизно 5% від загального заліза плазми крові та не дає істотного забарвлення. Тому у разі реєстрації значної кількості фіолетового продукту реакції при рН 7,4 основний внесок робить саме лабільне Fe^{+3} , яке може утворюватися під час розпаду металопротеїнів та накопичуватися у плазмі крові. Для калібрування спектрофотометричного методу було використано розчин $FeCl_3$ на 4%-му БСА (рН 7,4, 0,2 М фосфатний буфер). У модельному досліді за додавання розчину $FeCl_3$ на 4%-му БСА до зразка плазми крові інтактного щура провели визначення концентрації лабільного заліза двома методами: ЕПР та спектроскопічним. Одержані результати вказують на відповідність цих двох методів та їхню специфічність до лабільного заліза.

На моделі рабдоміолізу в тканинах різних органів під час утилізації вільного гему ензимами з ГО-активністю залізо, що вивільняється із гему передається на залізов'язуючі протеїни. Однак за значної інтенсивності цього процесу можливий «витік» лабільного заліза та формування його пулу в крові. Результати спектрофотометричного визначення концентрації лабільного заліза в зразках плазми крові тварин наведено в таблиці. У контрольній групі така форма заліза не визначається. У зразках дослідних тварин вже на 1-шу добу після введення щурам гліцеролу кількість лабільного заліза майже у два рази перевищує вміст заліза у ТР контрольних тварин. Високий рівень лабільного заліза зберігається до 6 діб, поповнюючись продуктами дії ГО, та каталізуючи окисні процеси в організмі. Максимальні зміни в параметрах обміну заліза спостерігаються на 3-тю добу експерименту. Порівняно з контролем загальна концентрація заліза плазми крові, за виключенням гемового заліза, що не визначається за допомогою ферозину, на цей період зростає майже втричі. Але це підвищення спричинено формуванням пулу саме лабільного заліза, концентрація якого також майже втричі перевищує концентрацію

заліза у ТР. Останній зменшується на 25%, хоча рівень апотрансферину (залізов'язувальна здатність) залишається незмінним, що призводить до зменшення проценту заповнення ТР залізом у 1,3 раза. Коефіцієнт кореляції між концентрацією лабільного заліза у плазмі крові та ГО-активністю в печінці становить 0,98 (при $P < 0,05$). Такий сильний зв'язок між двома показниками свідчить, що саме процес катаболізму вільного гему дії ГО є джерелом утворення пулу лабільного заліза в крові.

Таким чином, аналіз одержаних результатів доводить, що за розвитку гліцеролстимульованого рабдомиолізу в щурів відбувається утворення в плазмі крові нового пулу негемового тривалентного заліза, яке не включено до трансферину та здатне до хімічної взаємодії. Накопичення неекранованого редоксактивного заліза може бути одним із чинників розвитку оксидативного стресу під час рабдомиолізу. Ці зміни в обміні заліза необхідно враховувати для розробки схем лікування хворих з відповідним патологічним станом.

ОБРАЗОВАНИЕ ПУЛА ЛАБИЛЬНОГО ЖЕЛЕЗА В КРОВИ ПРИ РАБДОМИОЛИЗЕ У КРЫС

С. Г. Шандренко

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: shangr-s@yandex.ru

На експериментальній моделі гліцероліндуцированого рабдомиоліза у крыс исследовано образование в плазме крови пула негемового лабільного тривалентного заліза, которое не включено в трансферин и потому сохраняет химическую активность. Уже в 1-й день после внутримышечного введения 50%-го раствора глицерола в дозе 10 мл/кг регистрируется более, чем 10-кратное увеличение содержания свободного гема в плазме крови и 6-кратное повышение гемоксигеназной активности в печени. Методом ЭПР доказано образование в плазме крови подопытных животных пула лабільного тривалентного заліза, которое отсутствует в образцах крови интактной группы. Концентрацию лабільного заліза определяли модифицированным спектрофотометрическим методом с феррозином. В период с 1-го по 6-й день эксперимента концентрация этой формы заліза была больше чем 2 мг/л, что существенно превышает концентрацию заліза, включенного в трансферин. образо-

вание пула неэкранированного протеином заліза может быть одним из факторов развития оксидативного стресса при рабдомиолізе.

Ключевые слова: залізо, трансферин, рабдомиоліз.

LABILE IRON POOL FORMATION IN RAT'S BLOOD UNDER RHABDOMYOLYSIS

S. G. Shandrenko

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: shangr-s@yandex.ru

Summary

The labile nonheme iron pool formation in blood under glycerol induced rhabdomyolysis in rats has been investigated. This iron is not included in transferrin, thereby it is redox-active. Rhabdomyolysis was caused by intramuscular injection of 50% glycerol in a dose of 10 ml/kg. In the first day it has been registered that the blood plasma free heme content increased 10 times and the liver heme-oxygenase activity increased 6 times. Plasma redox-active iron pool formation has been registered by EPR method. Such iron was absent in the control group. This iron pool content in the interval from the 1st to the 6th day was more than 2 mg/l and significantly higher than the transferrin iron level. The plasma iron pool unshielded by transferrin may be one of oxidative stress causes.

Key words: iron, transferrin, rhabdomyolysis.

1. Sauret J. M., Marinides G., Wang G. K. // *Am. Fam. Physician.* — 2002. — **65**, N 5. — P. 907–912.
2. Nath K. A. // *Kidney Int.* — 2006. — **70**. — P. 432–443.
3. Boutaud O., Jackson Roberts L. // *Free Radic. Med.* — 2011. — **51**. — P. 1062–1067.
4. Nath K. A., Haggard J. J., Croatt A. J. et al. // *Am. J. Pathol.* — 2000. — **156**. — P. 1527–1535.
5. Paller M. S. // *Am. J. Physiol.* — 1988. — **255**. — P. 539–544.
6. Zager R. A. // *J. Clin. Invest.* — 1992. — **90**. — P. 711–719.
7. Zager R. A., Burkhardt K. // *Kidney Int.* — 1997. — **51**. — P. 728–738.
8. Baliga R., Zhang Z., Baliga M., Shah S. V. // *Ibid.* — 1996. — **49**. — P. 362–369.
9. Baliga R., Zhang Z., Shah S. V. // *Ibid.* — **50**. — P. 1118–1124.
10. Ueda N., Baliga R., Shah S. V. // *Ibid.* — **49**. — P. 370–373.

11. Liu H., Bigler S. A., Henegar J. R., Baliga R. // *Ibid.* – 2002. – **62**. – P. 868–876.
12. Liu H., Shah S. V., Baliga R. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2001. – **280**. – P. 88–94.
13. Plotnikov E. V., Chupyrkina A. A., Pevzner I. B. *et al.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – **1792**. – P. 796–803.
14. Филімоненко В. П., Никитенко І. В., Калиман П. А. // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – **81**, № 1. – С. 114–121.
15. Sardana M.K., Sassa S., Kappas A. // *Biochem. Pharmacol.* – 1985. – **34**(16). – P. 2937–2944.
16. Шандренко С. Г., Кишко Т. О., Чумаченко І. М., Дмитренко М. П. // *Укр. біохім. журн.* – 2011. – **83**, № 2. – С. 93–100.
17. Arredondo M., Nucezb M. T. // *Mol. Aspects Med.* – 2005. – **26**, Is.4–5. – P. 313–327.
18. Aisen P., Enns C., Wessling-Resnick M. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2001. – **33**. – P. 940–959.
19. Проданчук Г. Н., Шандренко С. Г., Кишко Т. О., Дмитренко М. П. // *Соврем. пробл. токсикол.* – 2006. – № 1. – С. 37–46.

Отримано 29.05.2012