

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ З ЧЕРВОНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ L-АРГІНІН/NO У КРОВІ ЩУРІВ ЗА МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ

М. В. САБАДАШКА¹, А. Р. ГНАТУШ¹, Л. О. ДАЦЮК¹, У. В. СТАРАНКО¹,
А. М. ФЕДОРОВИЧ¹, В. Г. ГЕРЖИКОВА², А. М. ЗОТОВ²,
Є. А. СЛАСТЬЯ², Н. О. СИБІРНА¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна;
e-mail: sybirna_natalia@yahoo.com;

²Національний інститут винограду і вина «Магарач», АР Крим, Україна;
e-mail: magarach@rambler.ru

Досліджено сумарну активність NO-синтази та вміст стабільних продуктів метаболізму оксиду азоту в периферичній крові щурів за впливу малих доз іонізуючого випромінювання на фоні введення препарату природного поліфенольного комплексу з виноградного вина. Виявлено здатність поліфенольних сполук коригувати радіоіндуковані зміни в системі L-аргінін/NO. Показано, що дія малих доз рентгенівського випромінювання призводить до підвищення активності NO-синтази в периферичній крові щурів, однак у разі споживання природного поліфенольного комплексу з виноградного вина цей показник знижується до рівня контрольних значень. Підвищення активності NO-синтази за впливу радіації зумовлює збільшення вмісту NO, що відображується в накопиченні нітрит- та нітрат-аніонів у периферичній крові щурів. За введення поліфенолів сумарний вміст стабільних метаболітів оксиду азоту знижується на ранніх етапах експерименту, а на третю добу після опромінення цей показник є децю вищим порівняно із показниками контрольної групи тварин. Таким чином, експериментально доведено здатність природного поліфенольного комплексу послаблювати нітративний стрес, спричинений дією іонізуючого випромінювання.

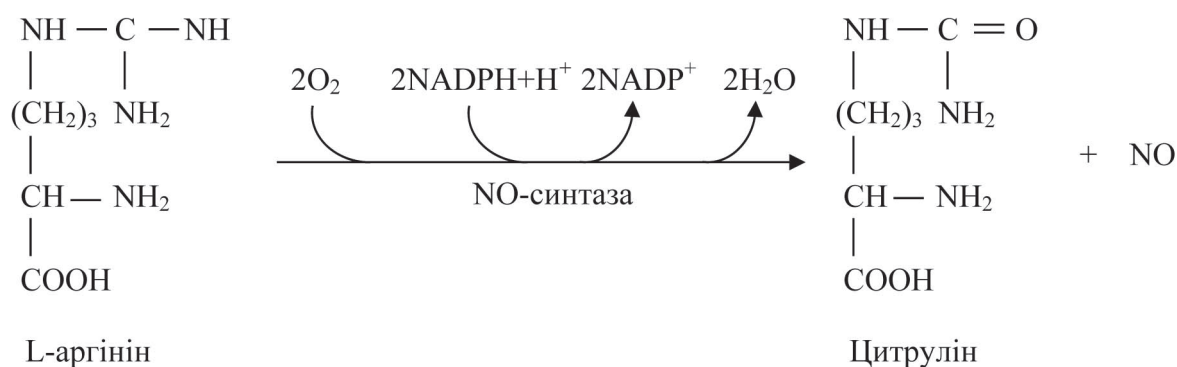
Ключові слова: рентгенівське випромінювання, поліфенольні сполуки виноградного вина, активність NO-синтази, нітрити, нітрати.

Дослідженням впливу малих доз іонізуючого випромінювання на організм тварин і людини сьогодні приділяють все більшу увагу. Такі дослідження потрібні для обґрунтування біохімічних механізмів проявлення негативних наслідків радіаційної дії малих величин доз, які раніше вважалися безпечними. За радіаційного ураження в клітинах організму порушуються окисно-відновні процеси, що спричинює надпродукцію активних форм кисню (АФК) та оксиду нітрогену (АФН). [1–3]. Зростання утворення АФК та АФН призводить до їх нерегульованої взаємодії. Внаслідок таких реакцій продукуються потужніші оксиданти, зокрема пероксинітрит (ONOO⁻), який модифікує молекули (протеїнів, ліпідів і ДНК) шляхом їх нітрування і S-нітрузилування, і, таким чином,

є одним із ключових елементів у формуванні ефектів радіаційного ураження [4–7].

Оксид азоту (NO) – молекула, яка є регулятором внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації в багатьох фізіологічних процесах, у таких як вазодилатація кровоносних судин, імунцитотоксичність до патогенів і пухлин та регуляція активності клітинного дихання. Ендогенний NO утворюється гемовмісним металоензимом синтазою оксиду азоту (NO-синтаза, NOS; L-аргінін, NADPH: кисень оксидоредуктаза; 1.14.13.39). NOS каталізує реакцію окислення L-аргініну до цитруліну та оксиду азоту за участю NADPH [8].

Виділяють три ізоформи цього ензиму: нейрональна NOS (nNOS, або NOSI), індуцибельна NOS (iNOS, або NOSII) та ендотеліальна NOS (eNOS, або NOSIII) [4].



Реакція окислення L-аргініну до цитруліну

Біоактивність NO лімітується його швидким окисленням до нітрит- (NO_2^-) і нітрат- (NO_3^-) аніонів. За анаеробних умов нітрати відновлюються до нітритів за дії ензимів з нітратредуктазною активністю. Нітрити можуть перетворюватися до NO різними ензиматичними і неензиматичними шляхами (диспропорціонування, відновлення за дії нітритредуктаз), більшість з яких активуються в умовах гіпоксії [9].

Роль NO та АФН у відповіді клітини на дію радіації є недостатньо з'ясованою. Деякі автори повідомляють про зростання активності NOS після радіаційного впливу. Такий ефект відмічено в тканинах печінки, легень, нирок, кишечника, в серці, головному та кістковому мозку [10]. Радіоіндуковане підвищення активності NOS опосередковане активацією індукцибельної ізоформи цього ензиму, яка продукує значну кількість NO (мкмоль/мл плазми крові) [2]. Показано, що відповідно до зростання активності NOS вміст метаболітів NO зростає в пострадіаційний період прямо пропорційно зі зростанням дози радіації [11]. Саме тому надмірна продукція NO_2^- та NO_3^- вважається індикатором вільнорадикального ушкодження клітини, в основному, через активацію процесів пероксидації ліпідів мембран клітини [2].

Однак важливим є не лише з'ясувати механізми ушкоджуючої дії іонізуючого випромінювання, але й знайти ефективні засоби захисту організму від такої дії. Перспективними препаратами вважаються поліфенольні сполуки рослинного походження, в яких побічна токсична дія на організм відсутня. Із літератури відомо, що природний поліфенольний ком-

плекс винограду, зокрема виноградного вина, виявляє антиоксидантні та детоксикаційні властивості [12]. Особливість хімічної будови поліфенольних сполук обумовлює їхню здатність нейтралізувати вільні радикали і продукти ліпопероксидації біомембран, чим вони запобігають продовженню патологічних ланцюгових реакцій [6, 13]. Найбільшу кількість поліфенолів знайдено в шкірці та насінні ягоди винограду. Катехіни та таніни з'ягід зберігаються в процесі переробки, хоча їх кількість у виноградному вині менша [13–15].

Метою нашої роботи було дослідити вплив препарату природного поліфенольного комплексу виноградного вина (ППКВ) на активність NO-синтази і вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в периферичній крові білих щурів за опромінення малими дозами іонізуючої радіації.

Матеріали і методи

У дослідях використовували 56 білих безпородних щурів-самок з масою тіла 180–200 г. Всі процедури з піддослідними тваринами проводили згідно із «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими I Національним конгресом по біоетиці (Київ, Україна, 2001) і з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, Франція, 1985). Тварини перебували в стаціонарних умовах віварію із забезпеченням вільного доступу до їжі та води, яка містила препарат ППКВ. Масова концентрація поліфенольних сполук у досліджуваному препараті становила 59 180 мг/л, його основними компонентами були кафтарова, каутаро-

ва та галова кислоти, кверцетин та катехіни. Піддослідних щурів було поділено на чотири групи: перша – контрольні тварини (далі – К); друга – тварини, які споживали з питною водою препарат ППКВ (далі – К+П). Препарат отримували шляхом упарювання червоного виноградного вина «Каберне-Совіньйон» на роторному випарювачі Laborota 4001 при температурі 40 °С, тиску 0,8–0,9 кгс/см². Препарат вводили з питною водою з розрахунку щодобової дози препарату в перерахунку на концентрацію поліфенольних сполук 12,5 мг на 1 кг маси тіла, що відповідає теоретичній середній кількості поліфенолів, яка містилася у 300 мл червоного вина (добова норма для людини масою тіла 70 кг) [16]. Вино «Каберне-Совіньйон» було надане Національним інститутом винограду і вина «Магарач» (Крим); третя – щурі, яких піддавали загальному одноразовому опроміненню в дозі 30 сГр на установці РУМ-17 з такими параметрами: шкірно-фокусна відстань – 95 см, напруга – 130 кВ, сила струму – 10 мА, фільтри Cu – 0,5 мм та Al – 1,0 мм, потужність дози – 8,3 мГр·с⁻¹, дозу опромінення контролювали клінічним дозиметром типу 27012 (Otto Shon, Німеччина) (далі – О); четверта – тварини, які за 10 днів до початку і впродовж експерименту після опромінення споживали з питною водою препарат ППКВ (далі – О+П). Показники визначали на 24-ту, 48-му та 72-гу годину після дії радіації. Забір крові проводили після декапітації щурів із застосуванням ефірного наркозу. Як антикоагулянт використовували гепарин.

У периферичній крові спектрофотометрично визначали вміст нітрит-аніона (NO₂⁻) [17] та нітрат-аніона (NO₃⁻) [18] з використанням реактиву Гріса. Активність NO-синтази – після додавання до 20 мкл крові 40 мкл буфера лізису такого складу: 0,05 М трис-НСl (рН 7,4), 0,25 М сахароза, 0,001 М ЕДТА, до якого безпосередньо перед додаванням вносили інгібітори протеїнази (Sigma, США): 0,5 мкМ апротиніну (A1153), 0,5 мкМ пепстатину (P5318) та 10 мкМ PMSF (P7626). Інкубацію проводили протягом 30 хв при 4 °С, після чого центрифугували 30 хв при 14 000 об./хв. До відібраного супернатанту додавали 10 мМ HEPES-буфер, що містив 1 М MgCl₂, 1 М CaCl₂, 3 мМ L-аргінін та 250 мМ NADPH+H⁺. Після 30 хв інкубації зразків при 37 °С зупиняли реакцію додаванням етанолу в пропорції 1 : 2. Центрифугували 20 хв при 2500 об./хв для осадження протеїнів (20 °С). В епандорфівські

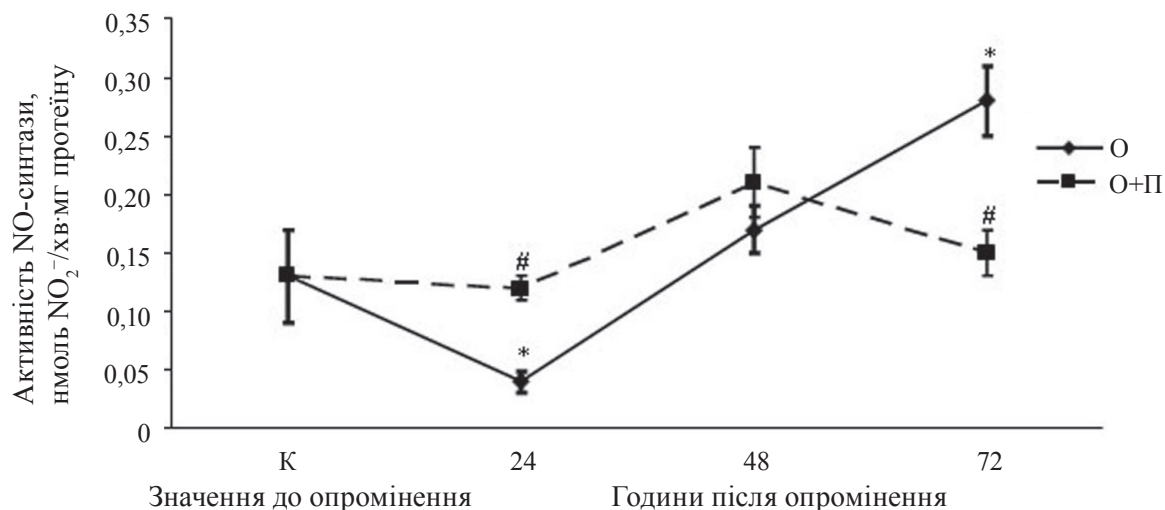
пробірки вносили по 100 мкл супернатанту та 100 мкл реактиву Гріса. Інкубували 30 хв при 37 °С, після чого переносили зразки у мікропланшети. Вимірювали світлопоглинання при $\lambda = 540$ нм на планшетному рідері (Epoch, Biotek, США). Сумарну активність ензиму визначали за різницею утворення нітритів з мінімальною кількістю кофакторів для наближення активності ензиму до вихідного рівня активності в досліджуваних зразках [19]. Вміст загального протеїну в пробах визначали за методом Лоурі [20].

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програму Origin Pro. Відмінність досліджуваних показників вважалася статистично вірогідною при $P < 0,05$.

Результати та обговорення

Оксид азоту є важливим біологічним месенджером, наявним у клітинах усіх ссавців, де залучений в низку внутрішньоклітинних та міжклітинних сигнальних шляхів. NO виконує різноманітні фізіологічні регуляторні функції в організмі, оскільки може підвищувати або знижувати функціональну активність адренергічних синапсів, і, відповідно, впливати на адренергічну іннервацію органів дихальної, сечостатевої, м'язової, судинної й інших систем організму. Відомо, що NO активує гуанілатциклазу – ензим, який каталізує синтез одного із вторинних месенджерів – cGMP. Цей посередник знижує рівень Ca²⁺ у клітині, що, в свою чергу, може спричинювати пригнічення активності кальційзалежних ізоформ NOS [1].

Нами встановлено, що на 24-ту годину після впливу малих доз іонізуючого випромінювання активність NOS знижується у 3,3 раза порівняно з контролем. У подальші терміни спостерігається поступове зростання цього показника і на третю добу він є вищим від контрольних значень у 2,2 раза (рис.). Аналогічну тенденцію спостерігали в зміні вмісту нітритів у периферичній крові щурів. На 24-ту годину після опромінення кількість цього метаболіту у 4 рази нижче порівняно з контролем. На 48-му годину після дії іонізуючої радіації досліджуваний показник зростає і на 72-гу годину він є вищим від контрольних значень у 1,2 раза (табл.). Отже, однакові тенденції зміни активності NOS та вмісту нітрит-аніона за дії малих доз іонізуючого випромінювання свідчать про те, що пул NO та його метаболітів



Активність NO-синтази в периферичній крові щурів за впливу малих доз іонізуючого випромінювання та введення препарату природного поліфенольного комплексу виноградного вина на фоні опромінення. * Відмінність між показниками контрольної групи (К) та групи опромінених тварин (О) вірогідна ($P < 0,05$); # відмінність між показниками групи опромінених тварин (О) та групи, якій вводили препарат ППКВ на фоні опромінення (О+П), вірогідна ($P < 0,05$)

Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в периферичній крові щурів ($M \pm t$, $n = 6-10$)

Умови експерименту		Досліджувані показники		
		Сумарний вміст метаболітів оксиду азоту, мкмоль/мл крові	Нітрит-аніон, мкмоль/мл крові	Нітрат-аніон, мкмоль/мл крові
К		404,63 ± 42,37	62,60 ± 2,81	342,03 ± 33,77
К + П		278,52 ± 23,9**	73,66 ± 3,37**	204,86 ± 25,46**
О	24 год	577,88 ± 14,19*	15,57 ± 0,85*	562,32 ± 13,61*
	48 год	550,61 ± 34,17*	34,17 ± 2,15*	516,44 ± 49,33*
	72 год	282,52 ± 4,37*	74,07 ± 7,37*	208,45 ± 9,354*
О + П	24 год	536,08 ± 39,87§	77,88 ± 9,44#	458,20 ± 42,99#§
	48 год	458,65 ± 16,23#§	62,91 ± 4,48#§	395,74 ± 23,65#§
	72 год	516,42 ± 27,06#§	72,13 ± 2,72	444,29 ± 29,78#§

* Відмінність між показниками контрольної групи (К) та групи опромінених тварин (О) вірогідна ($P < 0,05$); ** відмінність між показниками контрольної групи (К) та контрольної групи за введення препарату ППКВ (К+П), вірогідна ($P < 0,05$); # відмінність між показниками групи опромінених тварин (О) та групи, якій вводили препарат ППКВ на фоні опромінення (О+П), вірогідна ($P < 0,05$); § відмінність між показниками контрольної групи за введення препарату ППКВ (К+П) та групи опромінених тварин, яким вводили препарат ППКВ (О+П), вірогідна ($P < 0,05$).

в умовах експерименту є повністю залежним від функціонування цього ензиму.

За патологічних умов, у тому числі за дії іонізуючого випромінювання, активність ензиму NOS регулюється на транскрипційному рівні. Ендогенні та екзогенні фактори, такі як прозапальні цитокіни, ліпополісахариди, ендо-

токсини, поява яких зумовлена впливом радіації, є потужними індукторами експресії генів iNOS [21]. Саме індукція активності цієї ізоформи ензиму забезпечує підвищення вмісту NO за дії рентгенівського випромінювання.

Вміст нітрат-аніона зростає більш ніж в 1,6 та 1,5 раза на 24-ту та 48-му годину після

опромінення відповідно. На 72-гу годину значення цього показника знижується в 1,6 раза порівняно з показниками групи інтактних тварин (табл.). Це може свідчити про інтенсифікацію за радіаційного впливу процесів утворення АФН з NO, який продукується у NO-синтазній реакції на ранніх етапах експерименту. Таке радіоіндуковане зростання метаболітів NO опосередковує ураження організму на рівні порушень функціонування клітинних сигнальних шляхів. Однак NO також може бути залученим у розвиток адаптивної відповіді організму на дію радіації [10]. Зниження сумарного вмісту стабільних метаболітів NO на 72-гу годину експерименту після опромінення порівняно з контролем свідчить про залучення NO до розвитку адаптаційних реакцій організму у відповідь на дію радіації.

Введення інтактним щурам препарату ППКВ спричинює зростання сумарної активності NOS у 2,5 раза. Також виявлено тенденцію до підвищення вмісту нітрит-аніона. Кількість нітрат-аніона, навпаки, вірогідно знижується (рис., табл.).

Як зазначалося вище, домінуючими складовими досліджуваного препарату поліфенольного комплексу були кафтарова, каутарова та галова кислоти, кверцетин і катехіни. З літератури відомо, що перелічені сполуки здатні скавенджерувати NO, пероксинітрит та інші АФН. Тому шляхом зниження рівня NO в клітині за принципом негативного зворотного зв'язку вони активують NOS. Окрім того, кверцетин та галова кислота регулюють активність цього ензиму підвищенням концентрації Ca^{2+} через вивільнення в цитоплазму із внутрішньоклітинних депо або рецепторзалежним механізмом, ключовою подією якого є зростання активності гуанілатциклази. Внаслідок цього зростає активність кальційзалежних ізоформ NOS, підвищується продукування NO і відповідно змінюється оксидативно-нітративний стан клітин [12, 22–24].

Вплив іонізуючого випромінювання на фоні споживання з питною водою препарату ППКВ призводить до підвищення активності NOS на 24-ту годину після опромінення у 3 рази порівняно з тваринами, яких піддавали лише дії іонізуючого випромінювання. У віддаленіші терміни досліджуваний показник знижується і на 72-гу годину в 1,9 раза є нижчим

у разі введення препарату на фоні опромінення порівняно з показниками тварин за дії лише випромінювання (рис.). Інгібування активності NOS за досліджуваних умов на 48-му та 72-гу годину експерименту можна пояснити зростанням рівня NO на 24-ту годину як продукту NO-синтазної реакції та через імовірну активацію неензиматичного шляху утворення цього продукту (відновлення нітратів і нітритів за дії відповідних редуктаз, ксантиноксидази). Нами було відмічено, що вміст нітритів вірогідно зростає на 24- та 48-у годину після опромінення за умов введення препарату ППКВ (у 5,0 та 1,8 раза відповідно) (рис.). Споживання препарату ППКВ спричинює зниження рівня нітратів у 1,2 і 1,3 раза відповідно на 24-ту та 48-му годину після дії рентгенівського випромінювання та підвищення цього показника у 2,1 раза на 72-гу годину порівняно із вмістом досліджуваного метаболіту у зазначені терміни за дії лише іонізуючої радіації (табл.).

Нами відмічено, що введення ППКВ на фоні низькоінтенсивного опромінення спричинює зниження активності NOS. Із джерел літератури відомо, що поліфенольні сполуки виявляють відмінні ефекти на активність різних ізоформ досліджуваного ензиму: інгібують nNOS та iNOS, а активність eNOS, навпаки, підвищують. У клітинах крові виявлено пригнічення трансляції мРНК iNOS, синтез якої індукований ліпополісахаридами, інтерлейкіном-1 або фактором некрозу пухлин α (TNF- α) [25, 26]. Цей механізм може мати місце у разі інгібування поліфенольними сполуками активності iNOS, яка є підвищеною після дії малих доз радіації. Зрівноважується такий вплив на активність NOS за рахунок зростання рівня Ca^{2+} в клітинах. Наслідком цього є підвищення активності eNOS, оскільки ця ізоформа ензиму є кальційзалежною [22].

Надлишкове утворення NO, що відображається в накопиченні нітритів і нітратів, за зниження активності NOS може бути опосередковане двома механізмами. По-перше, причиною цього, ймовірно, є активація шляхів продукування NO, які є незалежними від цього ензиму. У крові це можливо завдяки нітритредуктазній активності гемоглобіну, активності клітинних ксантиноксидаз, нітрит-і нітратредуктаз, через сигнальний шлях PI-3 кіназа/Akt [9, 27]. По-друге, відбувається

вивільнення NO з його депо, які були сформовані внаслідок S-нітрозилювання протеїнів з подальшим окисненням NO до NO₂⁻ та NO₃⁻ [21]. Як уже згадувалося, за наявності високих концентрацій NO, ця сполука реагує із супероксид-аніоном (O₂⁻) з утворенням ONOO⁻, який модифікує біомолекули. Це призводить до порушення трансдукції сигналу в клітині; таким чином, NO залучається до розвитку «нітративного стресу» [28]. Поліфенольні сполуки виноградного вина мають здатність вловлювати та знешкоджувати NO і його метаболіти. Завдяки цьому поліфеноли запобігають посиленню радіоіндукованого нітративного стресу.

Підсумовуючи одержані дані можна стверджувати, що малі дози іонізуючого опромінення зумовлюють розвиток нітративного стресу шляхом індукції активності NO-синтази з подальшим зростанням сумарного вмісту метаболітів NO. Нами показано, що споживання препарату ППКВ на фоні низькоінтенсивного іонізуючого опромінювання модифікує стан системи L-аргінін/NO, тим самим спричинює послаблення проявів радіоіндукованого оксидативно-нітративного стресу.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КРАСНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ L-АРГИНИН/NO В КРОВИ КРЫС ПРИ МАЛЫХ ДОЗАХ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

*М. В. Сабашка¹, А. Р. Гнатуш,
Л. А. Дацюк¹, У. В. Старанко¹,
А. Н. Федорович¹, В. Г. Гержикова²,
А. Н. Зотов², Е. А. Слатья²,
Н. А. Сибирная¹*

¹Львовский национальный университет
имени Ивана Франко, Украина;
e-mail: sybirna_natalia@yahoo.com;

²Национальный институт винограда и вина
«Магарач», АР Крым, Украина;
e-mail: magarach@rambler.ru

Исследована суммарная активность NO-синтазы и содержание стабильных продуктов метаболизма оксида азота в периферической крови крыс при воздействии низких доз ионизирующего облучения на фоне введения пре-

парата природного полифенольного комплекса виноградного вина. Установлена способность препарата корректировать радиоиндуцированные изменения системы L-аргинин/NO. Показано, что действие низких доз рентгеновского излучения приводит к повышению активности NO-синтазы, однако при потреблении природного полифенольного комплекса вина данный показатель снижается до уровня контрольных значений. Рост активности NOS после воздействия радиации приводит к увеличению содержания NO, которое отображается в накоплении нитрит- и нитрат-анионов в периферической крови крыс. При введении полифенолов суммарное содержание стабильных метаболитов NO снижается на ранних этапах эксперимента, а на третьи сутки после облучения данный показатель немного повышается по сравнению с показателями группы контрольных животных. Таким образом, экспериментально доказано, что природный полифенольный комплекс способен ослаблять нитративный стресс, вызванный действием ионизирующего излучения.

Ключевые слова: рентгеновское облучение, полифенольные соединения винограда, активность NO-синтазы, нитриты, нитраты.

THE EFFECT OF NATURAL POLYPHENOL COMPLEX OF RED GRAPE WINE ON L-ARGININE/NO SYSTEM IN PERIPHERAL BLOOD OF RATS UNDER LOW DOSES OF IONIZING RADIATION

*M. V. Sabadashka¹, A. R. Gnatush,
L. O. Datsyuk¹, U. V. Staranko¹,
A. N. Fedorovych¹, V. G. Herzhykova²,
A. M. Zotov², E. A. Slastya², N. O. Sybirna¹*

¹Ivan Franko National University of Lviv, Ukraine;
e-mail: sybirna_natalia@yahoo.com;

²National Institute for Vine and Wine
«Magarach», Crimea, Ukraine;
e-mail: magarach@rambler.ru

The total activity of NO-synthase and content of stable metabolic products of nitric oxide in the peripheral blood of rats under low doses of ionizing radiation and administration of natural polyphenol complex of grape was investigated. It was found that natural polyphenol compounds of grapes have the ability to correct radioinduced changes in L-

arginine/NO system. It was noted that the action of X-radiation increased activity of NO-synthase in the peripheral blood of rats. However, the consumption of natural polyphenol complex of grape led to a decrease of this index to control values.

An increase in NOS activity under irradiation leads to the increase of NO stable metabolites content, which is reflected in the accumulation of nitrite- and nitrate-anions in the peripheral blood of rats. The consumption of preparation of polyphenol complex this index decreased in the early period of the experiment, and on the third day after exposure, the total content of NO stable metabolites is slightly higher compared to the indices of control animals. Thus, the ability of natural polyphenol complex to cause attenuation of oxidative-nitrative stress caused by ionizing radiation was investigated experimentally.

Key words: X-radiation, grape polyphenol compounds, NO-synthase activity, nitrites, nitrates.

1. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). – М.: Физматлит, 2004. – 448 с.
2. Dede S., Deger Y., Kahraman T. et al. // Turkish J. of Biochem. – 2009. – **34**, N 1. – P. 15–18.
3. Schmidt-Ullrich R. K., Dent P., Grant S. et al. // Rad. Res. – 2000. – **153**. – P. 245–247.
4. Schulz R., Kelm M., Heusch G. // Cardiovasc. Res. – 2004. – **61**, N 3. – P. 402–413.
5. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. // Physiol. Rev. – 2007. – **87**(1). – P. 315–424.
6. Alderton W. K., Cooper C. E., Knowles R. G. // Biochem. J. – 2001. – **357**. – P. 593–615.
7. Radi R. // PNAS. – 2004. – **101**, N 12. – P. 4003–4008.
8. Groves J. T., Wang C. C-Y. // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2000. – **4**. – P. 687–695.
9. Lundberg J. O., Gladwin M. T., Ahluwalia A. et al. // Nat. Chem. Biol. – 2009. – **5**, N 12. – P. 865–869.
10. Gisone P., Dubner D., Rosario D. L. et al. // In vivo. – 2004. – **18**, N 3. – P. 281–292.
11. Ohta S., Matsuda S., Gunji M. et al. // Biol. Pharmacol. Bull. – 2007. – **30**, N 6. – P. 1102–1107.
12. Barnes S., D'Alessandro T., Kirk M. C. et al. // Phytochemicals. Mech. Action. – 2004. – P. 51–59.
13. Kulciti V., Vlad P. F., Duca Gh. et al. // Chem. J. Moldova. General. Ind. Ecol. Chem. – 2007. – **2**(1). – P. 36–50.
14. Draghici L., Rapeanu G., Hopulele T. // Ovidius Univ. Ann. Chem. – 2011. – **22**, N 1. – P. 15–20.
15. Mateus N., Proenca S., Ribeiro P. et al. // Cienc. Tecnol. Aliment. – 2001. – **3**, N 2. – P. 102–110.
16. Grenrod W., Fenech M. // Mutagenesis. – 2003. – **18**, N 2. – P. 119–126
17. Кіселік І. О., Луцик М. Д., Шевченко Л. Ю. // Лаб. діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43–45.
18. Сибірна Н. О., Маєвська О. М., Барська М. Л. Дослідження окремих біохімічних показників за умов оксидативного стресу. – Л.: Видавн.центр ЛНУ ім. І. Франка, 2006. – 60 с.
19. Dawson J., Knowles R. G. A. // Methods Mol. Biol. – 1998. – **100**. – P. 237–242.
20. Lowri O. H., Rosenbraugh M. J., Pori A. L. // Biol. Chem. – 1951. – **193**, N 1. – P. 265–275.
21. Knowles R.G., Moncada S. // Biochem. J. – 1994. – **298**. – P. 249–258.
22. Basli A., Soulet St., Chaher N. et al. // Oxidative Med. Cell. Longevity. – 2012. – **2012**. – 14 p.
23. Kelly G. K. // Altern. Med. Rev. – 2011. – **16**, N 2. – P. 172–194.
24. Nadtochiy S. M., Redman E. K. // Nutrition. – 2011. – **27**(7–8). – P. 733–744.
25. Sutherland B. A., Rahman R. M., Appleton I. // J. Nutr. Biochem. – 2006. – **17**. – P. 291–306.
26. Wallace T. C. // Americ. Society Nutr. Adv. Nutr. – 2011. – **2**. – P. 1–7.
27. Skott O., Uhrenholt T. R., Schjerning J. et al. // Pharmacol. Ther. – 2006. – **111**(2). – P. 495–507.
28. Mikkelsen R. B., Wardman P. // Oncogene. – 2003. – **22**. – P. 5734–5754.

Отримано 21.02.2013