

УДК 616.36-003.826=018.1=092:612.396/.397

**ВПЛИВ ВИСОКОКАЛОРИЙНОГО ХАРЧУВАННЯ
НА ФЕРМЕНТАТИВНУ АКТИВНІСТЬ
ОСНОВНИХ КОМПЛЕКСІВ ЕЛЕКТРОННО-ТРАНСПОРТНОГО
ЛАНЦЮГА МІТОХОНДРІЙ ГЕПАТОЦИТІВ
ЗА УМОВ РОЗВИТКУ СТЕАТОГЕПАТОЗУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

М.М. Кондро¹, Д.О. Воєйкова², Л.І. Степанова², Т.М. Фалалеева², Т.В. Берегова²,
Л.І. Остапченко²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

²ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені
Т. Г. Шевченка, м. Київ, Україна

Попередньо нами було вивчено, що 20-тижневе перебування щурів на висококалорійному харчуванні призводить до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, котра тісно корелює з вісцеральним ожирінням та інсулінорезистентністю. Гепатоцити багаті мітохондріями. Мітохондріальна функція являється однією із основних регуляторів жиру печінки, відповідно мітохондріальна дисфункція сприяє формуванню стеатозу печінки. В літературі неодноразово наголошується, що зміни в печінці, які передують розвитку стеатозу, залишаються невивченою проблемою. Так, дані відносно змін активності ферментів дихального ланцюга і енергозалежних процесів в мітохондріях гепатоцитів не однозначні, що стало основою для формування мети роботи. Метою нашої роботи було вивчити активність ферментів дихального ланцюга мітохондрій та активність H^+ -АТФази внутрішньої мембрани мітохондрій гепатоцитів щурів за умов довготривалого перебування на висококалорійному харчуванні. В результаті проведених експериментів встановлено, що збільшення активності НАД \cdot H-КоQ-оксидоредуктази, сукцинат-КоQ-оксидоредуктази, КоQ-цитохром-с-оксидоредуктази, цитохромоксидази в мітохондріях гепатоцитів може свідчити про посилення руху електронів по дихальному ланцюгу і зростанні градієнта водню. Активність сукцинат-КоQ-оксидоредуктази знаходиться у межах норми, тому можна ствердити, що процеси катаболізму, пов'язані із циклом Кребса, залишались без змін. Відомо, що при деструкції мембрани мітохондрій мембранозв'язуюча H^+ -АТФаза може змінювати свою конформаційну структуру і при цьому втрачати свою активність. Поряд з тим, утворення ліпідного перекису, котре виникає при запаленні у мітохондріях і являється потенціальним роз'єднувачем, призводить до роз'єднання процесу спряження окислення і фосфорилування. Одною із

причин порушення функціонування H^+ -АТФази може бути окислення тіолових груп і трансформація ліпідного мікрооточення ферменту.

Ключові слова: дихальний ланцюг мітохондрій гепатоцитів, стеатогепатоз, висококалорійне харчування

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ НА ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЭЛЕКТРОННО-ТРАНСПОРТНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ СТЕАТОГЕПАТОЗА РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

М.М. Кондро¹, Д.О. Воейкова², Л.И. Степанова², Т.М. Фалалеева²,
Т.В. Береговая², Л.И. Остапченко².

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

²Учебно-научный центр «Институт биологии» Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

Ранее нами было показано, что 20-недельное пребывание крыс на высококалорийном питании приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени, которая тесно коррелировала с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Гепатоциты богаты митохондриями. Митохондриальная функция является одним из главных регуляторов жира печени, митохондриальная дисфункция благоприятствует формированию стеатоза печени. В литературе неоднократно подчеркивается, что изменения в печени, предшествующие развитию стеатоза, остаются неизученной проблемой. Данные относительно изменения активности ферментов дыхательной цепи и энергозависимых процессов в митохондриях гепатоцитов противоречивы, что послужило основанием цели исследования. Целью настоящей работы было изучить активность ферментов дыхательной цепи митохондрий и активности H^+ -АТФазы внутренней мембраны митохондрий гепатоцитов крыс в условиях длительного пребывания на высококалорийном питании. Наблюдавшееся в наших экспериментах увеличение активности НАД·Н-КоQ-оксидоредуктазы, сукцинат-КоQ-оксидоредуктазы, КоQ-цитохром c-оксидоредуктазы, цитохромоксидазы в митохондриях гепатоцитов может свидетельствовать об усилении движения электронов по дыхательной цепи и возрастании градиента водорода. Активность сукцинат-КоQ-оксидоредуктазы находилась в пределах нормы, поэтому можно предположить, что процессы катаболизма, связанные с циклом Кребса, оставались без изменений. Известно, что при деструкции

мембраны митохондрий мембраносвязанная H^+ -АТФаза может изменять свою конформационную структуру и при этом терять свою активность. Наряду с этим, образование липидных перекисей, которые возникают при воспалении в митохондриях и являются потенциальными разъединителями, может приводить к разъединению процесса сопряжения окисления и фосфорилирования. Одними из причин нарушения функционирования H^+ -АТФазы может быть окисление тиоловых групп и трансформация липидного микроокружения фермента.

Ключевые слова: дыхательная цепь митохондрий гепатоцитов, стеатогепатоз, высококалорийное питание.

INFLUENCE OF HIGH-CALORIE NUTRITION ON ENZYMATIC ACTIVITY OF BASIC COMPLEXES OF ELECTRON TRANSPORT CHAIN OF HEPATOCYTE MITOCHONDRIA UNDER THE CONDITION OF HEPATIC STEATOSIS DEVELOPMENT OF VARIOUS ETIOLOGIES

M.M. Kondro¹, D.O. Voyeykova², L.I. Stepanova², T.M. Falalyeyeva², T.V. Berehova²,
L.I. Ostapchenko²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Educational and Scientific Centre “Institute of Biology” of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Abdominal obesity is now a real problem in many parts of the world as it increasingly occurs at a young age. A particularly dangerous type of obesity is visceral, in which fat is accumulated in the abdomen around the internal organs. The consequence of this obesity is atherosclerosis, myocardial infarction, stroke, type II diabetes, and hypertension. Previously, it was demonstrated on rats that 20-week high-energy diet (HED) leads to non-alcoholic fatty liver disease development, which was closely correlated with visceral adiposopathy and insulin resistance. Taking into consideration a known fact that hepatocytes contain a large amount of mitochondria, researchers have assumed that mitochondrial function is one of the main regulators of lipids in the liver (Younossi, 2008), and mitochondrial dysfunction contributes to hepatic steatosis development (Babak, Kolesnikova, 2011). The objective of this research is to study the enzyme activity of a respiratory chain of mitochondria and activity of H^+ ATPase of mitochondrial inner membrane of rats' hepatocytes under the conditions of a long-term high-calorie diet. The research was conducted on 100 white non-pedigree rats with initial weight of 200-215 g. They received standard food for a week and afterwards were randomly divided into two groups. The rats of the first (control) group received standard food while the rats of the second group were

put on a high-energy diet (HED) which consisted of standard forage (47%), sweet concentrated milk (44%), maize oil (8%), and amylum (1%) (diet No. 11024, Research Diets, New Brunswick, NJ). In 3, 9, and 20 weeks after the beginning of the research, 10 rats were taken from each group for receiving biological material (liver homogenate). Mitochondria, namely their inner membranes, were separated out of hepatocyte fraction. Using spectrometric method, the activity of NADH-coenzyme Q oxidoreductase, succinate-coenzyme Q oxidoreductase, coenzyme Q-cytochrom C oxidoreductase, cytochrome oxidase, and H+ATPase was determined. As a result of the research, it was ascertained, that 20-week HED did not cause significant changes in body weight index in comparison with the group of rats on standard nutrition. However, the visceral lipid mass of rats on HED increased by 92.3% ($p < 0.01$). The activity of basic enzymes of respiratory chain of hepatocytes mitochondria was increasing during the research proportionally to the duration of HED. In 20 weeks the activity of NADH-coenzyme Q oxidoreductase, coenzyme Q-cytochrom C oxidoreductase, cytochrome oxidase increased by 26% ($p < 0.05$), 12% ($p < 0.05$) and 21% ($p < 0.05$) compared to the relative results of the control group. During the experiment, the activity of succinate-coenzyme Q oxidoreductase of rats on HED did not significantly change. At the same time, a gradual suppression of the activity of H+ATPase was determined. In 20 weeks the activity of H+ATPase of mitochondrial inner membrane of rats hepatocytes decreased by 43% ($p < 0.05$) in comparison with the relative results of the control group. Ascertained increase of the activity of NADH-coenzyme Q oxidoreductase, succinate-coenzyme Q oxidoreductase, coenzyme Q-cytochrom C oxidoreductase, and cytochrome oxidase at hepatocytes mitochondria may indicate the increase of electron motion at respiratory chain and increase of hydrogen gradient. The activity of succinate-coenzyme Q oxidoreductase was within normal limits, therefore, we may assume that the catabolism processes related to Krebs cycle remained unchanged. It is known that during the destruction of mitochondrial membrane, the membrane-bound H+ATPase may change its conformational structure and lose its activity. At the same time, the formation of lipidic hyperoxides, which appear during inflammation of mitochondria, can act as uncoupler of the process of oxidative phosphorylation. One of the reasons of functional failure of H+ATPase may be oxidation of thiol groups and transformation of lipid microenvironment of enzyme during development of visceral obesity. Evaluation of the functional activity of liver mitochondria using the definition of the respiratory chain enzyme activities will clarify the dynamics of the molecular mechanisms of steatosis.

Key words: high-energy diet, steatosis, complexes of mitochondrial respiratory hepatocytes

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) або стеатогепатоз на сьогоднішній день вважається однією з найбільш поширених форм хронічного захворювання печінки. Порушення системи та режиму харчування, використання харчових добавок, зокрема таких як L-глутамат натрію (ГН), низька фізична активність впливають на обмін речовин та слугують основними факторами, що викликають розвиток стеатогепатозу. Більшість хворих, у яких спостерігається жирова інфільтрація печінки різного ступеня тяжкості, страждають на абдомінальний тип ожиріння та/або з діабетом 2-го типу, хоча відомі випадки розвитку НЖХП у хворих без надлишкової ваги і лише з інсуліно-резистентністю. Розвиток стеатогепатозу супроводжується балонною дистрофією, фіброзними явищами у гепатоцитах, поряд з підвищенням прозапальних цитокінів у крові, результатом чого стає зниження функціональної активності органа [1,2,3].

У літературі виділяють два ключових явища, які обов'язково супроводжують розвиток НЖХП різної етіології, а саме надлишкове надходження тригліцеридів з підвищенням ліпогенезу і розвиток окисного стресу, які зустрічаються як в комплексі, так і незалежно один від одного. Розвиток окисного стресу тісно пов'язаний зі змінами у функціонуванні мітохондрій, що призводить до так званої «мітохондріальної дисфункції», яка відмічається у більшості хворих та на тваринних моделях. Одними з основних

характеристик порушення нормального функціонування мітохондрій є зміни активності всіх комплексів електрон-транспортного ланцюга (ЕТЛ, дихальний ланцюг) разом зі зниженням рівня АТФ. Найбільш поширеним способом оцінки ступеня активності комплексів ЕТЛ є визначення активності їх ферментативної складової. НАДН – КоQ-оксидоредуктаза, сукцинат-КоQ-оксидоредуктаза, КоQ-цитохром c-оксидоредуктаза та цитохромоксидаза є складовими I, II, III і IV комплексів, відповідно. Наразі, дані щодо змін у функціонуванні ЕТЛ мітохондрій гепатоцитів доволі суперечливі, може спостерігатись або падіння активності деяких комплексів на фоні підвищення інших, так і зниження функціональної активності всього ЕТЛ [4, 5, 6, 7, 8]. Саме тому, актуальним і доцільним є оцінка і порівняння змін у активності комплексів ЕТЛ, які є характерними ознаками «мітохондріальної дисфункції», за умов патогенезу НЖХП, спричиненого різними етіологічними факторами.

Метою роботи стало визначення ступеня ферментативної активності комплексів ЕТЛ мітохондрій гепатоцитів щурів за умов розвитку стеатогепатозу різної етіології.

Матеріали і методи.

Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях. Для моделювання метаболічного синдрому у щурів використані два методи. Перший базується на використанні висококалорійної дієти, яка складається із стандартного корму (47%), солодкого концентрованого молока (44%), куку-

рудзяної олії (8%) і рослинного крохмалю (1%) (дієта #С 11024, Research Diets, New Brunswick, NJ). Дана дієта за даними літератури спричиняє розвиток стеатогепатозу у мишей та щурів [9]. Другий метод полягає у введенні новонародженим щурятам глютаму натрію (4 мг/кг, підшкірно) на другий, четвертий, шостий, восьмий і десятий день життя.

Для першого методу було відібрано 20 білих щурів масою 180-200 г, які перед початком експерименту було поділені на дві групи. Щурів першої групи утримували на стандартному кормі та з вільним доступом до води. Щурів другої групи утримували на дієті # С 11024 і також з вільним доступом до води. Обидві групи тварин утримувались протягом 20 тижнів.

Попередньо, нами було доведено розвиток стеатогепатозу на фоні глютаMAT-індукованого вісцерально-го ожиріння [10]. Саме тому, новонароджених щурят ділили на дві групи. Першій групі на протязі 2, 4, 6, 8 і 10 дня підшкірно вводили ГН у дозі 4 мг/кг розчинений у фізіологічному розчині у кількості 8 мкл/г ваги щурят. Другій групі в ці ж терміни підшкірно вводили фізіологічний розчин у кількості 8 мкл/г. Щурів обох груп утримували на стандартному кормі та з вільним доступом до води протягом 4 місяців життя.

На основі аналізу методичних підходів для отримання морфологічно та функціонально інтактних клітин нами була модифікована відома методика неферментативного методу виділення гепатоцитарної фрак-

ції клітин за Петренко А.Ю. і співав. [11]. Препарати внутрішньої мітохондріальної мембрани отримували за допомогою поетапного ультрацитрифугування [12]. Визначення НАДН – КоQ-оксидоредуктазної активності проводили за методом Покровського А.А. зі співав. [13]. Визначення H^+ -АТФазної активності проводили за методом Пікулева А.Т. зі співав. [14]. Визначення сукцинат-КоQ-оксидоредуктазної активності, КоQ-цитохром с-оксидоредуктазної активності та цитохромоксидазної активності проводили за стандартними методиками [15].

Результати та їх обговорення.

Утримання щурів-самців на ВКД протягом 20 тижнів показало як падіння ферментативної активності деяких комплексів, так і зростання інших (табл. 1).

Так, сукцинат-КоQ-оксидоредуктазна активність і H^+ -АТФазна активність була нижчою у 1,2 ($p<0,05$) і 1,8 разів ($p<0,01$) відносно контрольної групи. НАДН – КоQ-оксидоредуктазна активність, КоQ-цитохром-с-оксидоредуктазна активність і цитохромоксидазна активність підвищувалась у 1,3 рази ($p<0,05$), 1,1 рази ($p<0,05$) і 1,2 рази ($p<0,05$) відповідно. Підвищена НАДН-КоQ-оксидоредуктазна активність, яка спостерігається поряд зі зниженням сукцинат-КоQ-оксидоредуктазної активності вказує на накопичення на даному етапі проміжних електрон-транспортуючих сполук, таких як окиснений убіхінон. Через зниження активності II комплексу убіхінон не може передати електрон далі і тому віддає

Таблиця 1.

**Ферментативна активність комплексів ЕТЛ
за умов дієт-індукованого стеатогепатозу у мітохондріях гепатоцитів щурів**

Показники	Контроль (n=10)	Ожиріння (n=10)
НАДН – КоQ-оксидоредуктаза, мкмоль калію ферриціаніду відновленого/хв × мг білка	1,579±0,078	1,990±0,099*
Сукцинат – КоQ-оксидоредуктаза, мкмоль калію ферриціаніду відновленого/хв × мг білка	266,96±13,35	229,85±11,49*
КоQ-цитохром с-оксидоредуктаза, мкмоль цитохрому с відновленого/хв × мг білка	40,54±2,02	45,40±2,27*
Цитохромоксидаза, мкмоль цитохрому с окисненого/хв. х мг білка	113,07±5,65	136,81±6,84*
H- АТФаза, мкмоль P _n / хв × мг білка	386,46±19,32	220,28±11,01**

* – p<0,05, ** – p<0,01 – у порівнянні з контрольною групою

його молекулі кисню, в результаті чого утворюється супероксид аніон. Результатом цього може бути розвиток окисного стресу. На етапі передачі електрона між III і IV комплексом та за умов паралельного зниження H⁺ – АТФазної активності відбувається синтез супероксид аніону, а не АТФ. Літературні дані вказують, що подібні зміни у функціонуванні ЕТЛ можуть відбуватись за умов розвитку стеатогепатозу, спричиненого надходженням великої кількості вуглеводів і ліпідів, що узгоджується зі змодельованими нами умовами [16]. Основуючись на характері змін функціонування дихального ланцюга ми можемо припустити розвиток окисного стресу через накопичення проміжних електрон-транспортуючих сполук при такій функціональній активності ЕТЛ та при умові надмірного надходження ліпідів і вуглеводів.

Нами було встановлено зниження активності ферментативної складової всіх комплексів ЕТЛ за умов розвитку глутамат-індукованого сте-

атогепатозу (табл. 2). Так, НАДН–КоQ-оксидоредуктазна активність знижується у 2,3 рази (p<0,01), сукцинат–КоQ-оксидоредуктазна активність у 1,1 рази (p<0,05); КоQ-цитохром с-оксидоредуктазна активність – у 2,3 рази (p<0,01); цитохромоксидазна активність – у 3,3 рази (p<0,001) і H⁺ – АТФазна активність – у 3,3 рази (p<0,001). Отримані дані показують зниження активності всіх комплексів ЕТЛ та відповідне зменшення синтезу АТФ за умов розвитку стеатогепатозу під впливом ГН. Літературні дані вказують, що за умов глутамат-індукованого ожиріння у сироватці крові підвищується рівень тригліцеридів та холестеролу, а також спостерігається простий стеатоз [17]. Як видно з отриманих нами даних, за таких умов ми спостерігали падіння ферментативної активності всіх комплексів ЕТЛ і H⁺–АТФазної активності, що узгоджується з описаними у літературі даними про стан дихального ланцюга та рівня АТФ у інтактних мітохондрій гепатоцитів за умов розвитку

**Ферментативна активність комплексів ЕТЛ
за умов глутамат-індукованого стеатогепатозу
у мітохондріях гепатоцитів щурів**

Показники	Контроль (n=10)	Ожиріння (n=10)
НАДН – КоQ-оксидоредуктаза, мкмоль калію ферриціаніду відновленого/хв × мг білка	1,662±0,083	0,731±0,036**
Сукцинат – КоQ-оксидоредуктаза, мкмоль калію ферриціаніду відновленого/хв × мг білка	286,71±14,33	256,79±12,84*
КоQ-цитохром с-оксидоредуктаза, мкмоль цитохрому с відновленого/хв × мг білка	42,86±2,14	18,86±0,94**
Цитохром-оксидаза, мкмоль цитохрому с окисленого/хв. × мг білка	114,3±5,71	34,29±1,71***
Н- АТФаза, мкмоль P _n / хв × мг білка	312,37±15,62	95,96±4,79***

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – у порівнянні з контрольною групою

вісцерального глутамат-індукованого ожиріння і НЖХП [18].

Розвиток стеатогепатозу як діет-індукованого, так і глутамат-індукованого, показав зниження Н⁺ – АТФазної активності, що вказує на падіння синтезу АТФ у обох випадках. Також, за умов моделювання НЖХП різними способами спостерігалось падіння сукцинат – КоQ-оксидоредуктазної активності. За умов глутамат-індукованого стеатогепатозу, отримані дані показують падіння активності всіх комплексів ЕТЛ, що узгоджується з описаними характерними особливостями «мітохондріальної дисфункції» [19]. Діет-індукований стеатогепатоз показує стан функціональної активності дихального ланцюга при умовах надмірного надходження ліпідів і вуглеводів. Характер змін активності ЕТЛ вказує на можливий розвиток окисного стресу за даних умов [20]. Отже, при умовах моделювання різними способами ожиріння і стеатозу ми спостерігаємо різ-

ницю в активності комплексів ЕТЛ, що може вказувати на можливий різноманітний механізм розвитку НЖХП.

Висновки.

Отримані дані щодо ферментативної активності комплексів ЕТЛ мітохондрій гепатоцитів щурів за умов розвитку діет-індукованого та глутамат-індукованого стеатогепатозу відрізняються. Так, при утриманні тварин на ВКД зміни в активності свідчать про падіння синтезу АТФ на фоні можливого розвитку окисного стресу. За умов глутамат-індукованого стеатогепатозу ми спостерігаємо подібне падіння Н⁺ – АТФазної активності, але з одночасним зниженням ферментативної активності всіх комплексів ЕТЛ, що може свідчити про порушення функціонування мітохондрій гепатоцитів. Різниця між даними, що ми отримали, може бути спричинена різним механізмом розвитку патологічних змін у гепатоцитах за умов НЖХП, індукованої ВКД і ГН.

Література

1. Medina J, Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L. et al. Approach to the pathogenesis and treatment of Non-alcoholic steatohepatitis // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, №8. – P. 2057-2066.
2. Pereira-Lancha L.O., Campos-Ferraz P.L., Lancha A.H. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targeted and Therapy*. – 2015. – Vol. 5. – P. 75-87.
3. Franca M.L., Costa Freitas L.N., Chagas V.T. et al. Mechanisms underlying hypertriglyceridemia in rats with monosodium L-glutamate-induced obesity: evidence of XBP-1/PDI/MTP axis activation // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2014. – Vol. 443. – P. 725-730.
4. Moreau F, L. Claude. Isolement et Proprietes des Membranes Externes et Internes de Mitochondries Vegetales // *Biochimie*. – 1972. – Vol. 54. – P. 1335-1348.
5. Engel W. D., Schägger H., Jagow G. V. Ubiquinol-cytochrome c reductase. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1980. – Vol. 592 – P. 211-222.
6. Paradies G. Paradies V. Ruggiero F.M. et al. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20(39). – P. 14205-14218.
7. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 22. – P. S20-S27.
8. Quines C.B., Rosa S.G., Chagas M.N. et al. Homeostatic effect of p-chloro-diphenyl diselenide on glucose metabolism and mitochondrial function alterations induced by monosodium glutamate administration to rats // *Amino Acids*. – 2016. – Vol. 48(1). – P. 137-148.
9. Методы биохимических исследований / Под ред. Прохоровой М.Н. – Л.: Изд-во Ленинград.ун-та. 1982. – С. 207 – 212.
10. Oliveira M. L., Ishii-Iwamoto E. L. Yamamoto N. S. et al. Liver mitochondrial function and redox status in an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease induced by monosodium L-glutamat in rats // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2011. – Vol. 91. – P. 687-694.
11. Петренко А. Ю. Выделение гепатоцитов крыс неферментативным методом: детоксикационная и дыхательная активности / А. Ю. Петренко, А. Н. Сукач, А. Д. Росляков // *Биохимия*. – 1991. – Т. 56, № 9. – С. 1647 – 1650.
12. Ardail D., Privat J.P., Erget-Charlier M. et al. Mitochondrial contact sites // *The Journal of Biochemistry*, – 1990, – Vol. 265, – P. 18797-18802.
13. Покровский А.А., Мальцев Т.Ю. Особенности переноса электронов в митохондриях слизистой желудка // *Митохондрии. Аккумуляция энергии и регуляция ферментативных процессов*. – Москва, «Наука». – 1977. – 160 с.
14. Пикулев А.Т., Дисько Н.А., Кукулянская М.Ф. и др.. Некоторые итоги изучения механизмов нарушения азотистого и энергетического обмена при воздействии на организм различных видов ионизирующего излучения // *Методы биохимических исследований*. – Л. 1982. – С. 49-55.
15. Gusdon A.M., Song K., Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria – centric perspective // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-20.
16. Rolo A.P., Teodoro J.S., Palmeira C.M. Role of oxidative stress in pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – Vol 52. – P. 59-69.
17. Jiang Y., Zhao M., An W. Increased hepatic apoptosis in high-fat diet-induced NASH in rats may be associated with downregulation of hepatic stimulator substance // *Journal of Molecular Medicine*. – 2011. – Vol. 89(12). – P. 1207-1217.
18. Kondro M., Mykhalchyshyn G., Bodnar P., et al. Metabolic profile and morpho-functional state of the liver in rats with glutamate-induced obesity// *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. –2013. – Vol. 26(4). – P. 379–381.
19. Hainer V. Pathophysiological preconditions of obesity / V. Hainer // *Internal. Medicine*. – 2009. – VOL. 4 – NO. 16. – P.
20. Kopelman P.G. Obesity as a medical problem / P.G. Kopelman // *Nature*. – 2000. – VOL. 404 – P. 635–643.