

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 612.111: 577.352.3]:616^009.24:612.08

Антоненко Л.І., Аршиннікова Л.Л.,
Хайтович М.В., Колесова Н.А.,
Жданова О.О.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ ЗА УМОВ КОРАЗОЛОВИХ СУДОМ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме: Встановлено, що у щурів за умов коразолових судом розвиваються мембранно-деструктивні процеси, які виявляються підвищенням мембранної проникності еритроцитів у зв'язку із зниженням їх осмотичної резистентності.

Двотижневе застосування перед моделюванням коразолових судом препаратів (ламіктала, α -токоферола і пірацетама) перешкоджало значному розвитку судом та запобігало суттєвому порушенню клітинних мембран. Найбільш виражений профілактичний ефект здійснював ламіктал.

Ключові слова: коразол, судоми, осмотична резистентність еритроцитів, ламіктал, α -токоферол, пірацетам, щури.

Судоми супроводжують різні тяжкі захворювання центральної нервової системи (епілепсію, менінгіти, травми мозку, порушення мозкового кровообігу та ін.), які приводять до зниження якості життя, втрати працездатності, інвалідизації хворих [1-6]. Патогенез судом досить складний. Незважаючи на багаточисленні дослідження вітчизняних та зарубіжних вчених, присвячених кардіо-васкулярним порушенням при ураженні ЦНС різного генезу, метаболізму в нервових клітинах, енергетичному обміну, стану структури клітинних мембран та ін., багато питань патогенезу, діагностики та фармакологічної корекції продовжують залишатися невіршеними [7-17]. Разом з тим, необхідність поглибленого вивчення цих питань особливо актуальна в теперішній час, коли спостерігається різке збільшення таких хворих як серед осіб середнього та літнього віку, так і серед дітей [18-20].

Згідно сучасних уявлень в основі патогенезу різних захворювань лежать порушення структури і функції клітинних мембран органів, тканин, в тому числі, і еритроцитів. Виходячи з цього, кожна хвороба тепер розглядається як патологія клітинних мембран [21-23]. Тому серед різних ланок патогенезу судомного синдрому важливе значення надається морфо-функціональному

стану мембран, цілісність яких є важливою умовою збереження гомеостазу. Але патогенетичні механізми на клітинно-субклітинному рівні, характерні для того чи іншого конкретного неврологічного захворювання, залишаються недостатньо вивченими.

Актуальним є і пошук та застосування в терапії судом препаратів з мембранно-стабілізуючою дією.

На сучасному рівні зростає роль комбінованої протисудомної терапії з метою зменшення ризику різних ускладнень. Така терапія передбачає застосування кількох низькодозових препаратів з різними механізмами дії. Це дозволяє зменшувати ймовірність виникнення побічних ефектів і покращувати ефективність лікування на відміну від монотерапії [24]. Хоча при цьому не можна виключати і ризик розвитку більших побічних реакцій у порівнянні з монотерапією [25, 26].

Мета дослідження – дослідити функціональний стан еритроцитарних мембран у щурів за умов коразолових судом, які моделювали на фоні попереднього щоденного двотижневого застосування лікарських препаратів.

Матеріали і методи

Дослідження проведені на 33 нелінійних щурах – самцях масою 180,0-200,0 г.

Першу групу склали інтактні щури (контроль, $n = 10$).

Судоми моделювали шляхом введення коразолу (80мг/кг в/очеревинно, II група, $n = 8$). Третю групу склали щури, які перед введенням коразолу впродовж двох тижнів щоденно отримували в/очеревинно ламіктал (10мг/кг, $n = 8$), четверту – тварини, які також впродовж двох тижнів щоденно отримували сумісно в/очеревинно три препарати – ламіктал (10мг/кг) + α -токоферол (200мг/кг) + пірацетам (400мг/кг) ($n=7$).

Коразол (пентілететразол, Sigma, США) відноситься до групи сильних аналептиків, який раніше широко використовувався при гострих отруєннях снотворними, наркотиками та в психіатрії, викликаючи збудження головного і спинного мозку. У великих дозах він проявляє судомну дію. В теперішній час коразол виключений із номенклатури лікувальних засобів як недоцільний і замінений іншими препаратами. Разом з тим, він залишається цінним для моделювання судом з метою пошуку та вивчення протисудомних препаратів [27-31].

Ламіктал – протисудомний засіб. Альфа-токоферол ацетат (Вітамін Е) – антиоксидант. Пірацетам – психотропний препарат.

Дослідження проникності клітинних мембран проводили на еритроцитах, які, як відомо, попереджують порушення інших показників організму і тому розглядаються як ранні маркери патологічних станів [32-34]. В зв'язку з цим саме їх широко використовують в якості моделі для оцінки стану мембранного апарату організму. Подібність будови їх мембрани з плазматичними мембранами різних органів і тканин дозволяє вважати, що процеси, які відбуваються в еритроцитарній мембрані аналогічні змінам у всіх інших

мембранах, хоча ліпідні структури їх частково і відрізняються [23, 32-36].

Проникність еритроцитарних мембран визначали за показником осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) методом Дейсі [37]. Принцип його полягає у визначенні проценту клітин, лізованих при певній концентрації NaCl (від 0,5% до 0,1%, рН 7,4). Про ступінь патологічного процесу судили по відсотку зростання або зниження гемолізу еритроцитів у гіпотонічних розчинах.

Цей метод відзначається високою чутливістю, інформативністю, широко використовується в клініці та експерименті для характеристики перебігу патологічного процесу, його прогнозу та оцінки ефективності фармакотерапії [32-38].

Достовірність отриманих результатів оцінювали по t-критерію Ст'юдента. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Дослідження, проведені на інтактних щурах з коразоловими судомами, виявили значні зміни з боку осмотичної резистентності еритроцитів (табл.).

У інтактних щурів гемоліз еритроцитів реєструється, починаючи з 0,4%-ої концентрації NaCl. В попередніх більш високих концентраціях – 0,5% - 0,45% він, як правило, відсутній, тоді як при судамах лізис еритроцитів виявляється уже у 0,45% розчині ($4,9 \pm 0,7\%$) (табл.). З підвищенням гіпотонічності ступінь гемолізу стійких форм еритроцитів значно зростає. Так, у 0,4% NaCl рівень його збільшується майже вдвоє у порівнянні з інтактними щурами ($51,4 \pm 3,1\%$ проти $27,2 \pm 3,4\%$ в контролі, $p < 0,05$). Значно зростає при цьому гемоліз найстійкіших форм еритроцитів у щурів з судомами. Зокрема, у 0,35% NaCl він дорівнює $95,6 \pm 4,7\%$ проти $67,6$

Таблиця

Осмотична резистентність мембран еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом та на фоні попереднього двотижневого застосування лікарських препаратів ($M \pm m$)

Групи тварин	Концентрація розчину NaCl (%)				
	0.5	0.45	0.4	0.35	0.1
	Відсоток гемолізованих еритроцитів				
Інтактні ($n=10$)	0	0	$27,2 \pm 3,4$	$67,6 \pm 6,1$	100 ± 0
Інтактні + коразол (80мг/кг) ($n=8$)	0	$4,9 \pm 0,7^*$	$51,4 \pm 3,1^*$	$95,6 \pm 4,7^*$	100 ± 0
Ламіктал (10мг/кг)+ коразол (80мг/кг) ($n=8$)	0	0	$25,9 \pm 3,3^{**}$	$58,8 \pm 3,9^{**}$	100 ± 0
Ламіктал (10 мг/кг)+пірацетам (400 мг/кг) + α -токоферол (200мг/кг)+коразол (80мг/кг) ($n=7$)	0	0	$36,0 \pm 2,9^{**}$	$85,7 \pm 6,1$	100 ± 0

* Вірогідність відносно групи «інтактні щури»;

** Вірогідність відносно групи «інтактні щури + коразол»

$\pm 6,1\%$ у контролі ($p < 0,05$). Тобто, у щурів за умов коразолових судом суттєво збільшується кількість гемолізованих, тобто низькостійких еритроцитів у всіх гіпотонічних концентраціях NaCl, що виходить далеко за межі вихідних даних і свідчить про суттєві порушення з боку нормального функціонування клітинних мембран, у першу чергу, їх проникності.

Введення коразолу на фоні двотижневого застосування ламіктала не викликало судом, а показники гемолізу еритроцитів у всіх концентраціях NaCl практично залишалися на рівні контрольних величин. У 0,5% та 0,45% розчинах гемоліз, як і у інтактних тварин, був відсутнім. У 0,4%-ному він дорівнював $25,9 \pm 3,3\%$ проти $27,2 \pm 3,4\%$ у контролі; у 0,35% NaCl – $58,8 \pm 3,5\%$ проти $67,6 \pm 6,1\%$ відповідно. Ці дані свідчать про відсутність зростання низькостійких еритроцитів у даній групі щурів.

Аналогічна картина, хоча і менш виражена, спостерігається і при двотижневому сумісному застосуванні трьох препаратів – ламіктала, пірацетама та -токоферола. У 0,5-0,45%-них розчинах NaCl гемоліз також був відсутнім. У 0,4%-ному він дорівнював $36,0 \pm 2,9\%$, у 0,35% – $85,7\%$, тобто на 30% і 10% відповідно був нижчим у порівнянні з інтактними щурами, яким вводився коразол. В той же час на 39% і 46% відповідно він перевищував рівень гемолізу у щурів, яким вводився тільки ламіктал.

Отже, кращі результати при застосуванні коразолу отримані у тварин з попереднім двотижневим введенням ламіктала. В цих умовах судомні були відсутні, а рівень гемолізу у всіх досліджуваних гіпотонічних концентраціях NaCl практично відповідав нормі, що свідчить про відсутність порушень з боку функціонального стану еритроцитарних мембран.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що при коразолових судамах розвиваються суттєві деструктивні процеси, які проявляються порушеннями мембранної проникності клітин як наслідок збільшення кількості низькостійких еритроцитів, про що свідчить високий рівень гемолізу у всіх концентраціях NaCl.

Такий стан ОРЕ пов'язаний з різким погіршенням під час судом дихальної і серцево-судинної систем, що явилось причиною виникнення кількох взаємопов'язаних механізмів розвитку даних порушень.

Основним із них є активація пероксидного окиснення ліпідів, яка інтенсифікується при багатьох захворюваннях і вважається універсаль-

ним патологічним мембранним фактором [39]. До того ж в мембранах еритроцитів існують всі умови для розвитку вільнорадикального окислення і накопичення перекисей: велика кількість поліненасичених жирних кислот, гемового заліза, кисню. Але незалежно від причин, деградація еритроцитів пов'язана з порушеннями ліпідного складу мембран, в яких під впливом тих чи інших факторів знижується вміст ліпідів фосфоліпідної фракції (фосфатидилсеріна, сфінгомеліна, фосфатидилхоліна) і підвищується збільшення долі лізофосфоліпідів, які дають суттєвий цитолітичний ефект [8,15,17, 40-43].

Тривале застосування ламіктала проявило протисудомний ефект, що позитивно вплинуло на стан ОРЕ у даній групі тварин. Як відомо, ламіктал блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригнічує надлишкове вивільнення глутамата амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку судом. Відсутність тяжких зрушень з боку вищеназваних систем організму в умовах дії ламіктала позитивно відбилосся і на функціональному стані клітинних мембран.

Досить ефективним виявилось і сумісне застосування трьох препаратів. Крім позитивної дії на організм ламіктала в умовах коразолу, аналогічно вплинули на організм пірацетам, здібний покращувати ряд функцій ЦНС, кровообіг і енергетичні процеси мозку та альфа-токоферол – найбільш активний серед антиоксидантів клітинних мембран за рахунок здібностей приєднувати і віддавати електрони. Він виконує в організмі важливу захисну функцію, запобігаючи рушійній дії вільних радикалів, головною мішенню яких є ненасичені вуглеводні зв'язки жирних кислот, що входять до складу ліпідів. Вітамін Е широко використовується при різних захворюваннях, в тому числі, і при епілепсії для підвищення ефективності протисудомних препаратів [43,44].

Сумісне застосування впродовж двох тижнів перед моделюванням коразолових судом трьох препаратів – ламіктала, пірацетама та – токоферола послабило інтенсивність судомного припадку та покращило стан еритроцитарних мембран. Але повної нормалізації цих показників, яка визначалася при застосуванні одного ламіктала, не наступило.

Разом з тим, застосування цих препаратів при коразолових судамах є досить обґрунтованим. Причина в частковому покращенні ОРЕ можливо пов'язана зі схемою або дозами їх застосування.

Пошук антисудомних та мембраностабілізую-

чих засобів продовжує залишатися актуальною проблемою.

Висновки

1. У щурів за умов експериментальної моделі коразолових судом розвиваються мембранодеструктивні процеси, які проявляються підвищенням проникності еритроцитарних мембран в результаті зниження їх осмотичної резистентності.
2. При моделюванні коразолових судом у щурів кращі протисудомні результати отримані при попередньому двотижневому застосуванні ламіктала. За цих умов судо-

ми були відсутніми, а ступінь гемолізу еритроцитів у всіх досліджуваних гіпотонічних концентраціях NaCl практично відповідав нормі.

3. Сумісне застосування впродовж двох тижнів перед моделюванням коразолових судом трьох препаратів – ламіктала, пірацетама та α -токоферолу зменшило інтенсивність судомного припадку та покращило стан еритроцитарних мембран. Але повної нормалізації цих показників не наступило.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН У КРЫС ПРИ КОРАЗОЛОВЫХ СУДОРОГАХ

Антоненко Л.И., Аршинникова Л.Л., Хайтович Н.В., Колесова Н.А., Жданова О.О.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: Установлено, что у крыс при коразоловых судорогах развиваются мембранно-деструктивные процессы, которые проявляются повышением мембранной проницаемости эритроцитов в связи со снижением их осмотической резистентности.

Двухнедельное применение перед моделированием коразоловых судорог препаратов (ламиктала, α -токоферолу и пирacetаму) препятствовало значительному развитию судорог и предотвращало существенное нарушение клеточных мембран. Особенно это касалось ламиктала.

Ключевые слова: коразол, судороги, осмотическая резистентность эритроцитов, ламиктал, α -токоферол, пирacetам, крысы.

FUNCTIONAL CONDITION OF THE ERYTHROCYTICAL MEMBRANES IN RATS WITH CORASOL CONVULSIVE

Antonenko L.I., Arshynnikova L.L., Haitovich M.V., Kolesova N.A., Jdanova O.O.

Bohomolets National Medical University

Abstract. We established that membrane-destructive processes developed in rats with corasol convulsive and it displayed in rise penetration the erythrocytical membranes because of decrease the osmotical resistance.

Lamictal, α -tokoferol, piracetam were cesed during fortnight before reproduction the corasol convulsive and it prevented considerable development the convulsive and essenital breach the membranes of cells and it touch lamictal especially.

Key words: corasol, convulsive, osmotical resistance of the erythrocytes, lamictal, α -tokoferol, piracetam, rats.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карлов В.Я. Эпилепсия //М.: Медицина, 1990. – 336с.
2. Яхин Ф.А., Попова Э.Н., Яхина Ф.Ф. Цереброваскулярные нарушения и эпилепсия //Казань, 1990. – 213с.
3. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др.. Эпилепсия у больных ишемической болезнью головного мозга //Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1997. - №8. – С. 11-13.
4. Браун Т., Холенс Г. Эпилепсия: Клиническое руководство. Пер. с англ. под ред. К.Ю. Мухина //-М.: „БИНОМ”, 2006. – 288с.
5. Громов С.А., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение //СПб.: НИЦ ВМА, 2008. – 392с.
6. Неврологічні аспекти епілептології. Методичні матеріали до лекцій і семінарських занять циклу ТУ: Навчал. посібник /Ткаченко О.В., Коваль А.З., Корженевський Л.В. та інші. – К.: - 2008. – 111с.
7. Шпрах В.В., Синьков А.В., Синькова Г.М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией //Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2000. - №9. – С.16-20.
8. Mameli O., Caria M.A., Melis F. et al. Autonomic nervous system activity and life threatening arrhythmias in experimental epilepsy //Seizure. – 2000. – Vol, 10, № 4. – P. 269-278.
9. Tigarar S., Molqaared H., Mc Clelland R., Jaffe A.S. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients //Neurology - 2003. - Voi. 60, №3. - P. 492-495.
10. Гафуров Б.Г., Абдурахманова Н.Д. Кардиоваскулярные расстройства у больных с различными клиническими формами эпилепсии //Международный неврологический журн. – 2009. - №7(29) (оригинальное исследование).
11. Дубенко А.Е. Состояние энергетического обмена у больных эпилепсией, его роль в патогенезе заболевания и направленная медикаментозная коррекция. Рукопис дис. на здобуття вченого ступеня докт. мед. наук. Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, 2001.
12. Антоненко Л.І., Аршиннікова Л.Л., Жданова О.О. Фармакологічна корекція проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ) у шурів за умов відтворення електросудомного синдрому (ЕСС) //”Розвиток наукових досліджень 2011”. Матер. міжнародн. науково-практичної конф. 28-30 листопада 2011 р., Полтава. – С. 25-27.
13. Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І., Жданова О.О. Енергетичний обмін у нирках шурів за судомного синдрому //”Розвиток наукових досліджень 2011”. Матер. міжнародн. науково-практичної конф. 28-30 листопада 2011 р., Полтава. – С. 27-29.
14. Антоненко Л.І., Аршиннікова Л.Л., Жданова О.О. Фармакологічна корекція біоелектричної активності міокарда шурів за судомного синдрому (СС) //”Наукові дослідження – теорія та експеримент 2012”. Матер. 8 міжнародн. науково-практичної конф. 28-30 травня 2012 р. – С. 13-17.
15. Колесова Н.А., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М. Морфологічні зміни міокарда шурів після моделювання судомного синдрому та його фармакотерапія //”Наукові дослідження – теорія та експеримент 2012”. Матер. 8 міжнародн. науково-практичної конф. 28-30 травня 2012 р. – С. 13-17.
16. Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І. Роль ламіктала в регуляції енергетичного гомеостазу при судомному синдромі //Науковий вісник Нац. мед. ун-ту імені О.О. Богомольця. – 2013. - №2-3. – С. 18-21.
17. Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л. та інші. Зміни енергетичного обміну та структури нирок за умов відтворення коразолової моделі судомного синдрому //Науковий вісник Нац. мед. ун-ту імені О.О. Богомольця. – 2013. - №2-3. – С. 138-143.
18. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей //М.: МИА, 2007. – 563с.
19. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей //М.: Медицина, 2010. – 718с.
20. Хмелевская И.Г., Афанасьев В.А., Калинина Е.В. Иммуномета-болический статус детей с различными формами эпилепсии //Курский научно-практический вестник. - 2002. - №2. – С.13-25.
21. Соловйов А.И. Хвороба як патологія клітинних мембран //Ліки та життя. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. - Київ, 15-18 лютого 2005р. Тези доп. – С.58.
22. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия – патология клеточных мембран //М.: - 1987. – 298с.
23. Гула Н.М. Порушення ліпідів мембран як основа розвитку патології та мішень для створення нових ліків //Лікування та діагностика. – 1998. - №4. – С.7-8.
24. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. – К.: Здоров’я, 1991. – 200 с.
25. Зенков А.Р. Утяжеление течения эпилепсии, связанное с противосудо-рожной фармакотерапией //Журн. неврологии и психиатрии. – 2005. – Т. 105, №10. – С.52-54.
26. Авакян Г.Н., Аксенова М.Г., Бадалян О.Л. и др. Неэффективность противоэпилептической терапии. Основные причины и возможные пути ее преодоления //Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – Вып. 2. – С. 40-42.

27. Калуев А.В., Филоненко М.А., Громов Л.А. Нейромедиаторные механизмы действия коразола //Фізіологічний журнал. – 2000. – Том 46, №4. – С.80-87.
28. Башкатова В.Г. Роль оксида азота и процессов перекисного окисления липидов при моделировании судорожных состояний, ишемии мозга и нейротоксического действия амфетамина //Автореф. докт. дисс., 2001.
29. Вишкова Г.Ю., Наркевич В.Б., Микоян В.Д., Башкатова В.Г. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и -токоферолом //Эксперимент. и клинич. фармакол. – 2003. - №4. – С.19-23.
30. Ницинская Л.Е. Изучение противосудорожного действия белка теплового шока 70кДа в моделях генерализованной эпилепсии у крыс //Автореф. канд. дисс. СПб, 2010. – 22с.
31. Сурина Н.М. Физиолого-генетическое исследование предраспо-ложенности к катаlepsии //Автореф. канд. дисс. М., 2011. – 20с.
32. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита //Томск, 2004. – 263с.
33. Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы) //Биохимическая химия. – 2005. – Т.51. – Вып.2. – С.118-126.
34. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембран. – Минск: Наука и техника, 1981. – 414 с.
35. Губський Ю.І. Біохімічна хімія //Київ – Вінниця „Нова книга”. – 2007. – 655с.
36. Введение в биомембранологию: Учебное пособие / под ред. А.А. Болдырева) – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 208с.
37. Базарнова М.А. Клінічна лабораторна діагностика : практичні заняття з клінічної біохімії. – К.: Вища школа, 1994. – 432с.
38. Мойсеенко, Антоненко Л.И., Аршинникова Л.Л., Арутюнова К.Ш., Пасько И.В. Показатель проницаемости эритроцитарных мембран в оценке функционального состояния организма //Крымский терапевт. жур-л. – 2007. – Т.2, №2. – С.33-37.
39. Ушакова В.М., Иоанидис Н.В., Кадочникова Г.Д., Девеева З.М. Контроль перекисного окисления липидов //Новосибирск, 1993. – 350с.
40. La Celle P.L., Weed R.I., Santillo P.A. Патофизиологическое значение нарушений формы эритроцитов //Биомембраны и болезнь: М., «Медицина». – 1980. –С.17-34.
41. Финдлей Дж, Эванс J. Биологические мембраны: методы //М. – 1990.
42. Борисов Ю.А., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценки (обзор литер.) //Клинич. лабор. диагностика. – 2007. - №12. – С.36-39.
43. Краснокутский С.В., Шапоренко С.В. Витамин Е в профилактике и лечении состояний, связанных с активацией перекисного окисления липидов //Кровообіг та гемостаз. – 2010. - №1-2. – С.115-120.
44. Traber M.Y. Vitamin E regulatory mechanisms //Annu Rev. Nutr. – 2007/ - 27/ -347-362.