

А.Ф. ВИСМОНТ, Ф.И. ВИСМОНТ

ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И МОЧЕВИНЫ КРОВИ В ПРОЦЕССАХ ТЕПЛООБМЕНА, ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ТЕПЛОВОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих об участии мочевины и аргиназы печени, которая является важным ферментом цикла мочевины, в жизнедеятельности организма в норме и при патологии [1,2,3]. Имеются сведения о значимости аргиназы печени и мочевины крови в процессах терморезистентности и адаптации животных к холоду [4,5,6]. В то же время остается неясным значение активности аргиназы печени в формировании тиреоидного статуса организма, клеточном метаболизме тиреоидных гормонов, имеющих важную значимость в механизмах и процессах терморегуляции. Полностью отсутствуют данные о роли аргиназы печени в поддержании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела при перегревании. Однако ее участие в этих процессах вполне закономерно, учитывая, что цикл мочевины и L-аргинин-NO система взаимосвязаны [7,8,9], так как последним этапом образования мочевины является гидролитическое расщепление аргиназой аминокислоты L-аргинина, являющейся основным источником образования монооксида азота [10,11,12], который является высокоэффективным регулятором метаболизма и играет важную роль в механизмах регуляции детоксикационной функции печени, температуры тела и экспрессии белков теплового шока [13,14,15,16].

Целью исследования явилось выяснение значимости аргиназы печени и мочевины крови в регуляции температуры тела, процессах детоксикации и тепловой устойчивости при перегревании.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160-220г. и кроликах обоих полов массой 2,5-3,0 кг. Перегревание животных осуществляли в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40-42°C. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина). Мерказолил в дозе 25 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотного-этанольного осаждения, разработанным В.М. Мойным с соавт. [17], СТК-способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. [18]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в боковом положении [19].

С целью выяснения значимости аргиназы печени и монооксида азота (NO) в регуляции температуры тела использовали ингибитор аргиназы N⁰-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективные блокаторы NO-синтазы – метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США) и N^G-нитро-L-аргинин (L-NNA) производства

Sigma (США). Nor-NOHA в дозе 10 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение недели, а L-валин (100 мг/кг), за 30 мин до начала опыта, крысам – внутрибрюшинно, а кроликам – внутривенно. L-NAME в дозе 25 мг/кг, а L-NNA в дозе 20 мг/кг вводили однократно: кроликам – внутривенно, крысам – внутрибрюшинно. Для изучения влияния мочевины и L-аргинина на показатели терморегуляции проводилось введение кроликам внутривенно, а крысам внутрибрюшинно раствора мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) в дозе 0,3, 1,0 и 3,0 г/кг или L-аргинина гидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) в дозе 100 мг/кг.

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов [20]. Концентрацию мочевины в крови определяли фотометрически [21], а активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [22]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращено-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [23].

Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т₃) и тетрайодтиронина (Т₄) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Температуру кожи, как и ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде среднего арифметического и его ошибки ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывалась при «р» менее 0.05.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что пребывание крыс (n=10) и кроликов (n=8) в термокамере (40-42°C) приводит к повышению ректальной температуры на 1,5, 2,6 и 3,0°C (p<0,001) у крыс и на 0,8, 1,6 и 2,0°C (p<0,001) у кроликов через 15, 30 и 60 мин температурного воздействия соответственно. Установлено, что при перегревании понижается уровень ТТГ и изменяется содержание в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих важное значение в механизмах терморегуляции и адаптации к экстремальным условиям существования. При перегревании крыс (n=8), через 30 и 60 мин температурного воздействия, уровень ТТГ в плазме крови снижался на 27,6% (p<0,05) и 28,1% (p<0,05), а концентрация Т₃ на 23,1% (p<0,05) и 35,7% (p<0,05) и составляли соответственно 2,1±0,23 мМЕ/л и 2,3±0,31 мМЕ/л, 1,0±0,09 нМоль/л и 0,9±0,05 нМоль/л. Содержание Т₄ в плазме крови у животных снижалось на 33,8% (p<0,05), только на 30 мин перегревания и составляло 39,5±3,15 нМоль/л.

Обнаружено, что перегревание крыс приводит к снижению активности аргиназы печени. Так, через 30 и 60 мин температурного воздействия, активность аргиназы печени у крыс (n=7) в опыте, по сравнению с контролем, снижалась на 38,1% (p<0,05) и 43,4% (p<0,05) и составляла, соответственно, 4,3±0,28 и 4,0±0,35 мкМоль мочевины/г. сырой ткани·час. Уровень мочевины в плазме крови у животных в этих условиях статистически значимо не изменялся.

Выявлено, что ПНС у крыс (n=7), через 30 мин. от начала перегревания, повышалась на 16,0% (p<0,05), а через 60 мин. – на 20,3% (p<0,05) и составляла 31±2,6 мин. и 32±2,8 мин. соответственно. В условиях перегревания (через 30 и 60 мин от начала температурного воздействия) в плазме крови у крыс (n=7) возрастало на 43,2% (p<0,05) и 69,0% (p<0,05) содержание СМ и повышалась токсичность плазмы крови на 18,4% (p<0,05) и 25,4% (p<0,05) соответственно, по сравнению с их значениями у контрольных животных (условия термокамеры при 20-22°C).

Обнаружено, что перегревание животных в течение 60 мин приводит к увеличению концентрации ряда свободных аминокислот в плазме крови. В условиях гипертермии в

плазме крови крыс (n=7) возрастало содержание глутамата (на 24,9%, p<0,01), таурина (на 49,7%, p<0,05), тирозина (на 77,0%, p<0,02), валина (на 51,2%, p<0,001), изолейцина (на 66,8%, p<0,001), фенилаланина (на 47,7%, p<0,01), лейцина (на 45,2%, p<0,05), лизина (на 60,9%, p<0,001) и понижался уровень серина (на 10,7%, p<0,02), аргинина (на 27,9%, p<0,02) и аланина (на 29,7%, p<0,001).

Таким образом, при гипертермии имело место снижение концентрации в плазме крови аргинина, аминокислоты, которая является субстратом как для аргиназы, так и NO-синтазы [10,24]. В то же время уровень валина – ингибитора аргиназы [25], повышался при воздействии внешнего тепла.

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы *пог*-НОНА [26,27] в дозе 10 мг/кг, как и однократная внутрибрюшинная инъекция ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100 мг/кг достоверно не сказывались на ректальной температуре и приводили к снижению активности аргиназы печени на 71,2% (p<0,05, n=7) и 83,5% (p<0,05, n=8), а также уровня мочевины в плазме крови на 50,3% (p<0,05, n=6) и 56,4% (p<0,05, n=7) соответственно. Обнаружено, что у крыс, которым в течение 7 дней ежедневно внутрибрюшинно, а затем, за 30 мин до перегревания, вводили физ. раствор, воздействие внешнего тепла (40-42°C) в течении 60 и 120 мин приводило к повышению ректальной температуры на 2,7°C (p<0,001) и 3,3°C (p<0,001), которая достигала 40,5±0,10°C и 41,1±0,12°C (n=8), а у животных в условиях действия *пог*-НОНА или L-валина температура возрастала, соответственно, с 37,9±0,09°C до 40,1±0,10°C и 40,6±0,16°C (n=7) и с 38,1±0,06°C до 40,1±0,09°C и 40,4±0,14°C (n=12) и повышение составляло 2,2°C и 2,7°C для *пог*-НОНА и 2,0°C и 2,3°C для L-валина (p<0,05).

У крыс, предварительно (за 30 мин до начала перегревания) получавших L-валин (100 мг/кг), имело место при 60 мин воздействия внешнего тепла, понижение по сравнению с животными в контроле, концентрации мочевины в плазме крови на 28,9% (p<0,05, n=8) и повышение уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 50,0% (p<0,01, n=7). Концентрация мочевины и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови у крыс (n=7) контрольной группы составила 3,8±0,23 мМоль/л и 5,7±0,41 мкМоль/л соответственно. Содержание T₃ в крови при гипертермии у крыс (n=7), предварительно до перегревания получивших L-валин (100 мг/кг), по сравнению с уровнем в контрольной группе животных (внутрибрюшинное введение физраствора и перегревание в течение 60 мин) было ниже на 36,4% (p<0,05), а концентрация T₄ выше на 34,4% (p<0,05).

Выживаемость крыс, предварительно (за 30 мин до воздействия внешнего тепла) получивших L-валин (100 мг/кг) в условиях перегревания, была значительно выше. Так, 50% животных опытной группы (n=20), в условиях воздействия высокой внешней температуры (40-42°C), погибли через 255 мин, а 50% животных контрольной группы погибли через 225 мин, т.е. жили на 30 мин меньше (рис. 1).

Учитывая, что функциональное состояние печени во многом определяет тиреоидный статус организма [28], были проведены опыты по изучению влияния перегревания на процессы терморегуляции, активность аргиназы и состояние детоксикационной функции печени у гипо- и гипертиреоидных крыс.

Выявлено, что у крыс (n=7) с экспериментальным гипертиреозом повышалась температура тела на 0,8°C и активность аргиназы печени на 41,0% (p<0,05). Обнаружено, что наряду с активацией процессов теплопродукции и энергетического обмена у крыс в условиях гипертиреоза имеет место повышение детоксикационной функции печени. Так, ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутрибрюшинно) в этих условиях сокращалась на 26,5% (p<0,05, n=7) по отношению к контролю (эутиреоидные животные, получавшие в течение 60 дней 1% крахмальный раствор интрагастрально ежедневно) и составляла 21,4±2,65 мин, содержание в плазме крови СМ снижалось на 21,6% (p<0,05, n=7), а степень ее токсичности уменьшалась на 19,8% (p<0,05, n=7) и составляли, соответственно, 0,59±0,014г/л и 1,2±0,12 ед.

Угнетение аргиназы печени L-валином устраняло развитие характерных изменений

температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина. Так, ректальная температура у гипертиреоидных крыс (n=8), получавших через день в течение 20 дней, за 30 мин до введения T₃, внутривентриально L-валин (100,0 мг/кг), была на 0,7 °С (p<0,05) ниже значений температуры тела у животных (n=7) контрольной группы (у гипертиреоидных крыс, которым вместо L-валина вводили физраствор) и составляла 37,2±0,13°С.

В условиях гипертиреоза уровень валина в плазме крови снижался на 31,7% (p<0,05, n=7), а мочевины – статистически значимо не изменялся.

Выявлено, что у гипотиреоидных крыс имеет место снижение температуры тела и активности процессов детоксикации. Так, до начала введения мерказолила, ректальная температура у крыс опытной группы составляла 37,3±0,10°С (n=12), а через 60 дней его применения снижалась на 0,9°С (p<0,05). В условиях гипотиреоза имело место снижение активности детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс (n=8) увеличивалась на 29,4% (p<0,05) и составляла 36,5±3,85 мин. Содержание в плазме крови гипотиреоидных крыс СМ возрастало на 18,8% (p<0,05) и было равным 0,86±0,009 г/л, а СТК в этих условиях достигала значений 1,7±0,16 ед., т.е. увеличивалась на 17,1% (p<0,05) по сравнению с контрольной группой (интрагастральное введение 1% крахмального раствора в течение 60 дней). У гипотиреоидных крыс снижалась активность аргиназы печени на 25,6% (p<0,05, n=7) и повышался уровень валина в крови на 22,5% (p<0,05, n=7). Уровень мочевины в крови в этих условиях достоверно не изменялся.

Учитывая, что мочевины, через инактивацию протеолитических ферментов, пептидгидролаз [29,30], может играть важную роль в процессах образования и деградации целого ряда пептидных гормонов, цитокинов и простагландинов, участвующих в регуляции температуры тела, можно было предположить, что мочевины крови имеет значение в выявленных особенностях процессов терморегуляции и изменениях уровня T₃ в крови при перегревании в условиях угнетения аргиназы печени.

Как показали опыты, внутривентриальное введение крысам и введение в кровотоки кроликам раствора мочевины в дозе 0,1, 0,3 и 1,0 г/кг не влияет на температуру тела и только лишь в дозе 3,0 г/кг приводит к значительному снижению температуры тела уже через 15 и 30 мин после инъекции (рис. 2). В условиях гипотермии, вызванной внутривентриальным введением мочевины (через 60 мин после инъекции препарата), в плазме крови крыс имело место значительное снижение целого ряда свободных аминокислот и особенно аргинина (на 95,5%, p<0,001). Однако, в этих условиях уровень валина в плазме достоверно не изменялся, а содержание NO₃⁻/NO₂⁻ резко возрастало (на 69,5%, p<0,01).

В опытах на крысах выявлено, что предварительное (за 30 мин до воздействия внешнего тепла) внутривентриальное введение раствора мочевины (300 мг/кг) приводит к снижению тепловой устойчивости и выживаемости животных в условиях перегревания. Так, если в контрольной группе животных (n=12) в условиях перегревания (40-42°С), крысы начали погибать после 2,5 часа пребывания в термокамере и через 4 часа уже никто из животных не выжил. В опытной группе животных, получивших за 30 мин до перегревания внутривентриально мочевины в дозе 300 мг/кг, крысы (n=12) начинали погибать через 1,5 часа и к 3 часам погибли все животные, т.е. летальность составила 100%.

Учитывая, что L-аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза NO [9,24], были основания полагать, что выявленные эффекты мочевины могут быть связаны с изменением активности L-аргинин-NO системы, а соответственно уровня NO.

Установлено, что перегревание животных, в условиях действия в их организме веществ, ингибирующих активность NO-синтазы, приводит к более значительному подъёму температуры тела. Так, у крыс, предварительно (за 30 мин до перегревания) получивших внутривентриально физраствор, воздействие внешнего тепла (40-42°С) в течение 60 мин приводило к повышению ректальной температуры на 2,5°С (p<0,001), которая достигала

40,1±0,13°C (n=7), а в условиях действия L-NAME (25 мг/кг) или L-NNA (20 мг/кг) температура возрастала с 37,5±0,11°C до 41,1±0,10°C (n=8) и с 37,4±0,10°C до 40,8±0,11°C (n=7) и повышение составило уже 3,6°C (p<0.001) и 3,4°C (p<0.001) соответственно. У крыс (n=7) в опыте, предварительно получивших L-NAME (25 мг/кг), отмечалось повышение по сравнению с животными контрольной группы мочевины на 27,5% (p<0,05) и снижение на 31,1% (p<0,05) концентрации $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови.

С целью выяснения роли NO в процессах детоксикации и изменений уровня йодтиронинов в крови при перегревании нами было изучено влияние веществ, угнетающих активность NOS, не только на характер формирования терморегуляторных реакций организма, но и на особенности изменения детоксикационной функции печени, уровня йодтиронинов в плазме крови животных при перегревании.

Выявлено, что у крыс, предварительно (за 30 мин до перегревания) получивших ингибитор NO-синтазы L-NAME (25,0 мг/кг) или L-NNA (20,0 мг/кг), действие внешнего тепла (40-42°C в течение 60 мин) по сравнению с животными контрольной группы (перегревание в течение 1 часа животных, получивших физраствор внутрибрюшинно) сопровождалось повышением содержания в плазме крови CM на 26,8% (p<0,05) и 20,1% (p<0,05), которое составляло 0,89±0,015 г/л (n=7) и 0,83±0,012 г/л (n=7) соответственно. СТК у опытных крыс по сравнению с животными контрольной группы были выше на 30,8% (p<0,05, n=7) и 25,3% (p<0,05, n=6), а ПНС – на 23,2% (p<0,05, n=7) и 20,7% (p<0,05, n=7) соответственно.

Учитывая, что функциональное состояние печени и NO имеют важное значение в формировании тиреоидного статуса организма представляло особый интерес выяснить, как будет изменяться уровень йодсодержащих гормонов в крови на действие внешнего тепла у животных, предварительно получивших внутрибрюшинно L-NAME.

В опытах на крысах установлено, что предварительное внутрибрюшинное введение (за 30 мин до перегревания) L-NAME (25,0 мг/кг) предупреждало снижение концентрации T_4 и способствовало понижению уровня T_3 в крови животных при действии высокой (40-42°C) внешней температуры. Так, концентрация T_3 в плазме крови крыс, подвергшихся перегреванию (60 мин), в условиях действия в организме L-NAME составляла 0,8±0,02 нМоль/л (n=8), а в контроле (внутрибрюшинное введение физраствора и пребывание в термокамере при температуре воздуха 40-42°C в течение 60 мин) – 1,1±0,10 нМоль/л (n=7). Уровень T_4 в плазме крови при гипертермии у крыс, предварительно до перегревания получивших L-NAME, по сравнению с уровнем в контрольной группе животных (внутрибрюшинное введение физраствора и пребывание в термокамере при температуре воздуха 20-22°C), был выше на 22,0% (p<0,05). Температура тела крыс (n=8) через 60 мин перегревания в условиях действия в организме L-NAME, достигала значений 40,7±0,14°C, в то время как у контрольной группы животных была равной 40,0±0,11°C (n=7).

Опыты, выполненные на кроликах, показали, что предварительное (за 15 мин до воздействия тепла) введение в кровоток L-NAME (25,0 мг/кг) усугубляет снижение уровня йодтиронинов в плазме крови, особенно T_3 , вызываемое 30 мин воздействием высокой внешней температуры (40-42°C). Так, если через 30 мин от начала воздействия температурного фактора наступало понижение в плазме крови у кроликов в контроле концентрации T_3 и T_4 на 39,5% (p<0,05) и 20,0% (p<0,05) и уровень йодтиронинов составлял 5,4±0,49 нМоль/л (n=6) и 48,3±4,25 нМоль/л (n=6) соответственно, то в условиях действия ингибитора NO-синтазы снижение составляло 61,7% (p<0,05, n=5) и 44,3% (p<0,05, n=6). ПНС у кроликов в этих условиях по сравнению с животными контрольной группы (только перегревание) увеличивалась на 20,5% (p<0,05, n=6) и составляла 26,1±2,07 мин.

Таким образом, перегревание животных в условиях действия в их организме веществ, угнетающих активность NO-синтазы, сопровождается значительным снижением содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и повышением уровня мочевины в плазме крови, а также более выраженным

угнетением процессов детоксикации, снижением уровня T_3 и T_4 в крови и тепловой устойчивости организма и приводит к более значительному подъёму температуры тела.

Выводы

Следовательно, результаты выполненных исследований дают основание заключить, что:

- температура тела, тиреоидный статус и активность процессов детоксикации у крыс и кроликов при перегревании зависят от активности аргиназы печени и уровня валина в плазме крови, ее определяющую;
- депрессия аргиназы печени у крыс L-валином усугубляет снижение уровня трийодтиронина в плазме крови при воздействии внешнего тепла, ослабляет развитие гипертермии и повышает выживаемость животных при перегревании;
- у гипертиреоидных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность аргиназы печени, процессов детоксикации и температура тела;
- депрессия аргиназы печени, вызываемая введением в организм L-валина, препятствует повышению температуры тела и развитию характерных изменений в процессах детоксикации на действие экзогенного трийодтиронина;
- снижение активности аргиназы печени имеет важное значение для формирования тиреоидного статуса и процессов тепловой устойчивости при перегревании у крыс;
- уровень мочевины в крови влияет на активность L-аргинин-NO-системы, аргиназы печени и терморезистентность крыс при перегревании. Предварительное введение в организм мочевины в дозе 3,0 г/кг снижает тепловую устойчивость и выживаемость животных при перегревании.

Литература

1. Гершенович З.С., Крическая А.А., Шугалей В.С. // *Вопр. мед. химии*. 1972. Т. 17, № 2. С. 207-211.
2. Prabhakar S.S., Zeballos G.A., Montoya-Zavala M., Leonard C. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 1997. Vol. 273. P. 1882-1888.
3. Xiao S., Erdely A., Wagner L., Baylis C. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. Vol. 280, № 6. F 996-F 1000.
4. Абдуллаев Р.А., Эмирбеков Э.З. // *Укр. биохим. журн.* 1991. Т. 63, № 2. С. 108–111.
5. Шугалей В.С., Ананян А.А., Ломакина Л.В., Арутюнян Л.С. // *Укр. биохим. журн.* 1981. Т. 53, № 5. С. 110-113.
6. Шугалей В.С., Козина Л.С. // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1977. Т. 63, № 8. С. 1199-1202.
7. Scaglia F., Brunetti-Pierri N., Kleppe S., Marini J., Carter S., Garlick P., Jahoor F., O'Brein W., Lee B. // *J. Nutr.* 2004. Vol. 134 (Suppl.). S. 2775-2782.
8. Chimenti R., Martino G., Mazzulla S., Sesti S. // *Physiol. Res.* 2007. Vol. 56. P. 427-432.
9. Morris, S.M. // *Annu. Rev. Nutr.* 1992. Vol. 12. P. 81–101.
10. Дмитренко Н.П., Кишко Т.О., Шандренко С.Г. // *Укр. хіміотерапевт. журн.* 2008. № 1/2. С. 137-141.
11. Lorzynski G., Suschek C.V., Kolb-Bachoten V. // *Nitric Oxide*. 2006. Vol. 14, № 4. P. 300-308.
12. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицин Н.С. *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих*. М. : Наука. 1998. 159 с.
13. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. // *Биохимия*. 1998. Т. 63, № 7. С. 905-923.
14. Gerstberger R. // *News Physiol. Sci.* 1999. Vol. 14, № 2. P. 30–36.

15. Scammel, T.E. Elmquist J.K., Saper C.B. // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 271. P. 333-338.
16. Holowatz L.A., Kenney W.L. // *J. Physiol.* 2007. Vol. 581, № 2. P. 863–872.
17. А.с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. / В.М. Моин [и др.] – №4323421/28-14 ; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89 // *Открытия. Изобретения.* 1989. № 41. С. 415.
18. А.с. 1146570 СССР, МКИ б ОI № 1/28. / О.А. Радькова [и др.] – № 3458007/28-13; заявлено 18.06.84; опубл. 23.03.85 // *Открытия. Изобретения.* 1985. №11. С. 616.
19. Парк Д.В. Биохимия чужеродных соединений. М. : Медицина, 1973. 287 с.
20. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. // *Clin. Chem.* 1995. Vol. 41, № 6. P. 892-896.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Минск : Беларусь, 2002. Т. 1. 495 с. ; Т 2. 463 с.
22. Geyer J.W., Dabich D. // *Anal. Biochem.* 1971. Vol. 39, № 2. P. 412-417.
23. Дорошенко Е.М. // *Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. Минск, 2010. С. 126.*
24. Scibior D., Czczot H. // *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2004. Vol 58. P. 321-332.
25. Carvajal N., Cederbaum S.D. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1986. Vol. 870, № 2. P. 181-184.
26. Boucher J.L. // *Fund. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 18, № 1. P. 5-15.
27. Boucher J.L., Custot J., Vadon S., Delaforge M., Lepoivre M., Tenu J.P., Yapo A., Mansuy D. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. Vol. 203, № 3. P. 1614-1621.
28. Kelly G.S. // *Altern. Med. Rev.* 2000. Vol. 4. P. 306-333.
29. Rajagopalan K.V., Fridovich I., Handler P. // *J. Biol. Chem.* 1963. Vol. 236. P. 1059-1065.
30. Lim J., Gasson C., Kaji D.M. // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. P. 2126-2132.