

УДК 613.632:616.36-085-092.9

**ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ, ФЛАВІНАТУ І ЛІПІНУ НА ВМІСТ  
НІКОТИНАМІДНИХ КОФЕРМЕНТІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ  
ГОСТРОЇ ДИНАМІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЛЕТКИМИ  
КОМПОНЕНТАМИ ЕПОКСИДНОЇ СМОЛИ ЕД-20**

**І.Ю. Висоцький , Л.О. Прімова, Р.А. Храмова**

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*У досліджах на білих щурах лінії Wistar вивчали вплив метаболітотропних препаратів на вміст нікотинамідних коферментів у печінці за умов гострої динамічної інтоксикації леткими компонентами епоксидної смоли (ЕС) марки ЕД-20 (120-140 мг/м<sup>3</sup> за епіхлоргідрином).*

*Встановлена важлива властивість флавінату і кверцетину збільшувати рівень нікотинамідних коферментів переважно за рахунок окислених (НАД+НАДФ) форм, а ліпіну – виключно за рахунок відновлених форм (НАДН+НАДФН). При цьому флавінат збільшує, кверцетин не впливає, а ліпін суттєво зменшує співвідношення окислених і відновлених форм нікотинамідних коферментів у печінці тварин, які зазнали токсичного впливу летких компонентів ЕС ЕД-20, що принципово важливо з точки зору механізму дії цих препаратів і їх впливу на клітинний метаболізм, енергетичний і пластичний обмін.*

**ВСТУП**

Нікотинамідні коферменти виконують важливу роль у окисно-відновних реакціях, будучи коферментами багатьох дегідрогеназ, які беруть участь в енергетичному і пластичному обміні [1-4]. Висока лабільність нікотинаміднуклеотидної системи полегшує двосторонній обмін атомами водню і електронами між різними дегідрогеназними системами і різними частинами клітини [5].

З усіх органів вміст нікотинамідних коферментів найвищий у печінці, де вони є об'єктом впливу для багатьох гепатотропних засобів [6, 7]. Зниження вмісту коферментів, особливо їх окислених форм у клітинах, призводить до гальмування інтенсивності окиснювального фосфорилування, процесів пластичного обміну, інактивації і зв'язування лікарських засобів і отрут [3, 8]. Зміни вмісту і розподілу нікотинамідних коферментів у органах і тканинах є патогенетичною основою різних патологічних станів, у тому числі токсичних гепатопатій, оскільки дані коферменти одними з перших реагують на різноманітні екзогенні впливи [9-12]. Тому для оптимального функціонування дихального і мікросомального ланцюгів перенесення електронів необхідно збереження певного рівня і співвідношення окислених і відновлених форм нікотинамідних коферментів.

Виходячи з цього, актуальним і перспективним є пошук і можливість застосування лікарських засобів для регуляції рівня нікотинамідних коферментів при патології печінки, спричиненій епоксидними

сполуками, які широко використовуються у промисловому виробництві склопластиків та інших полімерних матеріалів.

### МЕТА РОБОТИ

З'ясувати вплив кверцетину, флавінату і ліпіну на рівень нікотинамідних коферментів у печінці експериментальних тварин в умовах гострої інтоксикації леткими компонентами епоксидної смоли (ЕС) марки ЕД-20.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г. Гостре токсичне ураження печінки викликали шляхом одноразового 4-годинного інгаляційного динамічного впливу леткими компонентами ЕС ЕД-20 у концентрації, що становила  $1/3 LC_{50}$  (120-140 мг/м<sup>3</sup>) за епіхлоргідрином (ЕХГ). Інгаляційне отруєння здійснювали в затравній камері загального призначення [13-15] у нашій модифікації [16].

Наважки ЕС ЕД-20, які створювали у камері ефективні концентрації летких композицій, підбирали дослідним шляхом і нагрівали у паранасичувальній камері до температури 90-100<sup>0</sup> С. Як провідний і характерний компонент летких комплексів ЕС ЕД-20 був взятий ЕХГ. Ця сполука є постійним і найбільш токсичним компонентом летких комплексів ЕС ЕД-20, виділяється у повітряне середовище пропорційно іншим супутнім компонентам і специфічно характеризує ЕС [17]. Усі затравки проводили натщесерце, в один і той же час доби – о 10-й годині ранку.

Частині тварин вводили кверцетин внутрішньошлунково у дозі 350 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>), флавінат – внутрішньом'язово у дозі 4 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>), ліпін – внутрішньоочеревинно 0,8 ммоль/кг (ЕД<sub>30</sub>) за лікувально-профілактичною схемою відповідно за 3, 1 та 0,5 год до початку інтоксикації і через 5 хв після її закінчення. ЕД<sub>50</sub> і ЕД<sub>30</sub> застосовуваних лікарських засобів визначали за умов їх профілактичного введення, за відсотком виживання тварин, на моделі гострої інгаляційної, статичної інтоксикації (протягом 30 хв) найбільш токсичним і небезпечним летким компонентом ЕС – ЕХГ ( $LC_{50} - LC_{100}$ ) за методикою [18].

Сумарний вміст окислених (НАД+НАДФ) і відновлених (НАДН+НАДФН) форм нікотинамідних коферментів визначали у гомогенаті печінки флюориметричним методом [19] і виражали у мкмоль/кг вологої тканини, а їх відношення виражали коефіцієнтом. Метод базується на властивості N-метилнікотинаміду, а також НАД і НАДФ утворювати при обробці ацетоном стабільні флуоресціюючі сполуки, кількість яких визначається флюориметрично. Як стандарт використовували розчин N-метилнікотинаміду в концентрації 5 мкг/мл. Проби печінки для дослідження забирали через 24, 72 і 120 годин після закінчення інгаляційного впливу леткими компонентами ЕС ЕД-20.

Одержані в експерименті результати обробляли статистично загальновідомим методом (t-критерій Стьюдента) за допомогою програми Microsoft Excel-2003 для Windows [20].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу кверцетину, флавінату і ліпіну на вміст нікотинамідних коферментів у печінці в умовах гострої динамічної інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 наведені у таблиці 1. Показано, що розвиток гострої динамічної інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 супроводжується зниженням сумарного рівня окислених і відновлених форм нікотинамідних коферментів. Це відбувається головним чином за рахунок

окислених форм, що веде до зменшення співвідношення НАД+НАДФ/НАДН+НАДФН і може спричиняти порушення у ланцюгу тканинного дихання, окисного фосфорилування і окисно-відновного потенціалу клітини.

Застосування в умовах досліджуваної патології кверцетину призводить до достовірного збільшення у тканині печінки вмісту окисленої форми нікотинамідних коферментів (НАД+НАДФ) на 13% через 24 години і на 16% через 72 години, практично не змінюючи їх рівня порівняно з контролем до кінця п'ятої доби. Одержані результати, незважаючи на позитивний ефект, не досягають величин, які реєструвалися у інтактних тварин, і зберігають стосовно них достовірні відмінності.

Дослідження лікувально-профілактичної активності іншого потенційного детоксикуючого засобу – ліпіну показало, що цей препарат у тварин, які зазнавали гострої динамічної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 не впливає на рівень НАД+НАДФ у печінці. Флавінат, який застосовували в аналогічних умовах експерименту збільшував суму НАД і НАДФ у середньому на 18-33% відносно цього показника в отруєних щурів (контроль). Однак повна нормалізація пулу окислених форм нікотинамідних коферментів на фоні застосування флавінату спостерігалася лише через 120 годин після завершення моделювання процесу.

Виконуючи дуже важливу, ключову функцію в окисно-відновних реакціях, кофермент НАД легко переходить в НАДН, а НАДФ – у НАДФН і навпаки. Зворотність процесів дозволяє цій системі брати участь як в окисленні субстрату, так і у відновленні продукту реакції залежно від потреб клітини. Завдяки можливості втягування різноманітних субстратів ця система служить з'єднувальною ланкою, за участі якої відновлені еквіваленти, необхідні при відновлювальному анаболізмі біомолекул однієї категорії, можуть бути представлені у результаті окиснювального катаболізму молекул іншої категорії [5]. Тому важливим уявлялося вивчення впливу лікарських засобів в умовах досліджуваної патології не тільки на вміст НАД+НАДФ, але й на НАДН+НАДФН у печінці експериментальних тварин.

Як видно із табл. 1, лікувально-профілактичне застосування кверцетину і флавінату у досліджуваних умовах експерименту приводить до повної нормалізації рівня НАДН+НАДФН у тканині печінки тварин. Особливістю дії ліпіну на досліджуваній моделі гострої динамічної інгаляційної інтоксикації організму леткими компонентами ЕС ЕД-20 є його здатність збільшувати кількість відновлених форм нікотинамідних коферментів у печінці щурів. Так, через 24 години після закінчення затравки тварин рівень НАДН+НАДФН під впливом ліпіну зростав на 29%, через 72 години – на 24% і через 120 годин – на 21% порівняно з групою інтактних тварин. Відносно щурів контрольної групи тварин вміст НАДН+НАДФН у печінці тварин при введенні фосфоліпідного препарату збільшувався на 34, 35 і 25% відповідно через 24, 72 і 120 годин дослідження.

Настільки виражене підвищення рівня відновлених форм нікотинамідних коферментів у печінці «лікованих» ліпіном тварин можливо пов'язано з участю фосфатидилхоліну у численних біосинтетичних реакціях пластичного обміну, регенеративних процесах у печінці, для нормального проходження яких в умовах патології необхідні підвищені кількості НАДФН<sub>2</sub>. Біологічна роль НАДФН полягає, як відомо, у його здатності бути донором електронів і водню для біосинтетичних процесів [2]. З цих позицій збільшення під впливом ліпіну кількості НАДН+НАДФН, очевидно, відбувається переважно за рахунок НАДФН і відіграє певну роль у гепатопротекторному ефекті ліпіну.

*Таблиця 1 – Вплив кверцетину, ліпіну і флавінату на вміст нікотинамідних коферментів (мкмоль/кг) у печінці щурів при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 (n=8-10)*

Група тварин	Стат. показник	Інтакт. тварини	Терміни дослідження (у годинах після впливу пошкоджуючих факторів)		
			24	72	120
1	2	3	4	5	6
<b>НАД+НАДФ</b>					
Контроль	M± ±m p <sub>1</sub>	464,33 11,64	355,17 8,70 <0,001	306,12 16,06 <0,001	367,86 16,03 <0,001
ЕС + кверцетин	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	401,44 7,96 <0,002 <0,01	354,89 6,70 <0,001 <0,05	389,80 10,42 <0,001 >0,25
ЕС + ліпін	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	362,25 9,21 <0,001 >0,5	318,78 9,41 <0,001 >0,5	362,00 7,82 <0,001 >0,5
ЕС + флавінат	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	419,70 7,17 <0,01 <0,001	406,60 7,73 <0,01 <0,001	445,20 12,99 >0,25 <0,05
<b>НАДН+НАДФН</b>					
Контроль	M± ±m p <sub>1</sub>	353,33 9,50	341,00 21,32 >0,5	323,37 7,72 <0,05	342,00 19,35 >0,5
ЕС + кверцетин	M ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	376,33 10,04 >0,1 >0,1	365,22 8,64 >0,25 <0,01	353,50 9,23 >0,5 >0,5
ЕС + ліпін	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	455,87 9,56 <0,001 >0,25	437,22 9,86 <0,001 <0,001	427,60 10,62 <0,001 <0,01
ЕС + флавінат	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	344,70 10,3 >0,5 >0,5	358,40 10,29 >0,5 <0,02	357,10 6,91 >0,5 >0,25
<b>НАД+НАДФ+НАДН+НАДФН</b>					
Контроль	M± ±m p <sub>1</sub>	816,67 14,47	696,17 20,27 <0,001	629,50 16,73 <0,001	709,86 22,36 <0,001
ЕС + кверцетин	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	777,78 10,07 >0,05 <0,01	720,11 8,32 <0,001 <0,001	743,20 17,49 <0,01 >0,25
ЕС + ліпін	M ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	818,12 6,51 >0,5 <0,002	756,00 13,32 <0,01 <0,001	798,60 14,49 >0,1 <0,02
ЕС + флавінат	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	764,40 15,27 >0,25 <0,05	765,00 13,89 >0,5 <0,001	802,30 16,41 >0,5 <0,01

Продовження табл.1

1	2	3	4	5	6
<b>НАД+НАДФ НАДН+НАДФН</b>					
Контроль	M± ±m p <sub>1</sub>	1,32 0,05	1,07 0,08 <0,05	0,95 0,05 <0,001	1,10 0,08 <0,05
ЕС + кверцетин	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	1,07 0,04 <0,01 >0,5	0,98 0,04 <0,001 >0,5	1,10 0,03 <0,01 >0,5
ЕС + ліпін	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	0,80 0,03 <0,001 <0,05	0,73 0,03 <0,001 <0,01	0,85 0,03 <0,001 <0,05
ЕС + флавінат	M± ±m p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	-	1,22 0,03 >0,1 >0,1	1,43 0,04 <0,02 <0,02	1,23 0,04 >0,1 >0,1
Примітки: 1 p <sub>1</sub> - порівняно з інтактними тваринами. 2 p <sub>2</sub> - порівняно з контролем					

У подальшому вивчали вплив кверцетину, ліпіну і флавінату в умовах досліджуваної патології на сумарний вміст у печінці нікотинамідних нуклеотидів (НАД+НАДФ+НАДН+НАДФН) і їх співвідношення (НАД+НАДФ/НАДН+НАДФН).

Раніше проведеними дослідженнями [12] показано, що гостра динамічна інгаляційна інтоксикація леткими компонентами ЕС ЕД-20 викликає зниження рівня НАД+НАДФ+НАДН+НАДФН і зменшення співвідношення НАД+НАДФ до НАДН+НАДФН у печінці контрольної групи тварин. Встановлено, що введення до і після інтоксикації досліджуваних лікарських засобів проявляється підвищенням сумарного рівня нікотинамідних нуклеотидів у тканині печінки тварин в умовах гострого отруєння ЕС ЕД-20. Так, із табл. 1 видно, що при введенні кверцетину рівень НАД+НАДФ+НАДН+НАДФН у досліджуваному біосубстраті достовірно підвищувався на 12% через 24 години і на 14% через 72 години, практично не змінюючись до кінця п'ятої доби порівняно з контролем у цей самий період дослідження. Характерно, що за винятком 24-годинної позначки, ефективність кверцетину була недостатньою, про що свідчить достовірність одержаних результатів стосовно інтактних тварин. Застосування в цих самих умовах експерименту ліпіну проявляє дещо вищий ефект щодо суми нікотинамідних нуклеотидів у печінці, підвищуючи їх вміст на 12-20% порівняно з групою контрольних тварин. Досліджуваний фосfolіпідний препарат призводить до достовірного збільшення даного показника у всі терміни експерименту. Більш того, на 24-й і 120-й годинах дослідження достовірних відмінностей порівняно з інтактною групою щурів не виявлено.

Як видно із табл. 1, лікувально-профілактичне введення тваринам флавінату при досліджуваному патологічному стані призводить до нормалізації вмісту НАД+НАДФ+НАДН+НАДФН у тканині печінки тварин у всі досліджувані терміни спостереження. Одержані результати при порівнянні їх з такими у інтактних щурів є статистично не значущими у всі терміни дослідження.

Для оцінки впливу досліджуваних потенціальних детоксикуючих засобів на сумарний окисно-відновний стан пулу нікотинамідних

коферментів у гепатоцитах тварин, отруєних леткими компонентами ЕС ЕД-20, особливий інтерес становило визначення співвідношення НАД+НАДФ до НАДН+НАДФН. Показано, що в умовах патологічного стану, який моделювався, кверцетин не чинить будь-якого впливу на досліджуване співвідношення порівняно як з контрольними, так і з інтактними тваринами. Дія ліпіну в умовах гострої динамічної інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 характеризується зменшенням співвідношення НАД+НАДФ/НАДН+НАДФН у всі терміни спостереження, що прямо пов'язано зі збільшенням під впливом цього препарату відновлених форм нікотинамідних коферментів у печінці отруєних тварин і практично відсутнім його впливом на окислені форми. Так порівняно з групою інтактних щурів цей показник під впливом ліпіну на фоні індукованої патології знижувався у середньому на 35-45%, а порівняно з контрольними тваринами – на 23-25%.

Вивчення динаміки зміни співвідношення НАД+НАДФ/НАДН+НАДФН у печінці тварин з досліджуваною формою гострої динамічної інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 при застосуванні флавінату показало, що дворазове введення цього препарату призводить до збільшення досліджуваного показника у всі строки з максимумом на 72-й годині експерименту. Так, через 24 години після закінчення інгаляційного впливу співвідношення НАД+НАДФ/НАДН+НАДФН під впливом флавінату зростає на 14%, через 72 години – на 51% ( $p_2 < 0,02$ ) і через 120 годин – на 12%. Характерно, що одержані результати, за винятком 72-годинної позначки, практично не відрізнялися від таких у інтактної групи тварин ( $p_1 > 0,1$ ) (див. табл. 1).

Очевидно, сприятливий метаболічний ефект кверцетину в умовах гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 пояснюється його потужними антиоксидантними властивостями [21, 22, 23]. Крім того, препарат блокує ліпоксигеназу, проведення і реалізацію сигналу в кальціємобілізуючій поліфосфоінзитидній системі і активує аденілатциклазний каскад [24]. Збільшення під впливом фосфоліпідного препарату ліпіну рівня НАДН+НАДФН пов'язане, на наш погляд, з відновленням пошкодженої ЕС бар'єрної функції біологічних мембран гепатоцитів і його стабілізуювальним впливом на мембранні білки [24, 25]. Застосування флавінату призводить до підвищення рівня ФАДН<sub>2</sub>, який легко включається до складу флавопротеїдів мітохондріального і мікросомального електрон-транспортних ланцюгів, збільшуючи потік електронів від НАДН до коензиму Q, НАДФН – до цитохрому b<sub>5</sub>, а отже, і відношення окислених форм нікотинамідних коферментів до відновлених, що ми й спостерігали у наших дослідах.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, одержані в даній серії досліджень результати дозволяють прийти до висновку, що лікувально-профілактичне застосування флавінату нормалізує, а кверцетину і ліпіну збільшує сумарний вміст нікотинамідних коферментів у печінці при гострій інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20. Встановлена важлива властивість флавінату і кверцетину збільшувати рівень нікотинамідних коферментів переважно за рахунок окислених форм, а ліпіну – виключно за рахунок відновлених форм. При цьому флавінат збільшує, кверцетин не впливає, а ліпін суттєво зменшує співвідношення окислених і відновлених форм нікотинамідних коферментів у печінці тварин, які зазнали токсичного впливу летких компонентів ЕС ЕД-20, що принципово важливо з точки зору механізму дії цих препаратів і їх

впливу на клітинний метаболізм, енергетичний і пластичний обміни у печінці і в організмі в цілому.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF QUERCETINE, FLAVINATUM, AND LIPINE ON THE LEVEL OF NICOTINAMIDE COENZYMES IN RAT'S LIVER UNDER CONDITIONS OF ACUTE DYNAMIC INTOXICATION BY FLYING COMPONENTS OF EPOXY RESIN ED-20

*Vysotsky I. Yu., Primova L.A., Chramova R.A.*  
Sumy State University

*Metabolitotropic preparations influence on the level of nicotinamide coenzymes in liver under conditions of acute dynamic intoxication by flying components of epoxy resin (ER) mark ED-20 (120-140mg/m<sup>3</sup> by epichlorhydrine) was studied in the experiments made on the white rats line Wistar.*

*It was showed, that flavinatum and quercetine have an important property to increase level of nicotinamide coenzymes mainly owing to oxide forms (NAD+NADP) and lipine exclusively owing to reduced forms (NADH+NADPH). At that flavinatum increases, quercetine doesn't influence and lipine considerable decreases correlation of oxide and reduced forms of nicotinamide coenzymes in liver of animals exposed to toxic influence of flying components of ER ED-20, what is of principle importance from the point of view of mechanism of action of that preparations and their influence on cellular metabolism, energy and plastic exchange.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Халмурадов А.Г., Куимеровская Т.М., Пархомец П.К. Действие НАД<sup>+</sup> на высвобождение дофамина и серотонина из синапсом головного мозга крыс // *Нейрохимия*. – 1987. – Т. 6, Вып. 4. – С. 495-502.
2. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. – К.: Здоровье, 1991. – 200 с.
3. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
4. Revealing the moonlighting role of NADP in the structure of a flavin-containing monoxygenase / A. Al-fieri, E. Malito, R. Orru et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. - V. 105, № 18. – P. 6572-6577.
5. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека. – М.: Мир, 1980. – 368 с.
6. Нікотинамід / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, О.О. Нагорна, Т.Ю. Небесна. – К.: Поліграф плюс, 2008. – 112 с.
7. Антипов Н.Г. Никотиноил-*al*-метионин как регулятор свободнорадикального окисления липидов при гидразиновой интоксикации // *Фармакология и токсикология*. – 1981. – Вып. 16. – С. 69-72.
8. Висоцький І.Ю. Токсикодинаміка та терапія гострих інгаляційних отруєнь епоксидними смолами (експериментальне дослідження): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Київ, 2007. – 44 с.
9. Казак Л.И., Рубчинская К.И. Влияние антиангинальных средств на содержание никотинамидных коферментов и активность НАД-зависимых дегидрогеназ // *Фармакология и токсикология*. – 1980. - № 4. – С. 386-389.
10. Чекман И.С., Самилова Р.Д. Влияние никотинамида на показатели метаболизма миокарда при интоксикации строфантинном // *Фармакология и токсикология*. – 1982. – Вып. 17. – С. 15-17.
11. Ниженковская И.В. Изменение уровня адениловых и никотинамидных нуклеотидов в миокарде кроликов под влиянием наохлазина и верапамила // *Фармакология и токсикология*. – 1982. – Вып. 17. – С. 18-20.
12. Висоцький І.Ю. Изменение уровня никотинамидных нуклеотидов в печени крыс под влиянием летучих компонентов эпоксидной смолы ЭД-20 // *Вісник СумДУ*. – 2006. – № 2(86). – С. 31-36.
13. Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов / Под ред. И.М. Трахтенберга. – К.: Здоров'я, 1968. – 196 с.
14. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / Под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 344 с.
15. Яворовский А.П. Гигиена труда при получении и переработке эпоксидных смол и пластических масс: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.07. – К., 1990. – 494 с.
16. Висоцький І.Ю. Патоморфологические критерии эффективности ацетилцистеина и липина при токсическом поражении печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20 // *Вісник СумДУ*. – 1999. - № 2(13). – С. 142-149.
17. Шумская Н.И., Толгская М.С. Токсикологические и морфологические исследования при воздействии эпоксидных смол и их исходных продуктов // *Токсикология новых промышленных химических веществ*. – М.: Медицина, 1965. – Вып. 7. – С. 76-90.

18. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Б.М. Штабский, М.И. Гжегоцкий, М.Р. Гжегоцкий и др. // Гиг. и сан. – 1980. - №10. – С. 49-51.
19. Huff W., Perlsweig W.A. The fluorescent condensation product of N-methylnicotinamide and acetone. A sensitive method for the determination of N-methylnicotinamide in urine // J. Biol. Chem. – 1947. – V. 167, № 1. – P. 157-167.
20. Додж М., Кината К., Стинсон К. Эффективная работа с Microsoft Excel 97. – СПб.: ЗАО «Издательство Питер», 1999. – 1072 с.
21. Study of compounds suppressing free radical generation from UV-exposed ketoprofen / A. Nakajima, M. Tahara, Y. Yoshimura, H. Nakazawa // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – V. 55, № 10. – P. 1431-1438.
22. Effect of quercetine and glutathione on the level of superoxide dismutase, catalase, malonyldialdehyde, blood pressure and neonatal outcome in a rat model of pre-eclampsia induced by NG-nitro-L-arginine-methyl ester / H.M. Tanir, T. Sener, M. Inal et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. - V. 118, № 2. – P. 190-195.
23. The flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxydation and increasing liver glutathione concentration / M. Lahouel, S. Boulkour, N. Segueni, J.P. Fillastre // Pathol. Biol.– 2004.– V. 52, № 6.– P. 314-322.
24. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. – Запорожье, 2007. – 304 с.
25. Gryshchenko V.A. Activation of reparative processes by phospholipid preparation in the affected organs and tissues in neonatal enteropathology of calves // Ukr. Biokhim. Zh. – 2004. – V. 76, № 6. – P. 111-116.

**Висоцький І.Ю.**, д-р мед. наук, Медичний інститут СумДУ, м. Суми;  
**Прімова Л.О.**, канд. біол. наук, доцент, Медичний інститут СумДУ, м. Суми;  
**Храмова Р.А.**, канд. мед. наук, доцент, Медичний інститут СумДУ, м. Суми

*Надійшла до редакції 7 липня 2008 р.*