

**Abstract**

**A. V. Melnik,**

*National Pirogov Memorial Medical University, 56 Pirogov str., Vinnytsya, Ukraine, 21018*

**IMPACT OF BIOFLAVONOIDS ON HEART BIOCHEMICAL INDICES IN MALE AND FEMALE RATS WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

**Introduction.** Hyperhomocysteinemia (HHC) is a recognized independent risk factor for cardiovascular disease. One of the biochemical mechanisms of cardiotoxic action of excess homocysteine is the development of oxidative stress. Today, such drugs as bioflavonoids (genistein, quercetin, etc.) are increasingly used for cardioprotection which exhibit antioxidant and anti-inflammatory properties. Along with this, it is shown that genistein also reveals hypohomocysteinemic effect on acute methionine HHC. However, bioflavonoids' ability to adjust the disruption of free radical processes in the myocardium of male and female rats under conditions of HHC remains unexplored.

**The aim of the study** was to explore the effect of bioflavonoids quercetin and genistein which induce hyperhomocysteinemia damage to cardiomyocytes and changes in the state of antioxidant systems of the heart in male and female rats.

**Materials and methods.** Experiments were performed on 80 white laboratory male and female rats (220–280 g). For hyperhomocysteinemia model of rats, D, L-homocysteine thiolactone (intra-gastral 100 mg/kg a day, 28 days,) in 1 % starch solution was used. Some animals in addition to homocysteine thiolactone was treated with genistein (2.5 mg / kg body weight i.g.) or quercetin (25 mg / kg body weight i.g.) for 28 days.

In myocardium, NADPH-oxidase activity, superoxide dismutase, content of malondialdehyde, protein carbonyl groups was determined. In blood serum, content of homocysteine, aspartate aminotransferase activity and creatine phosphokinase was evaluated. Statistical processing of the results was performed using the program Statistica SPSS 17.0.

**Results and discussion.** Applied pharmacotherapy prevented decrease in activity of superoxide dismutase and glutathione deficit under the conditions of HHC in male and female rats, the mentioned action is more expressive under genistein. In addition, the introduction of bioflavonoids inhibits the growth of oxidized glutathione, activation of NADPH-oxidase and processes of free radical oxidation of lipids and proteins in male and female rats, but the effectiveness of genistein was higher than of quercetin. Under these conditions, genistein showed more expressive, membrane-stabilizing effect on cardiomyocytes in males and females than quercetin.

**Conclusion.** It was established that under the conditions of HHC applying of genistein only constrains effectively the development of oxidative stress in male and female rats.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, oxidative stress, myocardium, genistein, quercetin, sex.

**Corresponding author:** [anderneting@gmail.com](mailto:anderneting@gmail.com)

**Резюме****А. В. Мельник,***Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018***ВПЛИВ БІОФЛАВОНІДІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ СЕРЦЯ У САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ**

Гіпергомоцистеїнемія супроводжується розвитком оксидативного стресу в серцево-судинній системі. Залишається невивченим здатність різних біофлавоноїдів коригувати процеси вільнорадикального окиснення в серці за даної патології. Тому, метою роботи було дослідити вплив біофлавоноїдів геністеїну й кверцетину на індуковані гіпергомоцистеїнемією пошкодження кардіоміоцитів та зміни стану про-антиоксидантної системи в серці у самців та самок щурів. Встановлено, що за умов гіпергомоцистеїнемії застосування геністеїну стримує формування дефіциту відновленого глутатіону, зменшення активності супероксиддисмутази, а також попереджує зростання рівня окисненого глутатіону, гіперактивацію НАДФН-оксидази та процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів в міокарді у самців та самок щурів. За цих умов ефективність впливу кверцетину на вказані процеси поступалась геністеїну.

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес, міокард, геністеїн, кверцетин, стаття.

**Резюме****А. В. Мельник,***Вінницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Вінниця, Україна, 21018***ВЛИЯНИЕ БИОФЛАВОНОИДОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Гипергомоцистеинемия сопровождается развитием оксидативного стресса в сердечно-сосудистой системе. Остается неизученным способность различных биофлавоноидов корректировать процессы свободнорадикального окисления в сердце при данной патологии. Поэтому, целью работы было исследовать влияние биофлавоноидов генистеина и кверцетина на индуцированные гипергомоцистеинемией повреждения кардиомиоцитов и изменения состояния про-антиоксидантной системы в сердце у самцов и самок крыс. Установлено, что при гипергомоцистеинемии применения генистеина сдерживает формирование дефицита восстановленного глутатиона, уменьшение активности супероксиддисмутази, а также предупреждает повышение уровня окисленного глутатиона, гиперактивацию НАДФН-оксидазы и процессов свободнорадикального окисления липидов и протеинов в миокарде у самцов и самок крыс. В этих условиях эффективность влияния кверцетина на указанные процессы уступала генистеину.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс, миокард, генистеин, кверцетин, пол.

**Автор, відповідальний за листування:** [anderneting@gmail.com](mailto:anderneting@gmail.com)

**Вступ**

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є визнаним незалежним фактором ризику серцево-судинної патології [1]. Одним із біохімічних механізмів кардіотоксичної дії надлишку гомоцистеїну є розвиток оксидативного стресу [1]. За умов гіпергомоцистеїнемії в міокарді розвивається про-антиоксидантний дисбаланс, що асоціюється з

посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів. На сьогодні з метою кардіопротекції все ширше використовують препарати біофлавоноїдів (геністеїн, кверцетин та ін.), які виявляють антиоксидантні та протизапальні властивості [2, 3]. Поряд з цим, показано, що геністеїн виявляє також гіпогомоцистеїнемічну дію за умов експериментальної метіо-



нінової ГГЦ [4]. Проте, залишається невивченим здатність біофлавоноїдів коригувати порушення вільнорадикальних процесів в міокарді у самців та самок щурів за умов ГГЦ.

**Мета дослідження** – дослідити вплив біофлавоноїдів геністеїну й кверцетину на ГГЦ-індуковані пошкодження кардіоміоцитів та зміни стану про-антиоксидантної системи в серці у самців та самок щурів.

**Матеріали і методи.** Досліди проведені на 80 білих лабораторних щурах обох статей масою 220–280 г. Тварини перебували в стандартних умовах з природнім світловим режимом день/ніч, воду і корм отримували *ad libitum*. Тварин годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою із збалансованим вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів. Дослідження проведено за загальними етичними принципами експериментів на тваринах згідно Першого національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Модель гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) створювали шляхом введення тіолактону D, L-гомоцистеїну (Sigma, США) внутрішньошлунково в дозі 100 мг/кг маси на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу протягом 28 днів [5]. Частина тварин отримувала тіолактон гомоцистеїну разом з геністеїном (2,5 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу) [4], а частина – з кверцетином (25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1 % розчині крохмалю 1 раз на добу) протягом 28 днів. Знеживлювали тварин методом декапітації під пропופоловим наркозом [6]. Тварини були розподілені на групи: 1 і 2 групи (Контроль) – самці (n = 10) та самки щурів (n = 10), які протягом 28 днів отримували 1 % розчин крохмалю в/шл 1 мл на 100 г маси щура 1 раз на добу; 3 і 4 групи (ГГЦ) – самці (n = 10) та самки (n = 10), яким моделювали ГГЦ; 5 та 6 групи (ГГЦ + Геністеїн) – самці (n = 10) та самки (n = 10), яким протягом всього терміну моделювання ГГЦ вводили геністеїн; 7 та 8 групи (ГГЦ + Кверцетин) – самці (n = 10) та самки (n = 10), яким протягом всього терміну моделювання ГГЦ вводили кверцетин.

Активність NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1), супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1), вміст мало-

нового діальдегіду (МДА), карбонільних груп білків (КГП) та глутатіону визначали спектрофотометричним методом як описано раніше [7]. Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) та креатинфосфокінази (КФК) визначали за наборами ТОВ Філісіт-Діагностика, Спайн Лаб (Україна). Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Вірогідними вважали дані при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Введення тіолактону гомоцистеїну протягом 28 днів супроводжується зростанням вмісту гомоцистеїну у самців та самок відповідно в 2,1 та 1,8 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно з контролем. Застосування геністеїну за цих умов справляло гіпогомоцистеїнемічний ефект: рівень гомоцистеїну у самців та самок був меншим відповідно на 50,3 та 37,1 % ( $p < 0,05$ ), відносно групи «ГГЦ». Натомість, введення кверцетину не викликало вірогідного зменшення рівня гомоцистеїну в крові.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю стримувала дисбаланс про-антиоксидантних ензимів в міокарді щурів обох статей за ГГЦ (табл. 1). Встановлено, що станом на 28 добу введення тіолактону гомоцистеїну активність НАДФН-оксидази є більшою у самців та самок відповідно на 52,7 та 33,3 %, тоді як активність супероксиддисмутази меншою відповідно на 33,2 та 23,7 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з контролем. Натомість, в групі «ГГЦ + геністеїн» активність НАДФН-оксидази вірогідно менша у самців та самок відповідно на 31,9 та 22,7 % ( $p < 0,05$ ), тоді як активність супероксиддисмутази більша відповідно на 43,8 та 27,9 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з тваринами групи «ГГЦ». В групі тварин, які отримували кверцетин, активність супероксиддисмутази була більшою у самців та самок відповідно на 31,9 та 29,7 % ( $p < 0,05$ ), в той час як активність НАДФН-оксидази була меншою відповідно на 23,9 та 24,5 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з нелікованими тваринами.



**Таблиця 1 – Вплив геністеїну та кверцетину на активність про- та антиоксидантних ензимів в міокарді щурів обох статей за умов ГГЦ (M ± m, n = 10)**

Групи тварин	Стать	НАДФН-оксидаза, нмоль/хв·мг протеїну	Супероксид-дисмутаза, ум.од./мг протеїна
Контроль	Самці	1,23 ± 0,07	3,66 ± 0,14
	Самки	0,82 ± 0,04	4,55 ± 0,16
ГГЦ	Самці	1,88 ± 0,09*	2,45 ± 0,10*
	Самки	1,10 ± 0,11*	3,47 ± 0,12*
ГГЦ + Геністеїн	Самці	1,28 ± 0,14#	3,52 ± 0,14#
	Самки	0,85 ± 0,03#	4,44 ± 0,13#
ГГЦ + Кверцетин	Самці	1,43 ± 0,10#	3,23 ± 0,09*#
	Самки	0,83 ± 0,01#	4,50 ± 0,15#

Примітки: \* – статистично достовірна відмінність (p < 0,05) відносно відповідної групи контролю;  
# – статистично достовірна відмінність (p < 0,05) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Фармакотерапія попереджувала ГГЦ-індукований оксидативний стрес в міокарді, однак істотно відрізнялась за ефективністю залежно від обраного препарату (табл. 2). ГГЦ супроводжувалась вірогідним зростанням в міокарді вмісту МДА (на 89,3 % у самців проти 68,3 % у самок, p < 0,05) та КГП (на 102 % у самців проти 78,6 % у самок, p < 0,05), порівняно з відповідним контролем. За цих умов найбільша антиоксидантна активність в міокарді була характерна для геністеїну, причому його дія більш виразна у самців щурів. Встановлено, що

в міокарді самців, які отримували геністеїн, рівень МДА та КГП був відповідно на 45,5 та 45,8 % менший (p < 0,05), а у самок – на 35,8 та 35,2 % (p < 0,05), порівняно з нелікованими тваринами. Застосування кверцетину мало вірогідно меншу антиоксидантну дію в міокарді, причому у тварин обох статей вона була практично співставною. Виявилось, що в групі «ГГЦ + кверцетин» у самців вміст МДА та КГП був відповідно на 38,9 та 34,4 % меншим (p < 0,05), а у самок – на 36,1 та 32,8 % (p < 0,05), ніж у нелікованих тварин.

**Таблиця 2 – Вплив геністеїну та кверцетину на вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів в міокарді щурів обох статей за умов ГГЦ (M ± m, n = 10)**

Групи тварин	Стать	МДА, мкмоль/г тканини	КГП, нмоль/мг протеїну
Контроль	Самці	10,0 ± 0,35	0,95 ± 0,04
	Самки	7,25 ± 0,27	0,70 ± 0,03
ГГЦ	Самці	18,9 ± 0,27*	1,92 ± 0,09*
	Самки	12,2 ± 0,24*	1,25 ± 0,12*
ГГЦ + Геністеїн	Самці	10,3 ± 0,27#	1,04 ± 0,08#
	Самки	7,84 ± 0,30#	0,81 ± 0,07#
ГГЦ + Кверцетин	Самці	11,6 ± 0,26*#	1,26 ± 0,10*#
	Самки	7,80 ± 0,18#	0,84 ± 0,09#

Примітки: \* – статистично достовірна відмінність (p < 0,05) відносно відповідної групи контролю;  
# – статистично достовірна відмінність (p < 0,05) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Введення обраних коректорів в різній мірі стримує порушення фракційного розподілу глутатіону в міокарді щурів обох статей, індукованих тривалою ГГЦ (табл. 3). Так, в групі ГГЦ відмічається вірогідне зростання рівня окисненого глутатіону та зменшення вмісту його відновленої форми. За умов ГГЦ геністеїн значно випереджає кверцетин за здатністю відновлювати баланс між різними формами глутатіону в

міокарді у самців та самок щурів. В групі тварин «ГГЦ + Геністеїн» вміст відновленого глутатіону більший відповідно на 57,1 та 30,5 % (p < 0,05), а рівень окисненої форми глутатіону менший відповідно на 19,8 та 13,1 % (p < 0,05) у самців та самок, ніж в групі «ГГЦ». За цих умов співвідношення між відновленою та окисненою формою глутатіону у самців та самок виявляється більшим відповідно на 100 та 47,5 %, по-



рівняно з групою нелікованих тварин. В групі тварин «ГГЦ + Кверцетин» вміст відновленого глутатіону відповідно на 26,6 та 24,5 % більший ( $p < 0,05$ ), а рівень окисненої форми глутатіону відповідно на 14,7 та 14,0 % менший ( $p < 0,05$ ) у самців та самок, ніж в групі «ГГЦ». За цих умов співвідношення між відновленою та окисненою формою глутатіону виявляється більшим відпо-

відно на 48,7 та 42,1 % у самців та самок, порівняно з групою нелікованих тварин. Використання кверцетину у самців не спричиняє повного відновлення нормального розподілу окремих фракцій глутатіону, про що доказово свідчить наявність статистично вірогідних відмінностей з показниками системи глутатіону в групі контролю.

**Таблиця 3 – Вплив геністеїну та кверцетину на вміст глутатіону та його фракцій у міокарді щурів обох статей за умов ГГЦ ( $M \pm m, n = 10$ )**

Групи тварин	Стать	GSH, нмоль/мг протеїну	GSSG, нмоль/мг протеїну	GSH/GSSG
Контроль	Самці	2,97 ± 0,09	0,095 ± 0,003	31,4 ± 1,35
	Самки	3,56 ± 0,13	0,070 ± 0,004	51,9 ± 2,91
ГГЦ	Самці	1,84 ± 0,07*	0,126 ± 0,005*	14,7 ± 0,39*
	Самки	2,65 ± 0,10*	0,084 ± 0,005*	32,2 ± 1,73*
ГГЦ + Геністеїн	Самці	2,89 ± 0,07#	0,101 ± 0,006#	29,3 ± 1,61#
	Самки	3,46 ± 0,11#	0,073 ± 0,002#	47,5 ± 1,46#
ГГЦ + Кверцетин	Самці	2,33 ± 0,08*#	0,108 ± 0,004*#	21,8 ± 0,80*#
	Самки	3,30 ± 0,12#	0,072 ± 0,001#	45,7 ± 1,71#

Примітки: \* – статистично достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) відносно відповідної групи контролю;  
# – статистично достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) відносно відповідної групи з ГГЦ.

Застосування геністеїну та кверцетину в різній мірі попереджувало розвиток цитолізу кардіоміоцитів у щурів обох статей на тлі ГГЦ (табл. 4). 28-денне застосування тіолактону гомоцистеїну викликає вірогідне зростання в крові активності АСТ та КФК у самців та самок щурів. За цих умов у геністеїна відмічалась більш виразна здатність стабілізувати мембрани кардіоміоцитів, при чому у самців його ефективність була більшою. Встановлено, що в крові самців, лікованих геністеїном, активність АСТ та КФК була меншою відповідно на 26,5 та 23,3 %

( $p < 0,05$ ), а у самок – на 16,6 та 14,5 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з тваринами групи «ГГЦ». Застосування кверцетину в меншій мірі стримує розвиток цитолізу кардіоміоцитів: активність АСТ та КФК у самців була меншою відповідно на 15,9 та 14,6 % ( $p < 0,05$ ), а у самок – на 14,0 та 12,4 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з тваринами групи «ГГЦ». За цих умов активність АСТ та КФК в крові була статистично достовірно більшою, порівняно з показниками в контрольній групі тварин.

**Таблиця 4 – Вплив геністеїну та кверцетину на активність маркерних ферментів цитолізу кардіоміоцитів в сироватці крові щурів обох статей за умов ГГЦ ( $M \pm m, n = 10$ )**

Групи тварин	Стать	АСТ, мкмоль/хв·л	КФК, Од./л
Контроль	Самці	37,0 ± 0,90	77,2 ± 4,26
	Самки	36,1 ± 0,71	73,1 ± 3,65
ГГЦ	Самці	51,5 ± 0,96*	110 ± 3,67*
	Самки	45,1 ± 0,65*	96,0 ± 3,83*
ГГЦ + Геністеїн	Самці	37,8 ± 0,78#	84,4 ± 3,36#
	Самки	37,6 ± 0,65#	82,1 ± 3,60#
ГГЦ + Кверцетин	Самці	43,3 ± 0,81*#	94,0 ± 2,47*#
	Самки	38,8 ± 0,61*#	84,1 ± 3,34*#

Примітки: \* – статистично достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) відносно відповідної групи контролю;  
# – статистично достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) відносно відповідної групи з ГГЦ.



Таким чином, застосована фармакотерапія з різною ефективністю коригувала індуковані ГГЦ зміни процесів вільнорадикального окиснення та цитолізу кардіоміоцитів у щурів обох статей. Застосування геністеїну попереджує індуковане ГГЦ зменшення запасів відновленого глутатіону, активності супероксиддисмутази та надмірну активацію НАДФН-оксидази, процесів ліпопероксидації та окисної модифікації протеїнів в міокарді, що супроводжується стабілізацією мембран кардіоміоцитів у самців та самок щурів. Зауважимо, що за впливом на окремі показники фармако-терапевтична дія геністеїну була вищою у самців. За умов ГГЦ ефективність кверцетину значно поступалась геністеїну.

Висока антиоксидантна активність поліфенольних сполук кверцетину та геністеїну під-

тверджується даними літератури [2, 3, 6]. Виникає питання, щодо можливих причин більш високої антиоксидантної активності геністеїну, порівняно з кверцетином. Нами, показано, що із досліджуваних поліфенолів лише геністеїн виявляє гіпогомоцистеїнемічну активність. Між тим, високі концентрації гомоцистеїну викликають розвиток оксидативного стресу [1]. Тому, здатність геністеїну зменшувати рівень гомоцистеїну в крові є однією із причиною більш виразної антиоксидантної дії цього біофлавоноїда, порівняно з кверцетином. Ще однією із можливих причин різної антиоксидантної активності цих біофлавоноїдів є наявність у геністеїну естрогеноподібної дії, адже естрогени є потужними антиоксидантами [8].

#### Висновки

1. Застосована фармакотерапія попереджує зменшення активності супероксиддисмутази та формування дефіциту відновленого глутатіону в міокарді за умов ГГЦ у самців та самок щурів, причому вказана дія більш виразна у геністеїну.

2. Введення біофлавоноїдів стримує індуковане ГГЦ зростання окисненого глутатіону,

активацію НАДФН-оксидази та процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів в міокарді у самців та самок щурів. За цих умов ефективність геністеїну випереджає таку у кверцетину.

3. За умов ГГЦ геністеїн виявляє більш виразну мембраностабілізуючу дію щодо кардіоміоцитів у самців та самок, ніж кверцетин.

#### Перспективи подальших досліджень

Дослідження в цьому напрямку дозволять розробити ефективні підходи щодо корекції

патологічних змін в серці у особин різної статі за умов порушення обміну сірковмісних амінокислот.

#### References (список літератури)

- Lai WK, Kan MY. [Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction]. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):1-12.
- Wenzel U, Fuchs D, Daniel H. [Protective effects of soy-isoflavones in cardiovascular disease: identification of molecular targets]. *Hamostaseologie.* 2008;28(1-2):85-88.
- Han S, Wu H, Li W, Gao P. [Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial cell inflammatory injury]. *Mol Cell Biochem.* 2015;403(1-2):43-49.
- Zhen P, Zhao Q, Hou D, Liu T, Jiang D, Duan J, Lu L, Wang W. [Genistein attenuates vascular endothelial impairment in ovariectomized hyperhomocysteinemic rats]. *J Biomed Biotechnol.* 2012; Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/730462>
- Stangl GI, Weisse K, Dinger C, Hirche F, Brandsch C, Eder K. [Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats]. *Exp. Biol. Med.* 2007;232(1):81-87.
- Roslan J, Giribabu N, Karim K, Salleh N. [Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats]. *Biomed Pharmacother.* 2017;86:570-582.
- Zaichko NV, Olhovskiy AS, Melnik AV, Yurchenko PA, Grigoreva AS, Konahovich NF. [Effect of the polymicro-



- element drug "esmin" on aging changes of hydrogen sulfide content and markers of pro-antioxidant system in the myocardium of rats]. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2014;86(3):69-76
8. Miller AA, De Silva TM, Jackman KA, Sobey CG. [Effect of gender and sex hor-

mones on vascular oxidative stress]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(10): 1037-1043.

*(received 23.02.2017, published online 29.06.2017)*

*(одержано 23.02.2017, опубліковано 29.06.2017)*

