

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРАТКОВРЕМЕННОГО И ДОЛГОВРЕМЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА НА СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА КРЫС

А. А. КАПЛЯ¹, Л. В. БАБИЧ², Д. О. МИЩУК¹, Н. В. ДИДЕНКО³

¹Институт биохимии им. О. В. Палладина НАН Украины, Киев;
e-mail: kaplya@biochem.kiev.ua;

²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко;

³Клиническая больница "Феодания"

Досліджено вплив хронічного споживання 15%-го етанолу (v/v) на активність маркерних ферментів сироватки крові і ліпідний обмін у щурів. За короткотривалої алкоголізації тварин (28 днів) спостерігається підвищення в сироватці активності аланінамінотрансферази та розвиток гіпертригліцеридемії.

У разі довготривалого споживання етанолу щурами (упродовж 16 місяців) у сироватці крові зменшується холінстеразна активність та збільшується активність лужної фосфатази, амінотрансфераз, лактатдегідрогенази і α -амілази; підвищується концентрація сечовини та коефіцієнт атерогенності, знижується вміст триацилгліцеролів, загального і ліпопротеїнового холестеролу. В корі головного мозку знижується рівень білкових сульфгідрильних груп на тлі інтенсифікації індукованої пероксидації ліпідів.

К л ю ч о в і с л о в а: етанол, хронічне споживання, маркери стану організму в сироватці крові.

Алкоголь является одним из широко распространенных и социально значимых факторов неблагоприятного воздействия на организм. Этанол – биологически высокоактивное вещество, потребление которого приводит к комплексному многофакторному проявлению токсических и адаптационных эффектов. Они различны при остром и хроническом воздействии алкоголя, зависят от дозы и длительности его потребления, способа поступления в организм, индивидуальной и видовой чувствительности [1].

В этой связи актуальной задачей является изучение ответной реакции организма на воздействие этанола и его метаболитов при систематическом длительном потреблении алкоголя, т.е. в условиях развития и старения. Только комбинированное использование разнообразных биохимических индикаторов состояния организма может способствовать выявлению конкретных функциональных нарушений и объективной картины в развитии алкогользависимых патологий.

Уровни метаболитов, в частности липидов, и ферментативной активности в сыворотке крови, имеют значимость в диагностике состояния организма при определении риска и степени проявления разнообразных патологий внутренних органов человека [2–4]. Однако многие биохимические параметры изменяются также в онтогенезе в зависимости от метаболических особен-

ностей организма и видовой принадлежности. Поэтому важно определить, насколько биохимические показатели адекватны также при оценке метаболических и функциональных нарушений органов и тканей крыс при длительном воздействии этанола.

Ранее нами были установлены критические периоды воздействия алкоголя на Na^+ , K^+ -АТФ-азу коры головного мозга животных [5–7]. В частности, было показано, что длительное (15-месячное) потребление 15%-го этанола самками крыс приводит к снижению Na^+ , K^+ -АТФ-азной активности в мембранах, что указывает на одну из причин функциональных нарушений мозга в этот период.

Цель настоящей работы заключалась в изучении закономерностей хронического воздействия этанола в течение короткого (28 суток) и длительного (18 месяцев) периодов на конкретные биохимические маркеры состояния организма молодых и стареющих крыс (активность ферментов, содержание некоторых метаболитов, например липидов и липопротеинов в сыворотке крови, и конкретные особенности прооксидантно-антиоксидантного статуса коры головного мозга).

Материалы и методы

Самки белых беспородных крыс (начальная масса тела 100–120 г), содержащиеся на стандартном рационе в виварии, получали 15%-й (v/v)

этанол в питьевой воде *ad libitum* в качестве единственного источника жидкости в течение 28 суток и 16 месяцев (алкоголизованные молодые и стареющие крысы – АМК и АСК соответственно). Контрольные животные потребляли вместо алкоголя воду в течение всего эксперимента. Биохимические показатели определяли в сыворотке крови и гомогенате коры головного мозга в первый день после отмены алкоголя натошак спустя 18–24 ч после потребления пищи. Содержание реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) продуктов и доступных для 5,5'-дифитио-бис(2-нитробензойной кислоты) SH-групп определяли стандартными методами как описано ранее [8,9]. Остальные показатели сыворотки крови измеряли в соответствии с инструкциями к коммерческому набору реактивов (Intero, Ltd.) и стандартными клиническими диагностическими процедурами [2–4]. Определяли ферментативную активность α -амилазы, щелочной фосфатазы, аланин-аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы, холинэстеразы.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) отделяли от липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в присутствии полиэтиленгликоля. Количество триацилглицеролов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП) определяли в сыворотке крови энзиматическими методами [10]. Ферментный набор для идентификации ТГ содержал липопротеинлипазу, глицеролкиназу, глицерол-

3-фосфатоксидазу и пероксидазу, а для ОХ и ХЛПВП – холестеролэстеразу, холестеролоксидазу и пероксидазу. Рассчитывали содержание ХЛПНП по разнице между ОХ и (ТГ + ХЛПВН), а также ХЛПОНП и значение коэффициента атерогенности по соотношению (ОХ – ХЛПВП)/ХЛПВ. В исследованиях проб сыворотки использовали спектрофотометрический анализатор “Stat Fax 1904+” (США). Данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для оценки эффекта длительного потребления крысами этилового спирта в сыворотке крови и коре головного мозга определяли ряд биохимических параметров – маркеров метаболических нарушений, окислительных процессов и тканевых повреждений.

Следует отметить, что в исследуемые нами периоды не наблюдалось влияния алкоголизации на развитие крыс (оценивали по массе тела, головного мозга и его коры) в отличие от раннего постнатального периода [5,6].

Как видно из табл. 1, в пробах сыворотки крови обнаруживается высокая стабильность концентраций общего белка, альбумина, билирубина как у АМК, так и АСК по сравнению с соответствующими контрольными животными, не потребляющими алкоголь. У АМК небольшое увеличение наблюдается только в содержании креатинина, а у АСК – мочевины и глюкозы. При этом у стареющих животных происходит некоторое снижение в сыворотке крови содержания креатинина.

Т а б л и ц а 1. Влияние алкоголизации на некоторые показатели сыворотки крови молодых и стареющих крыс ($M \pm m$, $n = 6$)

Параметры	Молодые крысы		Стареющие крысы	
	28 сут. пили только воду (контроль)	28 сут. пили только этанол	16 мес. пили только воду (контроль)	16 мес. пили только этанол
Общий белок, г/дл	7,1 ± 0,1	6,8 ± 0,2 (95,8%)	7,0 ± 0,1 (98,6%)	6,8 ± 0,1 (97,1%)
Альбумин, г/дл	3,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1 (100,0%)	3,1 ± 0,1 (93,9%)	3,3 ± 0,1 (106,5%)
Креатинин, г/дл	0,77 ± 0,03	0,92 ± 0,05* (119,5%)	0,63 ± 0,02 ^{ss} (81,8%)	0,68 ± 0,02 (107,9%)
Мочевина, мМ	8,1 ± 0,5	9,3 ± 0,3 (114,8%)	6,8 ± 0,4 (84,0%)	10,3 ± 0,9** (151,5%)
Билирубин, мг/дл	0,20 ± 0,04	0,27 ± 0,03 (135,0%)	0,13 ± 0,02 (65,0%)	0,20 ± 0,04 (153,8%)
Глюкоза, мМ	5,7 ± 0,2	5,6 ± 0,4 (98,2%)	6,4 ± 0,4 (112,3%)	8,1 ± 0,4* (126,6%)

Различие достоверно по сравнению с соответствующим контролем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$); различие достоверно по сравнению с молодыми крысами в контроле (^s $p < 0,05$, ^{ss} $p < 0,01$).

Т а б л и ц а 2. Влияние алкоголизации крыс на ферментативную активность (Е/л) в сыворотке крови молодых и стареющих животных ($M \pm m$, $n = 6$)

Параметры	Молодые крысы		Стареющие крысы	
	28 сут. пили только воду (контроль)	28 сут. пили только этанол	16 мес. пили только воду (контроль)	16 мес. пили только этанол
Холинэстераза	–	–	1020 ± 50	720 ± 30*** (70,6%)
α-Амилаза	2059 ± 143	2209 ± 346 (107,3%)	1240 ± 93 ^{sss} (60,2%)	1757 ± 66** (141,7%)
Щелочная фосфатаза	453 ± 54	653 ± 91 (144,2%)	299 ± 11 ^s (66,0%)	401 ± 31* (134,1%)
Аланинаминотрансфераза	43,7 ± 1,2	52,8 ± 1,9** (120,8%)	43,3 ± 3,5 (99,1%)	67,5 ± 2,1*** (155,9%)
Аспаратаминотрансфераза	147,9 ± 9,9	133,4 ± 7,4 (90,2%)	116,2 ± 6,1 ^s (78,6%)	147,9 ± 9,9* (127,3%)
γ-Глутамилтрансфераза	4,0 ± 0,5	3,7 ± 0,6 (92,5%)	6,9 ± 0,3 ^{sss} (172,5%)	7,9 ± 0,7 (114,5%)
Лактатдегидрогеназа	1174 ± 94	1108 ± 58 (94,4%)	1190 ± 18 (101,4%)	1465 ± 74** (123,1%)

Различие достоверно по сравнению с соответствующим контролем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$); различие достоверно по сравнению с молодыми крысами в контроле (^s $p < 0,05$, ^{sss} $p < 0,01$).

Среди изучаемых индикаторных ферментов сыворотки (табл. 2) у АМК наблюдается увеличение (в 1,2 раза) только активности аланинаминотрансферазы. Активность щелочной фосфатазы хотя и повышается, но характеризуется высокой вариабельностью индивидуальных показателей (табл. 2).

В то же время у АСК зарегистрированы более выраженные изменения активности практически всех исследованных ферментов. Длительное потребление этанола крысами в течение 16 мес. приводит к повышению активности α-амилазы, щелочной фосфатазы, аланина- и аспаратаминотрансфераз и лактатдегидрогеназы в 1,4; 1,3; 1,6; 1,3 и 1,2 раза соответственно. Изменения активности γ-глутамилтрансферазы статистически не достоверны. Активность холинэстеразы по сравнению с контрольными животными снижается в 1,4 раза.

Следует отметить, что изменения величины показателей в сыворотке крови при алкоголизации стареющих крыс обнаруживаются на фоне снижения или стабильности активности маркерных ферментов по сравнению с молодыми не потребляющими алкоголь крысами. Так, у стареющих крыс (контроль) уменьшается активность α-амилазы, щелочной фосфатазы и аспаратаминотрансферазы. В то же время, активность γ-глутамилтрансферазы возрастает в 1,7 раза при старении, но не изменяется при алкоголизации. Активность аланинаминотрансферазы и лактатдегидро-

рогеназы отличается высокой стабильностью в различные периоды онтогенеза животных.

В настоящих исследованиях основное внимание уделено ферментам, которые наиболее часто используются в диагностике состояния организма (табл. 2). Ряд маркеров (аминонотрансфераза, щелочная фосфатаза, холинэстераза) указывают на повреждение этанолом клеток печени. При этом активность аланинаминотрансферазы в сыворотке оказалась наиболее ранним диагностическим показателем влияния алкоголизации на крыс, который характеризуется стабильностью в онтогенезе. Повышение активности α-амилазы прежде всего свидетельствует о патологических изменениях в поджелудочной железе. Аналогичные нарушения наблюдаются при введении животным морфина [2]. Эти данные заслуживают внимания, поскольку эндогенные аналоги морфина (в частности неопиоидный опиоид сальсоинол) образуется в организме при алкоголизме с участием ацетальдегида [3]. Повышение активности лактатдегидрогеназы также может свидетельствовать о печеночной недостаточности.

В табл. 3 представлены результаты хронического действия этанола на содержание липидов и липопротеинов в сыворотке крови. Следует отметить, что изучаемые показатели липидного состава сыворотки крови контрольных животных довольно стабильны в исследуемые периоды онтогенеза, а тенденция к перераспределению

Таблиця 3. Влияние алкоголизации на содержание триацилглицеролов и липопротеинов (мг/дл) в сыворотке крови и коэффициент атерогенности у молодых и стареющих крыс ($M \pm m$, $n = 6$)

Параметры	Молодые крысы		Стареющие крысы	
	28 сут. пили только воду (контроль)	28 сут. пили только этанол	16 мес. пили только воду (контроль)	16 мес. пили только этанол
Триацилглицерол	73,7 ± 6,9	135,1 ± 13,8** (183,3%)	83,1 ± 4,2 (112,8%)	60,7 ± 2,1*** (73,0%)
Общий холестерол	60,4 ± 3,1	61,6 ± 1,6 (102,0%)	68,1 ± 3,7 (112,7%)	44,7 ± 4,6** (65,6%)
ХЛПВП	26,6 ± 1,1	28,9 ± 1,2 (108,6%)	26,5 ± 1,2 (99,6%)	(54,0%)
ХЛПНП	19,1 ± 2,4	5,6 ± 1,6*** (29,3%)	25,0 ± 2,4 (130,9%)	18,3 ± 3,4 (73,2%)
ХЛПОНП	14,7 ± 1,4	27,0 ± 2,7** (183,7%)	16,6 ± 0,8 (112,9%)	12,1 ± 0,4*** (72,9%)
Атерогенный индекс	1,27 ± 0,09	1,14 ± 0,09	1,57 ± 0,06 [§]	2,12 ± 0,04***

Различие достоверно по сравнению с соответствующим контролем (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$), различие достоверно по сравнению с молодыми крысами в контроле ([§] $p < 0,05$), ХЛПВП – холестерол липопротеинов высокой плотности, ХЛПНП – холестерол липопротеинов низкой плотности, ХЛПОНП – холестерол липопротеинов очень низкой плотности.

между фракциями липопротеинов проявляются в некотором увеличении коэффициента атерогенности при старении контрольных крыс.

Гиперглицеридемия наблюдается только у АМК. В этом случае содержание ТГ в сыворотке значительно возрастает (на 83%). Количество ОХ и ХЛПВП не изменяется, резко падает содержание ХЛПНП и повышается – ХЛПОНП. Однако соотношение холестерола атерогенных и антиатерогенных липопротеинов остается стабильным.

В то же время у АСК в сыворотке крови снижается уровень всех исследованных липидов, кроме ХЛПНП. Из полученных нами результатов следует, что у АСК количество ТГ, ОХ, ХЛПВП и ХЛПОНП снижается на 27, 34, 46 и 27% соответственно. Изменения в содержании ХЛПНП статистически не достоверны. Коэффициент атерогенности увеличивается.

Уменьшение содержания ЛПВП при потреблении алкоголя может происходить при поражении печени. Эти данные указывают на нарушение в метаболизме и транспорте липидов. Повышение коэффициента атерогенности отражает риск развития атеросклероза.

Учитывая выявленные нами ранее изменения Na^+, K^+ -АТФ-азной активности в коре головного мозга крыс при длительной алкоголизации [7], дальнейшие исследования были направлены на оценку некоторых показателей прооксидантно-антиоксидантных процессов в коре головного мозга в условиях хронического потребления этанола крысами.

В коре головного мозга уровень индуцированной пероксидации в системе Fe^{2+} /аскорбат у АСК выше, чем в контроле (табл. 4). Причиной этого может быть изменение физико-химических свойств ткани мозга, в частности клеточных мембран. В этот период наблюдается снижение общего содержания сульфгидрильных групп в клеточных белках, очевидно, вследствие их модификации (окисления) или уменьшения в ткани количества белков, содержащих SH-группы.

Известно, что убаинчувствительные изоформы Na^+, K^+ -АТФ-азы по сравнению с $\alpha 1$ -изоформой фермента характеризуются большей ролью SH-групп в проявлении их активности [11–13] и повышенной чувствительностью к действию оксидантов [9, 11, 12, 14, 15]. Ранее было показано, что окислительное ингибирование убаинчувствительного компонента активности Na^+, K^+ -АТФ-азы ($\alpha 2 + \alpha 3$ -изоформы) происходит даже в отсутствие накопления малонового диальдегида (МДА) [16]. Детерминантами оксидантной чувствительности этих изоформ фермента являются прежде всего их SH-группы [17, 18].

Не исключено, что снижение активности Na^+, K^+ -АТФ-азы, а именно ее убаинчувствительных изоформ [7], может быть ранним проявлением нарушений в условиях истощения систем антиоксидантной защиты клеток коры головного мозга при длительном потреблении этанола. В этот период формируются устойчивые морфологические нарушения клеток коры головного мозга крыс при алкоголизации [21].

Т а б л и ц а 4. Содержание ТБК-активных продуктов и SH-групп в коре головного мозга и сыворотке крови молодых и стареющих крыс при алкоголизации ($M \pm m$, $n = 6$)

Параметры	Молодые крысы		Стареющие крысы	
	28 сут. пили только воду (контроль)	28 сут. пили только этанол	16 мес. пили только воду (контроль)	16 мес. пили только этанол
<i>Кровь</i>				
Эндогенные ТБК-активные продукты, нмоль/мл	2,38 ± 0,11	2,97 ± 0,24*	3,75 ± 0,29 ^{sss}	3,01 ± 0,20
<i>Мозг</i>				
Эндогенные ТБК-активные продукты, нмоль/г ткани	92,84 ± 3,65	86,31 ± 6,22	110,79 ± 5,52 ^s	105,26 ± 10,02
Индукцированные ТБК-активные продукты, мкмоль/г ткани	1,42 ± 0,06	1,47 ± 0,39	1,16 ± 0,07 ^s	1,43 ± 0,07*
SH-группы, нмоль/мг белка	95,53 ± 2,04	100,92 ± 0,87*	113,23 ± 3,70 ^{ss}	94,71 ± 2,28**

Различие достоверно по сравнению с соответствующим контролем (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$); различие достоверно по сравнению с молодыми крысами в контроле (^s $p < 0,05$; ^{ss} $p < 0,01$; ^{sss} $p < 0,001$).

Известно, что уровни активности в сыворотке крови щелочной фосфатазы, трансаминазы, γ -глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы и продуктов пероксидации липидов рассматриваются как биохимические корреляты систематического употребления этанола, и, прежде всего, как индикаторы вызванной этанолом гепатотоксичности [3]. Повышенный уровень продуктов пероксидации липидов свидетельствует о нарушениях в системе антиоксидантной защиты в организме и отражает степень окислительного повреждения тканей при алкогольной интоксикации. Известно, что хроническое потребление алкоголя сопровождается повышением активности в крови аланин- и аспартатаминотрансфераз, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы (главным образом гепатоспецифической локализации) и лактатдегидрогеназы [3]. Также отмечено, что непродолжительное хроническое потребление 4,8–7,2% (v/v) этилового спирта крысами (11,5–14,9 г этанола/кг массы тела) до 28 суток приводит к возрастанию сывороточной холинэстеразной активности [19]. Вместе с тем, показано, что степень поражения печени зависит от дозы и способа введения этанола в организм и характеризуется высокой индивидуальной реакцией на алкоголь в гетерогенной группе крыс [20]. В этих исследованиях было показано, что потребление 15%-го (v/v) этанола в течение 9 мес.

в качестве единственного источника жидкости не нарушает нормального развития животных и не вызывает патоморфологических изменений паренхимы печени. В плазме крови также не обнаружено изменений в активности маркерных ферментов, свидетельствующих о поражении печени (аланин- и аспартатаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, алкогольдегидрогеназы).

Следует подчеркнуть, что установленные нами изменения в изучаемых показателях были умеренными, и, очевидно, отражают лишь направленность развития патологических процессов, сопровождающих систематическое потребление алкоголя и протекающих на фоне естественных колебаний или изменений в постнатальном онтогенезе крыс. Таким образом, сравнение маркерных параметров между опытной и соответствующей контрольной группой крыс (но не диапазона колебаний) может быть показательным при оценке действия алкоголя на организм на фоне естественных особенностей метаболизма в норме. В то же время, онтогенетически стабильные параметры, такие как активность аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы, содержание ТГ и холестерина могут служить надежным объективным показателем патофизиологического эффекта систематического потребления алкоголя (преимущественно в печени).

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF SHORT-TERM AND LONG-TERM ETHANOL EFFECTS ON THE RAT ORGANISM STATE

A. A. Kaplia¹, L. V. Babich², D. O. Mishchuk¹, N. V. Didenko³

¹Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

²Taras Shevchenko National University, Kyiv,

³Clinical Hospital "Feofania"

S u m m a r y

The biochemical organism state markers were studied in the rat serum and brain cortex at short-term (28 days) and long-term (16 month) chronic ethanol consumption (15%, v/v). In the first case the increase of alanine aminotransferase activity in the serum and hypertriglyceridemia have been revealed on the background of the stable main biochemical characteristics. The statistically significant decrease of cholinesterase activity and increase of alkaline phosphatase, aminotransferases, lactate dehydrogenase and α -amylase activities in the serum, the reduction of the serum triglycerides, total and lipoprotein cholesterol, increased atherogenic index and serum urea concentration were revealed at long-term alcoholization. Total sulphhydryl groups/protein level ratio decreased in the brain cortex. It is concluded, that ethanol-induced long-term metabolic stress is accompanied by certain organism state impairment at rat aging, determined by interdependence of pathological and adaptive processes.

К е у w o r d s: ethanol, chronic consumption, serum organism state markers.

1. *Farren C. K., Tipton K. F.* // Alcohol and Alcoholism. — 1999. — **34**, N 5. — P. 649–665.
2. *Передерий В. Г., Хмелевский Ю. В., Коноплева Л. Ф. и др.* Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов. — К.: Здоров'я, 1993. — 192 с.
3. *Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю.* Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998. — 272 с.
4. *Климов А. Н., Никульчева Н. Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.

5. *Kaplya O., Mishchuk D.* // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio DDD Pharmacia. — 2002. — **15**, N 39. — P. 435–437.
6. *Мишук Д. О., Капля А. А.* // Укр. біохім. журн. — 2002. — **74**, № 6. — С. 58–64.
7. *Мишук Д. О., Капля А. А.* // Там само. — 2003. — **75**, № 4. — С. 97–100.
8. *Riddles P. W., Blakeley R. L., Zerner B.* // Anal. Biochem. — 1979. — **94**, N 1. — P. 75–81.
9. *Капля А. А.* // Укр. біохім. журн. — 1998. — **70**, № 4. — С. 118–122.
10. *Долгов В. В., Тумов В. И., Творогова М. Г. и др.* Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. — М.: Медицина, 2001. — 55 с.
11. *Matsuda T., Iwata H., Cooper J. R.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1985. — **817**, N 1. — P. 17–24.
12. *Iwata H., Iwata C., Matsuda T.* // Jap. J. Pharmacol. — 1988. — **46**, N 1. — P. 35–52.
13. *Sweadner K. J.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1989. — **988**, N 2. — P. 185–220.
14. *Huang W., Wang Y., Askari A. et al.* // Ibid. — 1994. — **1190**, N 1. — P. 108–114.
15. *Xie Z., Jack-Hays M., Wang Y. et al.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — **207**, N 1. — P. 155–159.
16. *Капля А. А.* Структурная организация и функциональная роль изоферментов Na⁺, K⁺-АТФазы. — К.: Киев. ун-т, 1998. — 162 с.
17. *Курелла Е. Г., Каган В. Е., Болдырев А. А.* // Нейрохимия. — 1996. — **13**, № 4. — С. 314–319.
18. *Торчинский Ю. М.* Сера в белках. — М.: Наука, 1977. — 303 с.
19. *Bilgi C., Tokgoz S., Aydin A. et al.* // Alcohol and Alcoholism. — 2003. — **38**, N 4. — P. 316–320.
20. *Zimatkin S. M., Pronko P. S., Grinevich V. P.* // Cas. Lek. Cesk. — 1997. — **136**, N 19. — P. 598–602.
21. *Попова Э. Н.* // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1996. — **122**, № 10. — С. 467–470.

Получено 13.07.2005