

Н. М. ГУЛА<sup>1</sup>, Т. М. ГОРІДЬКО<sup>1</sup>, В. М. МАРГІТИЧ<sup>1</sup>,  
Н. М. ГОВСЕЄВА<sup>1</sup>, В. М. КЛІМАШЕВСЬКИЙ<sup>1</sup>, М. Ю. ШАГІДУЛІН<sup>2</sup>

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ N-ПАЛЬМИТОІЛЭТАНОЛАМІНУ НА СКЛАД ФОСФОЛІПІДІВ ТА ЖИРНИХ КИСЛОТ ІШЕМІЗОВАНОЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА РЕПЕРФУЗІЇ

*Изучали влияние  $10^{-5}$  М N-пальмитоилэтанолamina на процессы пероксидного окисления липидов, состав фосфолипидов и жирных кислот ишемизированной печени крыс при реперфузии. Было установлено, что реперфузия ишемизированного органа вызывает значительное накопление в его тканях ТБК-активных продуктов, увеличение содержания лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилэтанолamina, сфингомиелина и общего холестерина на фоне снижающегося уровня фосфатидилхолина. Установлено перераспределение количества насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, что может свидетельствовать об увеличении плотности клеточных мембран.*

*Добавление N-пальмитоилэтанолamina в растворы Евроколлинз и Бретшнайдера в случае перфузии и консервации донорского органа тормозит развитие деструктивных изменений при реперфузии, уменьшая накопление ТБК-активных продуктов, лизофосфатидилхолина, общего холестерина и препятствуя изменениям величины соотношения холестерол/фосфолипиды, насыщенные/ненасыщенные жирные кислоты.*

*Полученные эффекты, по-видимому, лежат в основе протекторного действия N-пальмитоилэтанолamina на ткани ишемизированной печени в условиях реперфузии.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* N-пальмитоилэтаноламин, фосфолипиды, жирные кислоты, пероксидное окисление липидов, печень, ишемия, реперфузия.

**В**ивчаючи ліпідний склад кардіоміоцитів після оклюзії коронарної артерії у собак, група вчених на чолі з проф. Н. Н. О. Schmid виявила в інфарктній зоні міокарда значне накопичення незвичайних ліпідів – N-ацилетаноламінів (NAE) [1,2]. Було висловлено припущення, що, з огляду на антизапалювальну, антиоксидантну та деякі інші фармакологічні властивості цих сполук, функціональне значення їх полягає у зменшенні пошкоджувальної дії ішемії на клітини. Згодом було доведено, що NAE притаманні антиоксидантні властивості [3–5], здатність підвищувати щільність мембран [6,7], гальмувати збільшення неспецифічної проникності внутрішніх мембран мітохондрій для іонів Ca, зумовленої Ca<sup>2+</sup>-рилізінг-агентами та зменшувати мембранний потенціал [8]. Нещодавно нами було встановлено, що один із представників цього класу біорегуляторів – N-пальмітоїлетаноламін (NPE) – доданий до стандартного розчину консерванта Євроколлінз у концентрації 10<sup>-5</sup> М, гальмує процеси пероксидного окислення ліпідів і запобігає пероксидній деструкції фосфоліпідів та жирних кислот печінки щурів за умов перфузії та ішемії донорського органу [9].

Одержання донорського органу – це багатоступеневий процес, який забезпечує максимальне збереження його життєздатності. Механізм, який відповідає за пошкодження печінки протя-

гом всієї цієї процедури, досить складний [10–14]. Відомо, що ішемія, котра пов'язана з частковим або повним припиненням постачання крові до органу спричинює дефіцит енергії та кисню, а також активацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів. Це зумовлює порушення структури і функцій мембран, призводячи до незворотних змін в ушкоджених тканинах та спричинюючи загибель клітин органу [15,16]. Зазначена вище патологія поглиблюється нормотермічною реперфузією ішемізованого органу (при 37 °С), коли відновлюється постачання кисню, субстратів окислення та виведення продуктів тканинного метаболізму. Встановлено, що за реперфузії, як і у разі ішемії, також відбувається значна активація процесів пероксидного окислення ліпідів, які негативно впливають на стан мембран клітин і органу загалом [12,17,18].

Отже, підвищення рівня пероксидного окислення ліпідів є одним із головних механізмів, що обумовлюють пошкодження та загибель донорського органу. До структурних компонентів мембран належать фосфоліпідів, яким також притаманні важливі біорегуляторні функції [19,20,21]. Тому, з огляду на вищезазначені властивості NAE, метою нашої роботи було вивчення дії NPE на процеси пероксидного окислення ліпідів та склад фосфоліпідів і жирних кислот ішемізованної печінки щурів за реперфузії.

### Матеріали і методи

В роботі використано печінку 37 щурів-самців з масою тіла 250–300 г. Перфузію печінки проводили *in situ* згідно з методом N. Kamada [22] охолодженим розчином-консервантом Євроколлінз (Eurocollins, ЕС) та розчином Бретшнайдера (Histidine-Тryptophane-Ketoglutarate, НТК). Через 5 хв перфузію припиняли, вилучену печінку зберігали при 4 °С протягом 6 год у розчині ЕС і 18 год – у розчині НТК. Потім печінку дві години реперфузували при 37 °С за методом H. Reckendorfer et al. [23] у модифікації М. Ю. Шагідуліна [24] оксигенованим розчином Кребса–Хензеляйта (Krebs–Henseleit bicarbonate buffer, КНВ), що містить (в мМ): NaCl – 120; KCl – 4,7; NaHCO<sub>3</sub> – 25; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,25; CaCl<sub>2</sub> – 1,25; MgSO<sub>4</sub> – 1,4; глюкозу – 6,0. Після закінчення реперфузії печінку негайно занурювали у скраплений азот.

Печінку було поділено на 5 частин: I – інтактна (контроль); II та III – печінку тварин 6 год зберігали відповідно у розчинах ЕС та ЕС + NPE (кінцева концентрація 10<sup>-5</sup> М) при 4 °С, яку потім реперфузували розчином КНВ; IV та V – печінку щурів відповідно зберігали 18 год в розчинах НТК та НТК+NAE (10<sup>-5</sup> М) при 4 °С, котру після того реперфузували розчином КНВ.

Ліпіди екстрагували згідно з методом E. G. Bligh і W. I. Dyer [25]. Одержані екстракти очищали від неліпідних домішок за методом М. Кейтса [26]. Для розділення фосfolіпідів використовували двовимірну мікротонкошарову хроматографію [27]. Приналежність фосfolіпідів до класів ідентифікували, як описано нами раніше [28]. Вміст їх в екстрактах визначали за кількістю неорганічного фосфору [29].

Кількісний аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили за допомогою газорідинної хроматографії на хроматографі Carlo Erba (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором на скляній колонці (2,5 м × 3 мм), яку заповнювали 10%-ю фазою SP 2300 (Silar 5CP) на Chromosorb W/HP, при запрограмованій температурі 140–250 °С (2 °С/хв).

Вміст холестеролу визначали на хроматографі Chrom-5 (Чехія) з дуальною системою на колонці 0,5 м із неіржавіючої сталі, яку було заповнено Chimalite W (80–100 меш) та зволожено 1,5%-ю рідкою фазою OV-1 («Shimadzu», Японія), при температурі інжектора і детектора 250 і 270 °С відповідно та запрограмованій температурі 180–250 °С (10 °С/хв).

Інтенсивність процесів пероксидного окислення ліпідів визначали за накопиченням ТБК-активних продуктів (малонового діальдегіду – МДА), як описано в роботах [30,31].

Статистичний аналіз проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента; вірогідними вважали дані, якщо *p* < 0,05.

### Результати та обговорення

Відомо, що нормотермічна реперфузія попередньоішемізованого органу (ізолюваний орган певний час зберігали за гіпотермічних умов у стандартному розчині-консерванті) поглиблює ушкодження тканин, спричинених ішемією. Пошкодження органу, індукованого ішемією і наступною реперфузією зв'язують із формуванням активних форм кисню, які ініціюють каскад реакцій пероксидного окислення ліпідів мембран, що призводять до загибелі клітин. Нещодавно ми повідомляли про збільшення накопичення ТБК-активних продуктів та зміни складу фосfolіпідів і жирних кислот печінки щурів за умов реперфузії та ішемії [9].

Як впливає з рис. 1, реперфузія ішемізованого органу спричинює вірогідне порівняно з інтактним контролем підвищення у 2–3 рази рівня малонового діальдегіду. Воно було найбільшим, коли печінку 18 год зберігали в розчині НТК. Додавання NPE до стандартних консервантних середовищ зменшує порівняно з реперфузією накопичення малонового діальдегіду, але через значні коливання індивідуальних варіант є невірогідним (0,2 < *p* < 0,05 стосовно розчину НТК та *p* > 0,05 щодо розчину ЕС).

Хоча реперфузія в обох випадках і сприяє значному накопиченню малонового діальдегіду, але, як впливає з табл. 1, змін у вмісті загальних фосfolіпідів тканин печінки нами не виявлено. Водночас відсотковий вміст індивідуальних фосfolіпідів змінюється. Так, результати,

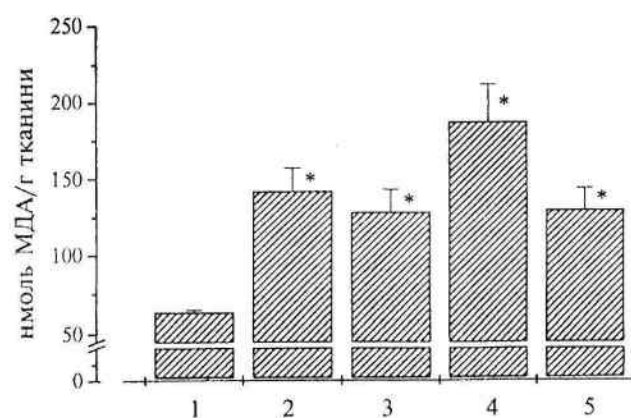


Рис. 1. Вміст ТБК-активних продуктів в ішемізованій печінці щурів за реперфузії: 1 – контроль, 2 – реперфузія після попередньої обробки розчином ЕС, 3 – реперфузія після попередньої обробки розчином ЕС + NPE, 4 – реперфузія після попередньої обробки розчином НТК, 5 – реперфузія після попередньої обробки розчином НТК + NPE. \*Дані вірогідні порівняно з контролем, *p* < 0,05.

**Таблиця 1.** Загальний вміст фосфоліпідів та холестеролу в ішемізованій печінці щурів за реперфузії ( $M \pm m$ ;  $n=3-4$ )

	Інтактний контроль	Реперфузія після попередньої обробки печінки			
		ЕС	ЕС+NPE	НТК	НТК+NPE
Загальні фосфоліпідні, Р/г тканини	716,0±53,0	659±66	643±63	670,0±41,0	624,0±49,0
Загальний холестерол, мг/г тканини	4,9±0,1	6,8±0,3*	5,7±0,4**	7,5±0,1*	4,8±0,7
Холестерол / фосфоліпідні, мг/мг	7,2±1,1	10,7±2,6	9,2±2,1	11,2±0,5*	7,9±1,3***

Дані в табл. 2, 3: ЕС – розчин Євроколліз, НТК – розчин Бретшнайдера, NPE – N-пальмітолетаноламін. Дані вірогідні порівняно з інтактним контролем,  $p < 0,05$ ; \*\* дані невірогідні порівняно з інтактним контролем,  $p < 0,1$ ; \*\*\* дані вірогідні порівняно з попередньою обробкою печінки розчином НТК,  $p < 0,05$ .

дані в табл. 2, свідчать, що відбувається вірогідне зниження в обох групах вмісту фосфатидилхоліну (PC). Зростає відсотковий вміст лізофосфатидилхоліну (LPC), фосфатидилетаноламіну (PE), фосфатидилсерину (PS) та сфінгомієліну (SM). Зазначені зміни вірогідні стосовно контролю і, можливо, пов'язані з порушенням під час реперфузії процесів обміну основами та взаємоперетворень метаболічно пов'язаних фосфоліпідів PC, PE та PS, а також активацією фосфоліполізу. Крім того, в деяких пробах помічено значне накопичення N-ацилфосфатидилетаноламінів (NAPE) та їхніх похідних (дані не наведено). З огляду на зміни ліпідів, що виникають внаслідок реперфузії органу, а саме зменшення кількості PC, збільшення рівня LPC та PE на фоні підвищення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , створення NAPE можливе.

Додавання NPE до розчинів ЕС та НТК не впливає на вміст загальних фосфоліпідів. Натомість відсотковий вміст індивідуальних фосфоліпідів зазнає змін, як і в разі використання стандартних розчинів. Однак вміст LPC за присутності NPE (передусім у випадку використання розчину НТК) зменшується.

Як видно з даних, наведених у табл. 3, реперфузія, під час якої відбувається нагрівання

донорського органу, призводить до перерозподілу у тканині жирних кислот. При цьому найбільші зміни виявлено у варіантах досліду з використанням розчину НТК: збільшується кількість насичених жирних кислот, зокрема міристинової (C14 : 0), пальмітинової (C16 : 0), стеаринової (C18 : 0), але зменшується ненасичених (рис. 2). Водночас значно знижується рівень ди-, три- та полієнових кислот: лінолевої (C18 : 2), ейкоза-триєнової (C20 : 3), арахідонової (C20 : 4ω6)), на фоні підвищення моноєнових (пальмітолеїнової (C16 : 1) та олеїнової (C18 : 1)). Крім того, в реперфузованій печінці виявлено докозагексаєнову кислоту (C22 : 6 ω3). Такий перерозподіл в гепатоцитах кількості насичених та ненасичених жирних кислот свідчить про підвищення щільності клітинних мембран внаслідок реперфузії, а також про активацію в них захисних механізмів: зменшення кількості лінолевої кислоти спричинює зменшення кількості арахідонової кислоти на фоні накопичення докогексаєнової кислоти). Відомо, що докозагексаєнова кислота є "поганим" субстратом для синтезу простагландинів та лейкотриєнів, але конкурує за шляхи перетворення арахідонової кислоти в тромбоксан  $A_2$  та лейкотриєн  $B_4$ . Окрім того, у разі низьких концентрацій докозагексаєнова кислота інгібує цик-

**Таблиця 2.** Вміст індивідуальних фосфоліпідів (% від загальної кількості фосфоліпідів) в ішемізованій печінці щурів за реперфузії ( $M \pm m$ ,  $n=3-6$ )

	Інтактний контроль	Реперфузія після попередньої обробки клітин			
		ЕС	ЕС+NPE	НТК	НТК+NPE
Фосфатидилхолін	56,1±0,9	50,5±1,7*	50,3±1,8*	48,3±0,5*	50,0±0,9*
Лізофосфатидилхолін	0,8±0,1	2,0±0,3*	1,6±0,3*	3,0±1,2	1,4±0,2*
Фосфатидилетаноламін	26,1±0,6	29,5±0,7*	30,0±1,5*	28,3±1,1	30,0±0,7*
Дифосфатидилгліцерол	4,2±0,2	4,9±0,3	4,1±0,4	5,4±1,3	4,8±0,7
Сфінгомієлін	4,8±0,6	5,2±0,4	5,8±0,2	6,5±0,2*	6,1±0,5
Фосфатидилінозитол	4,4±0,2	4,6±0,5	4,4±0,5	4,5±0,5	3,8±0,1
Фосфатидилсерин	1,9±0,1	3,3±0,6*	3,1±0,5*	2,7±0,03*	3,1±0,3*
Стартова зона	0,8±0,3	-	0,69 ( $n=1$ )	1,3±0,1	0,9±0,5

Т а б л и ц я 3. Жирнокислотний склад ішемізованої печінки щурів за реперфузії (% від загальної кількості жирних кислот,  $M \pm m$ ;  $n=3-4$ )

Жирні кислоти	Інтактний контроль	Реперфузія після попередньої обробки печінки			
		ЕС	ЕС+NPE	НТК	НТК+NPE
Ненасичені (сумарні)	55,45±1,19	52,23±2,07	55,46±2,30	47,16±2,21*	48,85±2,26**
Моноенові	15,06±0,26	19,44±2,05	26,78±7,37	16,68±0,37	19,35±0,97*,***
Дієнові	19,82±0,64	16,66±1,63	12,46±2,20*	13,99±0,16*	12,20±1,73*
Три- та полієнові	20,57±2,09	16,13±1,88	16,21±3,40	15,70±0,59**	15,53±1,41
Насичені	44,40±1,26	47,78±2,08	44,54±5,303	54,33±0,72*	51,14±2,26*
Насичені/ненасичені	0,80±0,04	0,92±0,08	0,837±0,173	1,18±0,03*	1,05±0,09*

лооксигеназу, а за високих — стимулює синтез лише простагландину  $E_2$  та інгібує біосинтез тромбоксану  $A_2$  [35]. Продукти окислення  $\omega 3$ -поліненасичених жирних кислот, на відміну від продуктів окислення кислот  $\omega 6$ -ряду, нетоксичні.

Як видно з рис. 2, додавання NPE до стандартних розчинів-консервантів спричинює ще більше зростання кількості пальмітолеїнової, олеїнової, докозагексаєнової кислот на фоні зменшення лінолевої і арахідонової. Це стабілізує величину співвідношення загальної кількості насичених жирних кислот до ненасичених і, ймо-

вірно, має захисний вплив на клітини. Насамперед ця тенденція виражена в печінці, обробленій попередньо ЕС+NPE. При цьому індекс насичені / ненасичені жирні кислоти майже такий самий, як і в інтактній печінці (табл. 3).

Як видно з табл. 1 вміст загального холестеролу в реперфузованій печінці вірогідно збільшується. Водночас зростає і величина співвідношення холестерол/фосфоліпиди. Це свідчить про підвищення щільності мембран гепатоцитів внаслідок нагрівання донорського органу під час реперфузії, що узгоджується з раніше отриманими

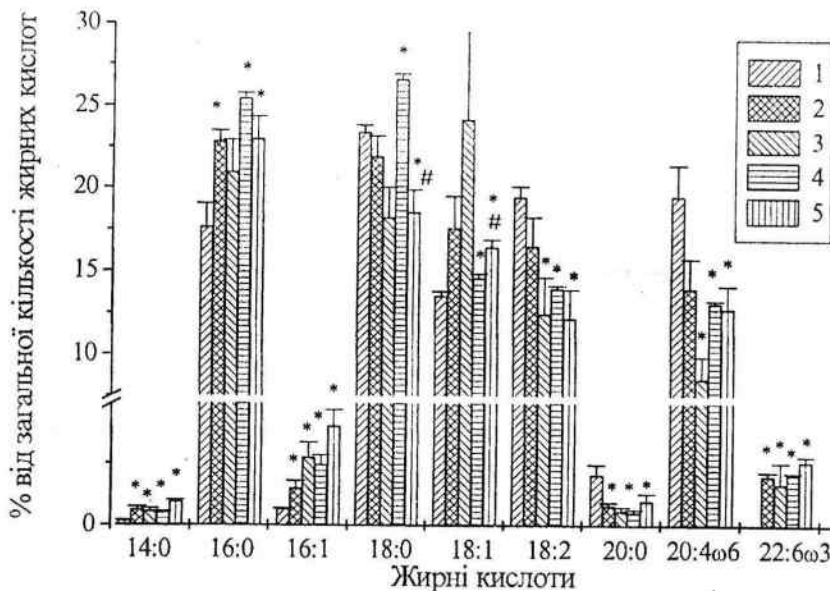


Рис. 2. Вплив NPE на вміст жирних кислот в ішемізованій печінці щурів за реперфузії: 1 — інтактний контроль, 2 — реперфузія після попередньої обробки ЕС, 3 — реперфузія після попередньої обробки розчином ЕС + NPE, 4 — реперфузія після попередньої обробки розчином НТК, 5 — реперфузія після попередньої обробки розчином НТК + NPE;  $C14 : 0$ ,  $C16 : 0$ ,  $C16 : 1$ ,  $C18 : 0$ ,  $C18 : 1$ ,  $C18 : 2$ ,  $C20 : 0$ ,  $C20 : 4\omega 6$ ,  $C22 : 6\omega 3$  — міристинова, пальмітинова, пальмітолеїнова, стеаринова, олеїнова, лінолева, арахідова, арахідонова та докозагексаєнова кислоти відповідно. \*Дані вірогідні порівняно з інтактним контролем,  $p < 0,05$ ; # дані вірогідні стосовно попередньої обробки печінки розчином НТК,  $p < 0,05$ .

нами результатами стосовно розподілу жирних кислот за ступенем їхнього насичення. NPE запобігає збільшенню кількості холестеролу і зміні величини співвідношення холестерол/фосфоліпиди.

Одержані нами дані узгоджуються з результатами інших авторів [12,17,18,32,33] і свідчать про те, що за реперфузії ішемізованого органу відбувається значна активація процесів пероксидного окислення ліпідів мембран. Змінюється також склад фосфоліпідів та жирних кислот. Передусім це стосується збільшення кількості LPC (у 2–3 рази) та зменшення рівня поліненасичених жирних кислот – лінолевої і арахідонової, які дуже чутливі до впливу активного кисню. Заслугує на увагу поява докозагексаєнової кислоти та збільшення вмісту PS, що пов'язують із антиапоптичним ефектом [34]. Крім того, слід зазначити, що збільшення кількості холестеролу і насичених жирних кислот водночас зі зменшенням рівня ненасичених, свідчить про підвищення щільності мембран гепатоцитів за реперфузії, що, ймовірно, відбувається внаслідок адаптації органу до зміни температури.

Додавання NPE до стандартних розчинів-консервантів гальмує накопичення ТБК-активних продуктів (МДА), LPC, холестеролу і запобігає змінам величини співвідношення холестерол / фосфоліпиди та насичені ненасичені жирні кислоти в ішемізованій печінці щурів за реперфузії. Ці ефекти сприяють повільному підвищенню щільності мембран і, вірогідно, пов'язані з протекторною дією на них NPE, що попереджує деструктивні процеси, які спричиняються реперфузією.

N. M. Gula<sup>1</sup>, T. M. Goridko<sup>1</sup>,  
V. M. Margitich<sup>1</sup>, N. M. Govseyeva<sup>1</sup>,  
V. M. Klimashevsky<sup>1</sup>, M. Yu. Schagidulin<sup>2</sup>

#### INFLUENCE OF N-PALMITOYLETHANOLAMINE ON PHOSPHOLIPID AND FATTY ACID CONTENT IN THE ISCHEMIC RAT LIVER UNDER REPERFUSION

#### Summary

The effect of  $10^{-5}$  M N-palmitoylethanolamine (NPE) on lipid peroxidation processes, phospholipid and fatty acid content in the ischemic rat liver under reperfusion was estimated. It was shown the significant accumulation of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), the increase of lysophosphatidylethanolamine (LPC), phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, sphingomyelin, general cholesterol content and also the decrease of phosphatidylcholine amount in the ischemic rat liver under reperfusion.

Simultaneously the redistribution of saturated and unsaturated fatty acids quantity was detected, that indicates the increasing of membrane rigidity.

The addition of NPE into the Eurocollins and Bretshneider's solutions under perfusion and preservation of a donor organ reduced the accumulation of TBARS, LPC, total cholesterol, prevented the changes of cholesterol / phospholipids and saturated / unsaturated fatty acids ratio value in the same experimental conditions.

These effects, evidently, formed the basis of the protective action of NPE on the ischemic liver tissues under reperfusion.

**Key words:** N-palmitoylethanolamine, phospholipids, fatty acids, lipids peroxidation, liver, ischemia, reperfusion.

<sup>1</sup>Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine, Kyiv; <sup>2</sup>Institute of Surgery and Transplantology, AMS of Ukraine;

E-mail: ngula@biochem.kiev.ua

1. Epps D. T., Schmid P. C., Natarajan V. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979. **90**, N 2. P. 628–633.
2. Schmid H. H. O., Schmid P. C., Natarajan V. // *Prog. Lipid Res.* 1990. **29**. P. 1–43.
3. Gulaya N. M., Kuzmenko A. I., Margitich V. M. et al. // *Chem. Phys. Lipids.* 1998. **97**. P. 49–54.
4. Parinandi N. L., Schmid H. H. O. // *FEBS Lett.* 1988. **264**. P. 49–52.
5. Гулая Н. М., Смирнов И. М., Шмалько Ю. П. и др. // *Укр. біохім. журн.* 1993. **65**, № 6. С. 96–101.
6. Domingo J. C., Mora M., Africa de Madariaga M. // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993. **1148**. P. 308–316.
7. Ambrosini A., Bertoli E., Mariani P. et al. // *Ibid.* 1993. **1148**. P. 351–355.
8. Epps D. E., Palmer J. W., Schmid H. H. O. et al. // *J. Biol. Chem.* 1982. **257**. P. 1383–1391.
9. Горідько Т. М., Гула Н. М., Маргітич В. М. та ін. // *Укр. біохім. журн.* 2001. **73**, № 1. С. 82–87.
10. Blankensteijn J., Terpstra O. T. // *Hepatology.* 1991. **13**, N 6. P. 1235–1250.
11. Kim S. K., Beelzer F. O., Southard J. H. // *Transplant. Proc.* 1991. **23**, N 5. P. 2331–2334.
12. Mathews W. R., Guido D. M., Fisher M. A. // *Free Radic. Biol. Med.* 1994. **16**, N 6. P. 763–770.
13. Carini R., De Cesaris M. N., Bellomo G. et al. // *Transplantation.* 1999. **68**, N 2. P. 294–297.

14. Kim J. S., Southard J. H. // *Ibid.* 1998. **65**, N 3. P. 369–375.
15. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 368 с.
16. Kim J. S., Southard J. H. // *Hepatology.* 1999. **30**, N 5. P. 1232–1240.
17. Werns S. W., Lucchesi B. R. // *Trans. Pharmacol. Sci.* 1990. **11**, N 4. P. 161–166.
18. Lee S. M., Park M. J., Cho T. S. et al. // *Shock.* 2000. **13**, N 4. P. 279–284.
19. Дятловицкая Э. В., Безуглов В. В. // *Биохимия.* 1998. **63**, № 1. С. 3–6.
20. Philip L. Yeagle // *The FASEB J.* 1989. **3**. P. 1833–1842.
21. Грибанов Г. А. // *Вопр. мед. химии.* 1991. **37**, № 4. С. 8–15.
22. Kamada N. *Experimental transplantation* // CRS Press, INC BOCA RATON, Florida. 1988. P. 1–17.
23. Reckendorfen H., Burgmann H., Spickermann P. G. // *Eur. Surg. Res.* 1992. **24**, N 6. P. 339–348.
24. Шагідулін М. Ю. // *Трансплантологія.* 2000. **1**, № 1. С. 279–281.
25. Bligh E. G., Dyer W. I. // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. **37**, N 8. P. 911–917.
26. Кейте М. *Техника липидологии.* М.: Мир. 1975. 322 с.
27. Vaskovsky V. E., Ierekhova T. A. // *J. High Resol Chromatogr. and C. C.* 1979. **2**, N 11. P. 671–672.
28. Горідько Т. М., Маргітич В. М., Клімашевський В. М. та ін. // *Укр. біохім. журн.* 1996. **68**, № 2. С. 99–102.
29. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. M. // *J. Chromatogr.* 1975. **114**, N 1. P. 129–141.
30. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.* М.: Наука. 1972. 252 с.
31. Мельничук С. Д., Кузьменко А. И., Маргітич В. М. и др. // *Укр. біохім. журн.* 1998. **70**, № 1. С. 87–94.
32. Hatsugai K., Ohkochi N., Fukumori T. et al. // *Transpl. Int.* 2000. **13**, N 1. P. S583–590.
33. Kuns R., Schoenberg M. N. // *Klinische Wochenschrift.* 1991. **69**, N 21–22. P. 1095–1098.
34. Kim H-Y., Akbar M., Lau A. et al. // *J. Biol. Chem.* 2000. **275**, N 45. P. 35215–35223.
35. Srivastava K. C. // *Prostaglandins Leucot. Med.* 1985. **17**, N 3. P. 319–327.

<sup>1</sup>Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України; <sup>2</sup>Інститут хірургії та трансплантології АМН України;  
E-mail: ngula@biochem.kiev.ua

Одержано 20.03.2001