

ВПЛИВ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ НА ЛІПІДНИЙ СКЛАД МЕТАСТАЗІВ ТА УМОВНО НОРМАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ЛЕГЕНІВ У МИШЕЙ З КАРЦИНОМОЮ ЛЬЮЇС

Н. М. ГУЛА, Т. О. ХМЕЛЬ, В. М. КЛІМАШЕВСЬКИЙ

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

Досліджено вплив N-стеароїлетаноламіну (NSE) на ліпідний склад метастазів та умовно нормальної тканини легенів у мишей з карциномою Льюїс та процеси пероксидного окислення ліпідів в цих тканинах.

Показано, що високий рівень антиоксидантної активності в метастазах за дії NSE знижується, в той час як в умовно нормальній легеневій тканині активність каталази підвищується і зменшується кількість продуктів пероксидного окислення, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, порівняно з такими показниками для тварин, які не отримували NSE.

Розвиток карциноми супроводжується значним зниженням рівня холестеролу і підвищенням ненасиченості жирних кислот мембранних фосфоліпідів як у тканині метастазів, так і в умовно нормальній легеневій тканині.

Аналіз фосфоліпідного спектра показав, що в умовах росту пухлини в досліджуваних тканинах спостерігається високий рівень фосфатидилхоліну, а вміст фосфатидилетаноламіну і фосфатидилсерину значно нижчий порівняно з показниками у інтактних тварин.

Введення тваринам N-стеароїлетаноламіну сприяє збільшенню рівня холестеролу, зменшує співвідношення поліненасичених жирних кислот ω -6/ ω -3 та змінює склад мембранних фосфоліпідів як у метастазах, так і в умовно нормальній легеневій тканині.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, пухлина, фосфоліпідні, жирні кислоти, пероксидне окислення ліпідів.

Дослідження конопель та їхніх хімічних компонентів – канабіноїдів – доводить, що ендогенні ліганди канабіноїдних рецепторів, ендоканабіноїди або їхні похідні, можуть бути використані як терапевтичні агенти при багатьох патологічних станах (хронічні болі, кахексія, запалення, рак тощо) [1]. Канабіміметичними ефектами визначаються і N-ацилетаноламіни (NAE) – ліпідні медіатори, що відіграють значну роль у функціонуванні та регуляції багатьох процесів. Велика кількість досліджень присвячена з'ясуванню ролі N-ацилетаноламінів у канцерогенезі. Показано, що NAE здатні гальмувати ріст пухлин та рівень метастазування [2], контролюючи ці процеси постійно двома шляхами: рецепторним і позарецепторним [3].

Особливу увагу дослідники приділяють інвазивній та метастатичній активності неопластичних клітин. У процесі росту пухлин змінюються їхні ознаки: порушуються адгезивні характеристики та локомоторні властивості, підвищується рівень протеолітичних ферментів, активуються процеси ангіогенезу. Формування сітки нових мікросудин, потребує

активації ендотеліальних клітин, що мігрують і проліферують під впливом цитокінів (фактора росту васкулярного ендотелію (VEGF), факторів росту пухлини (TGF- α , TGF- β), інтерлейкіну-6). Експерименти *in vitro* та *in vivo* показали, що канабіноїди можуть інгібувати ангіогенез у злоякісних гліомах у мишей принаймні двома шляхами: гальмувати міграцію ендотеліальних клітин і зменшувати експресію проангіогенних факторів (VEGF і ангіопоетин-2) та матричної металопротеїнази-2 [4,5].

Відомо, що ендоканабіноїди здатні по-різному впливати на міграційну активність клітин: 2-арахідоноілгліцерол активує рухливість НК-клітин, природних кілерів [6], пальмітоїлетаноламін індукує міграцію клітин мікроглії [7]; у присутності N-арахідоноїлетаноламіну (анандаміду) спостерігається гальмування міграції клітин карциноми товстої кишки і Т-лімфоцитів [8].

Біологічна дія анандаміду та інших поліненасичених N-ацилетаноламінів пов'язана з активацією канабіноїдних рецепторів [9,10]. Але деякі результати досліджень показують, що канабіноїди інгібують міграцію клітин

гліоми та гальмують інвазію позарецепторним шляхом [11], безпосередньо змінюючи властивості мембран.

Численні дослідження свідчать про значну роль жирних кислот у процесах проліферації та метастазування ракових клітин: зниження співвідношення поліненасичених жирних кислот ω -6/ ω -3 сприяє зменшенню інвазивного потенціалу ракових клітин легень людини [12], коротколанцюжкові жирні кислоти інгібують проліферацію і рухливість ракових клітин товстої кишки [13], а лізофосфоліпіди, навпаки, можуть бути медіаторами проліферації та міграції злюкисних клітин [14].

Проте, не дивлячись на великий фактичний матеріал, вплив NAE на механізми інвазії та метастазування злюкисних клітин вивчено недостатньо.

Попередні результати, одержані в нашому відділі, свідчать, що N-стеароїлетаноламін (NSE) гальмує ріст пухлини, зменшує кількість метастазів та знижує об'єм метастатичного ураження легень за розвитку експериментальної пухлини (карциноми Льюїс) [15].

Тому для з'ясування можливих механізмів гальмівної дії N-стеароїлетаноламіну на ріст і метастазування пухлини було поставлено за мету вивчити ліпідний склад і рівень пероксигенації в метастазах та умовно нормальній легеневій тканині, що межує з метастазами, у мишей з карциномою Льюїс.

Матеріали і методи

Досліди виконували на мишах-самцях лінії C57Bl/6 з масою тіла 20–23 г. Пухлину перещеплювали внутрішньом'язово у праву задню лапку миші (1,2 млн. клітин карциноми в 0,1 мл середовища 199). NSE у вигляді однорідної стабільної водної суспензії, одержаної за допомогою ультразвукового диспергування, вводили *per os* двічі на день по 1 мг та по 5 мг на тварину. Початок введення препарату – з 4-го дня після перещеплення до закінчення експерименту.

Перед початком досліджень мишей було поділено на групи: I – “Інтактні тварини” (5 мишей), II – “Пухлина” (9 мишей, яким було перещеплено карциному Льюїс), III – “NSE 1 мг” (9 мишей-пухлиноносіїв, яким вводили NSE по 1 мг) та IV – “NSE 5 мг” (9 мишей-пухлиноносіїв, яким вводили NSE по 5 мг). Контрольним групам вводили рівну кількість дистильованої води.

Тварин декапітували на 33-ю добу після перещеплення. Кількість мишей у групах на кінець експерименту – 4–6.

Біохімічні показники досліджували в метастазах та умовно нормальній легеневій тканині, що межує з метастазами, порівняно з показниками легенів інтактних тварин. Метастази виділяли з легенів при +4 °С.

У досліджуваних тканинах вивчали дію NSE на процеси пероксидного окислення ліпідів, визначали рівень сумарних та індивідуальних фосфоліпідів, жирнокислотний склад сумарних фосфоліпідів, а також вміст вільного холестеролу.

Процеси пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за накопиченням продуктів ПОЛ, реагуючих з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реагуючих продуктів) [16]. Рівень антиоксидантної активності злюкисних та умовно нормальних клітин визначали за активністю каталази [17].

Ліпіди екстрагували за методом E. G. Bligh, W. I. Dyer [18]. Аналіз фосфоліпідного складу проводили за методом двовимірної тонкошарової хроматографії (ТШХ) у системах розчинників: перший напрямок — хлороформ : метанол : бензол : аміак (65 : 30 : 10 : 6), другий напрямок — хлороформ : метанол : бензол : ацетон : крижана оцтова кислота : вода (70 : 30 : 10 : 5 : 4 : 1) [19]. Вміст фосфоліпідів визначали за кількістю неорганічного фосфору за допомогою молібдатного реагенту [20].

Фракції вільного холестеролу виділяли методом одновимірної ТШХ. Кількісний аналіз проводили на скляній колонці довжиною 0,5 м з носієм (1,5%-ий OV-1) на Chimalite W (80-100 меш) при +250 °С.

Для одержання метилових ефірів жирних кислот, які є складовою частиною індивідуальних фосфоліпідів тканини легенів, уражених метастазами, використовували методичні прийоми, наведені W. W. Christie [21]. Кількісний аналіз жирних кислот проводили за допомогою газо-рідинної хроматографії на хроматографі Carlo Erba (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором на скляній колонці, заповненій 10%-ю фазою SP-2300 (Silag 5 CP) на “Chromosorb W/HP” при програмованій температурі 140–175–225–250 °С (2 °С /хв).

Кількість білка розраховували за методом O. H. Lowry [22].

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

Результати та обговорення

Ліпіди як структурні та регуляторні компоненти мембран беруть участь у підтриманні життєдіяльності клітин як злюкисних, так

Таблиця 1. Вплив *N*-стеароїлетаноламіну на рівень ТБК-реагуючих продуктів в умовно нормальній тканині легень у мишей з карциномою Льюїс (моль/г тканини, $M \pm m$); $n = 4 - 6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для умовно нормальної легеневої тканини

Інтактні легені	Умовно нормальна легенева тканина	NSE 1 мг	NSE 5 мг
72,8 ± 5,4	170,6 ± 21,1*	123,9 ± 17,9	86,1 ± 15,2 #

і нормальних, регулюючи процеси транспортування, механізми сигнальної трансдукції і міжклітинні взаємодії. Злоякісна клітина під час свого росту набуває нових ознак, які обумовлюють її захист проти імунних реакцій організму. Експресія каталази та активація синтезу простагландинів E_2 забезпечують злоякісні клітини ефективними механізмами захисту проти ефекторів системи імунітету [23, 24].

Вивчення процесів ПОЛ показало, що в умовно нормальній легеневої тканині, яка межує з метастазами, підвищується рівень ТБК-реагуючих продуктів (табл. 1), що супроводжується зниженням рівня каталазної активності порівняно з цими показниками для тканини легень інтактних тварин (рис. 1). Введення NSE підвищує активність ферменту та запобігає накопиченню ТБК-реагуючих продуктів. Метастазна тканина характеризується високим рівнем каталазної активності, яка дозозалежно зменшується у разі перорального введення NSE (рис. 2).

Активация процесів ПОЛ обумовлює зміни ліпідного складу клітинних мембран, впливає на активність мембранних ферментів, а також ініціює пошкодження ДНК [25]. Відомо, що функціональна активність мембран залежить від структури, а зміни ліпідної органі-

зації мембран можуть спричинити порушення їхньої функціональної активності. Вивчення ліпідного складу досліджуваних тканин показало, що ліпідний склад клітин карциноми Льюїс порівняно з ліпідним складом легень інтактних тварин характеризується низьким рівнем фосфатидилетаноламіну (PE), фосфатидилсерину (PS) (рис. 3). Вміст лізофосфатидилхоліну (LPC) в досліджуваних зразках є значно вищим, ніж у легеневої тканині здорових мишей. Відомо, що лізофосфоліпиди можуть бути медіаторами стимуляції проліферативних та міграційних процесів ракових клітин [14]. У разі перорального введення тваринам NSE підвищується рівень PS, але зменшується концентрація сфінгомієліну (SM), що може бути пов'язано з активацією сфінгомієлінового циклу. PS впливає на активність сфінгомієлінази та індукуює апоптоз, опосередкований церамідом, що є одним із механізмів гальмування проліферації злоякісних клітин.

В легеневої тканині, що межує з метастазами, за умов пухлинного росту спостерігаються зміни у складі фосфоліпідів: зниження фосфатидилхоліну (PC), PE, PS, підвищення фосфатидилінозитола (PI), LPC (рис. 4). Введення тваринам NSE приводить до змін, спрямованих у бік нормалізації показників PC, PS, LPC.

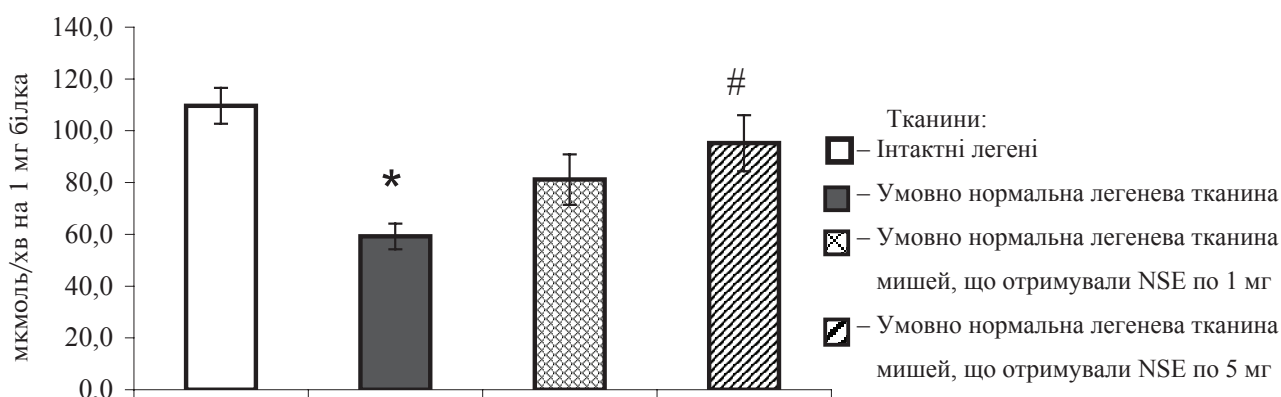


Рис. 1. Вплив *N*-стеароїлетаноламіну на активність каталази в умовно нормальній тканині легень, що межує з метастазами у мишей з карциномою Льюїс, порівняно з показниками для легень інтактних тварин; $n = 4 - 6$; * вірогідно по відношенню до показників для інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для умовно нормальної легеневої тканини.

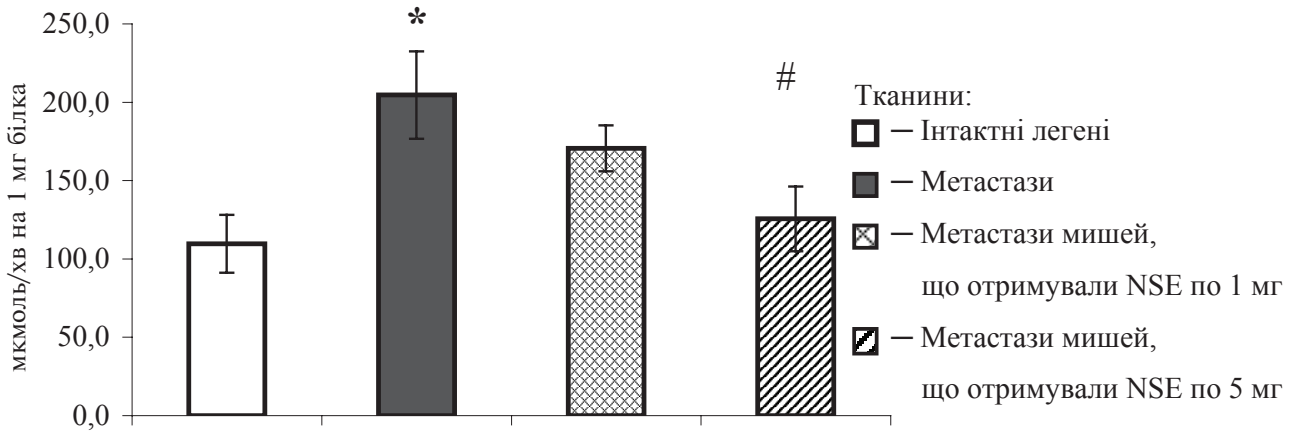


Рис. 2. Активність каталази в легенях інтактних тварин та в метастазах у мишей з карциномою Льюїс. Вплив NSE на цей показник в метастазах мишей-пухлиноносіїв; n = 4–6; * вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для метастазів.

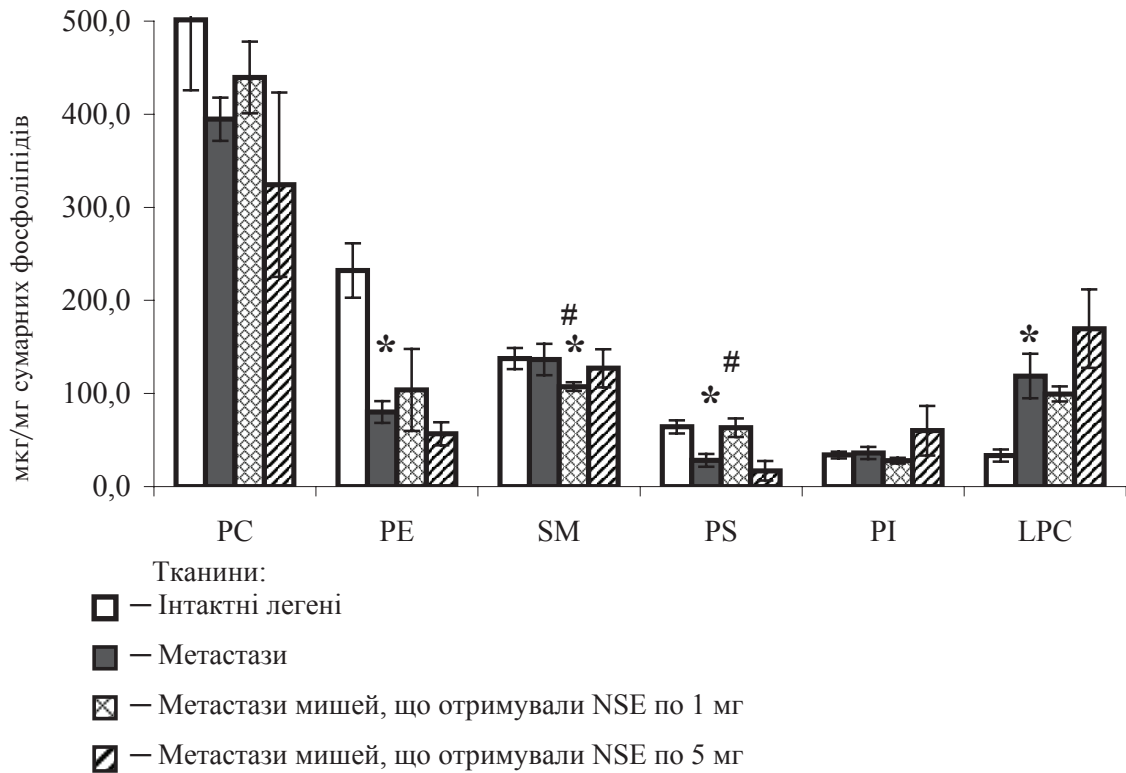


Рис. 3. Рівень фосфоліпідів в метастазах, що розвиваються в легенях у мишей з карциномою Льюїс, порівняно з легенями інтактних тварин, та вплив NSE на цей показник для тканини метастазів; n = 4–6; * вірогідно по відношенню до показників в інтактних легенях; # вірогідно по відношенню до показників для метастазів.

Важливим чинником, що впливає на механізми інвазії та метастазування злоякісних клітин, є стан поверхневої мембрани. Фосфоліпідний склад, насиченість жирних кислот та вміст холестеролу можуть впливати на адге-

зивні властивості та функціональну активність мембран і в нормальних, і в малігнізованих клітинах. Нами було показано, що введення NSE сприяє підвищенню рівня холестеролу, який є вірогідно нижче за пухлинного росту

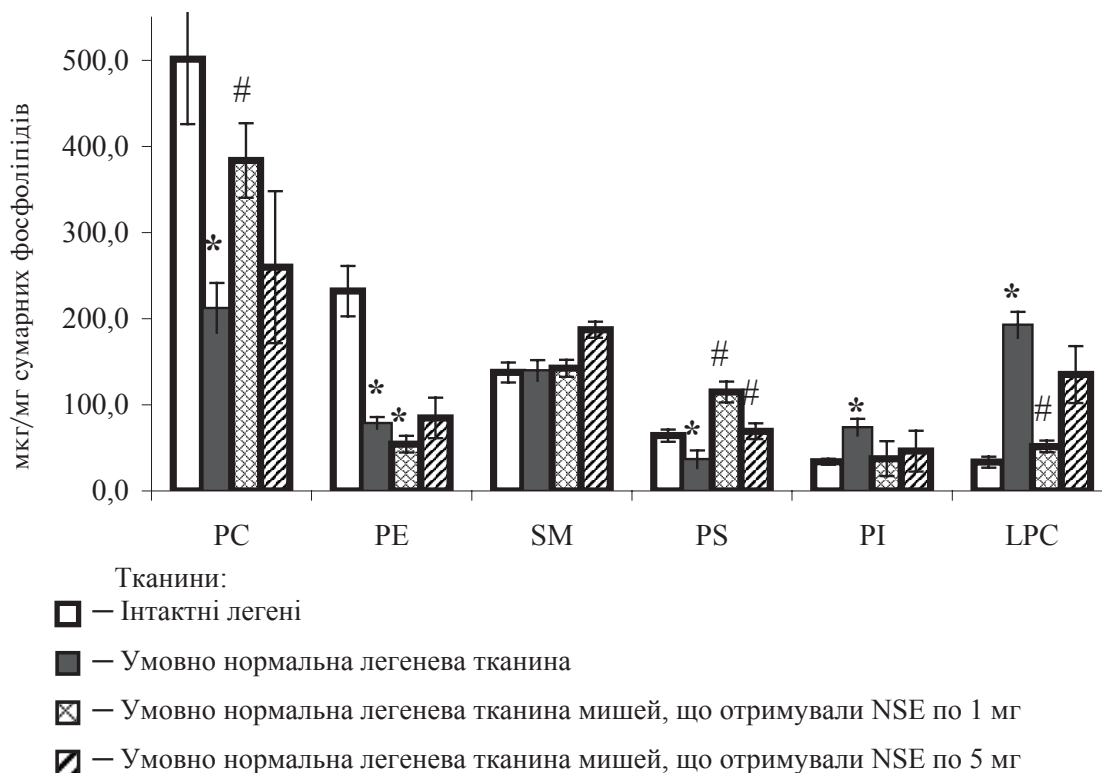


Рис. 4. Рівень фосфоліпідів в умовно нормальній легеневій тканині, що межує з метастазами, у мишей з карциномою Льюїс, порівняно з такими показниками для легенів інтактних тварин. Вплив NSE на цей показник; $n = 4-6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканини інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для умовно нормальної легеневої тканини.

як в метастазах (рис. 5), так і в умовно нормальній легеневій тканині (рис. 6). Це може змінювати плинність мембран, і, тим самим, впливати на адгезивні властивості та інвазивний потенціал метастазних клітин, а також

на функціонування мембранних рецепторів. Дослідження жирнокислотного складу сумарних фосфоліпідів показало, що NSE змінює співвідношення насичених/ненасичених жирних кислот як у метастазах, так і у тканині

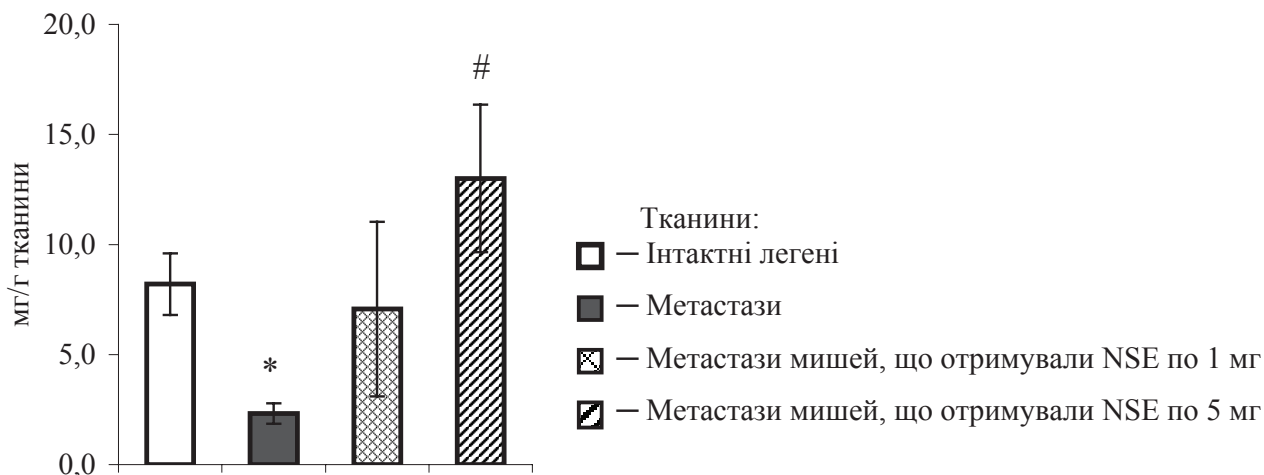


Рис. 5. Вміст вільного холестеролу в легенях інтактних тварин і в метастазах мишей-пухлиноносіїв за умов пухлинного росту та за введення NSE; $n = 4-6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для метастазів.

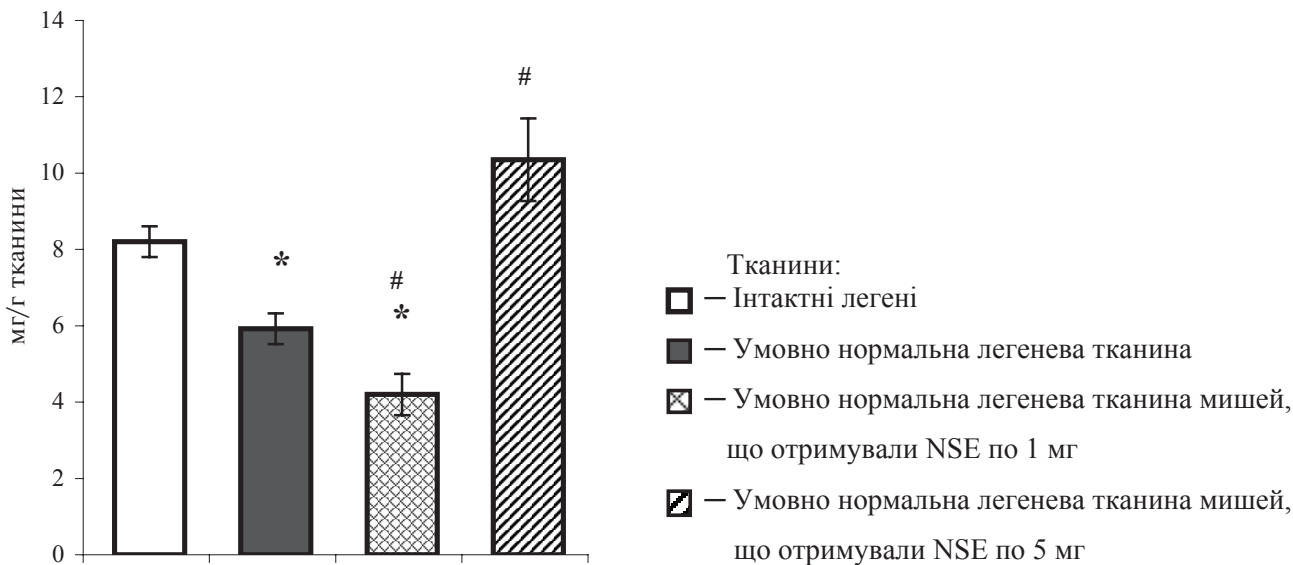


Рис. 6. Вміст вільного холестеролу в умовно нормальній легеневій тканині, що межує з метастазами за умов пухлинного росту та за введення NSE, порівняно з легенями інтактних тварин; $n = 4-6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для умовно нормальної легеневої тканини.

легенів, що межує з ними (табл. 2 і 3). Зміни ненасиченості жирних кислот, що є складовою частиною фосфоліпідів, як і зміни вмісту холестеролу, можуть впливати на плинність мембрани і порушувати різні метаболічні про-

цеси та функції клітин. Відомо, що поліненасичені жирні кислоти (PUFA) ряду $\omega-3$ запобігають неоваскуляризації пухлини, в той час як жирні кислоти ряду $\omega-6$, навпаки, сприяють проліферації злоякісних клітин та виявляють

Таблиця 2. Рівень насичених і ненасичених жирних кислот сумарних фосфоліпідів в легенях інтактних тварин та в метастазах, що розвиваються в легенях у мишей з карциномою Льюїс. Вплив NSE на цей показник в тканині метастазів; ($M \pm m$); $n = 4-6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для метастазів

Жирні кислоти	Інтактні легені	Метастази	NSE 1 мг	NSE 5 мг
Σ насичених жирних кислот, %	60,7 ± 1,2	63,0 ± 0,7	50,5 ± 0,6*#	58,89 ± 0,6#
Σ ненасичених жирних кислот, %	35,4 ± 0,5	37,5 ± 0,7*	56,1 ± 1,0*#	48,25 ± 1,1*#
Співвідношення насичені / ненасичені жирні кислоти	1,7	1,4	1,1	1,2

Таблиця 3. Вплив NSE на рівень насичених і ненасичених жирних кислот сумарних фосфоліпідів в умовно нормальній легеневій тканині, що межує з метастазами у мишей з карциномою Льюїс – процентне співвідношення ($M \pm m$; $n = 4-6$)

Жирні кислоти	Інтактні легені	Умовно нормальна легенева тканина	NSE 1 мг	NSE 5 мг
Σ насичених жирних кислот, %	60,7 ± 1,2	40,9 ± 0,4*	63,2 ± 1,1 #	43,9 ± 0,5*
Σ ненасичених жирних кислот, %	35,4 ± 0,5	57,6 ± 1,0*	36,6 ± 0,4 #	55,6 ± 0,9*
Співвідношення насичені / ненасичені жирні кислоти	1,7	0,7	1,6	0,8

* вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легень; # вірогідно по відношенню до показників для умовно нормальної легеневої тканини.

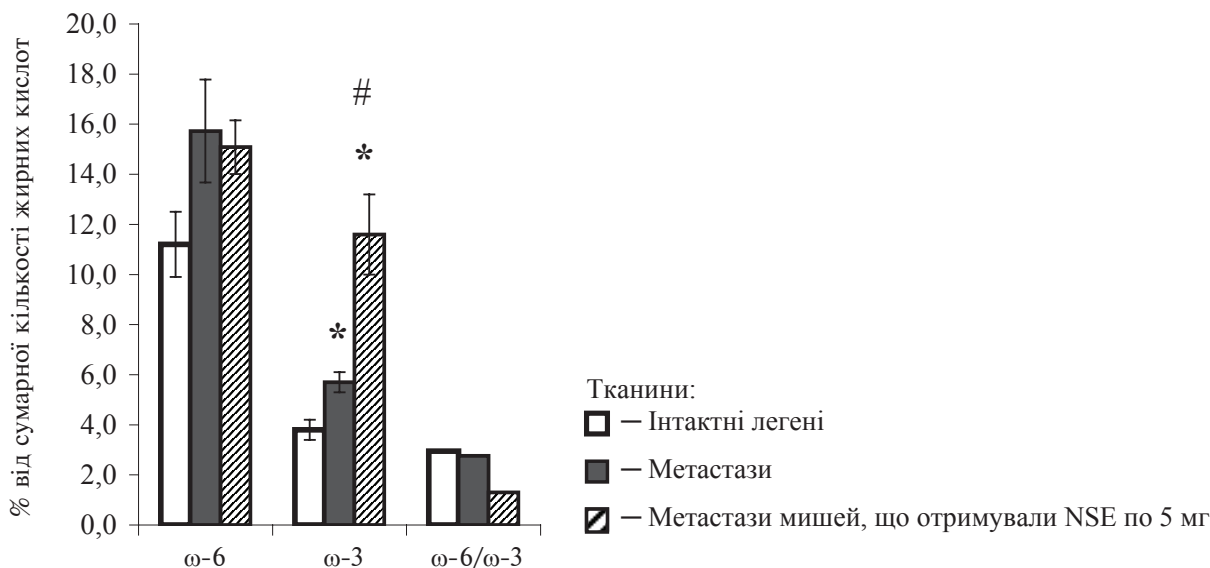


Рис. 7. Вплив NSE на співвідношення поліненасичених жирних кислот ω -6/ ω -3 у складі сумарних фосфоліпідів в метастазах у мишей з карциномою Льюїс порівняно з цим показником для легенів інтактних тварин; $n = 4-6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканин інтактних легенів; # вірогідно по відношенню до показників для метастазів.

проангіогенні ефекти [26]. Наші дослідження показали, що у разі введення NSE в метастазах вірогідно збільшується відсоткова частка PUFA ω -3 ряду (рис. 7), а в умовно нормаль-

ній легеневої тканині спостерігається вірогідне зменшення PUFA ω -6 ряду, що спричинює зсув у бік нормалізації (рис. 8). Такі зміни значно впливають на співвідношення ω -6/ ω -3

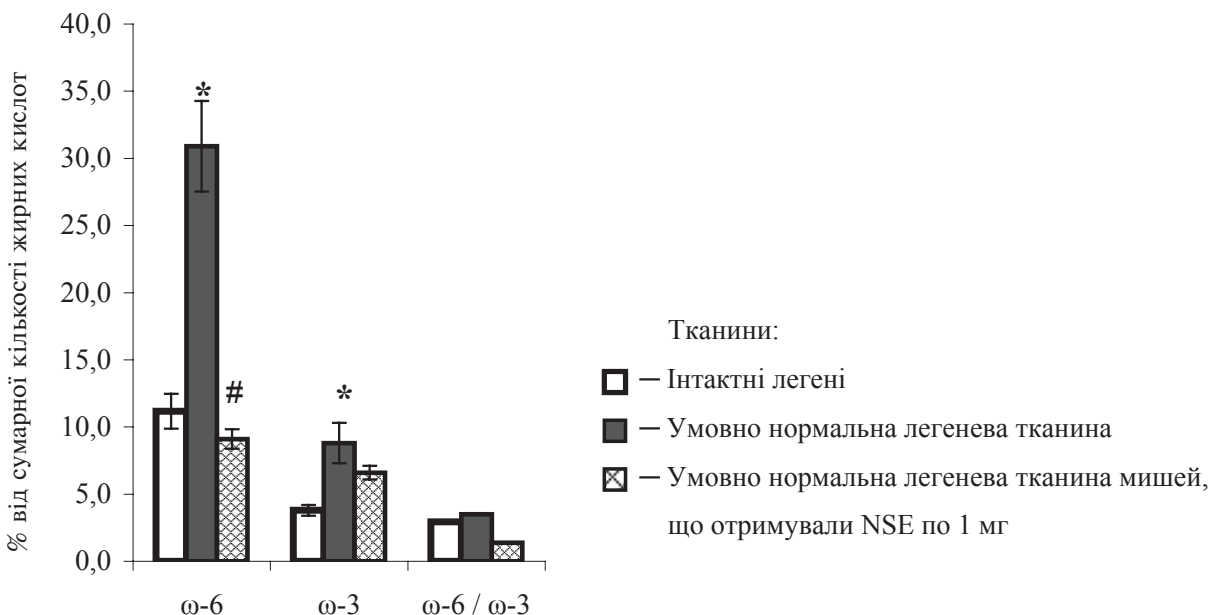


Рис. 8. Вплив NSE на співвідношення поліненасичених жирних кислот ω -6/ ω -3 у складі сумарних фосфоліпідів в умовно нормальній легеневої тканині у мишей з карциномою Льюїс порівняно з таким співвідношенням в тканинах легенів інтактних тварин; $n = 4-6$; * вірогідно по відношенню до показників для тканини інтактних легенів; # вірогідно по відношенню до показників для умовно нормальної легеневої тканини.

поліненасичених жирних кислот. І в метастазах, і в умовно нормальній легеневій тканині відбувається зниження цього показника, що може сприяти зменшенню інвазивного потенціалу злоякісних клітин.

Таким чином, одержані дані свідчать, що N-стеароїлетаноламін порушує антиоксидантний захист клітин карциноми Льюїс, що робить їх більш чутливішими до захисних імунних реакцій та терапевтичних заходів. В той самий час в умовно нормальній легеневій тканині NSE гальмує процеси пероксидного окислення ліпідів, сприяючи нормалізації в ній окисних процесів. Також встановлено здатність NSE коригувати ліпідний склад умовно нормальної тканини легенів, що приводить до нормалізації вмісту фосфоліпідів і холестеролу. Одночасно NSE змінює ліпідну організацію злоякісних клітин: спостерігається підвищення рівня холестеролу, зменшується відсоткове співвідношення поліненасичених жирних кислот ω -6/ ω -3 в сумарних фосфоліпідах, зростає рівень фосфатидилсерину та зменшується кількість сфінгомеліну у разі введення NSE в концентрації 1 мг на мишу.

**ВЛИЯНИЕ
N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА
НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ
МЕТАСТАЗОВ И УСЛОВНО
НОРМАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ
У МЫШЕЙ С КАРЦИНОМОЙ ЛЬЮИС**

*Н. М. Гулая, Т. А. Хмель,
В. М. Климашевский*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

Исследовали влияние N-стеароилэтанол-амина (NSE) на липидный состав метастазов и условно нормальной ткани легких у мышей с карциномой Льюис. Изучали процессы пероксидного окисления в исследуемых тканях.

Показано, что высокий уровень антиоксидантной активности в метастазах под действием NSE снижается, в то время как в условно нормальной легочной ткани активность ката-лазы увеличивается и уменьшается количество продуктов пероксидного окисления, реагиру-ющих с тиобарбитуровой кислотой по сравне-нию с животными, не принимавшими NSE.

Развитие карциномы сопровождается зна-чительным снижением уровня холестерина и увеличением ненасыщенности жирных кислот мембранных фосфолипидов как в метастазах, так и в условно нормальной легочной ткани.

Анализ фосфолипидного спектра показал, что при опухолевом росте в исследуемых тканях наблюдается высокий уровень лизофосфати-дилхолина, а содержание фосфатидилэтанол-амина и фосфатидилсерина значительно ниже, чем в легких интактных животных.

Введение животным NSE способствует увеличению уровня холестерина, снижает со-отношение ω -6/ ω -3 полиненасыщенных жир-ных кислот и изменяет состав мембранных фосфолипидов как в метастазах, так и в услов-но нормальной легочной ткани.

Ключевые слова: N-стеароилэтанол-амин, опухоль, фосфолипиды, жирные кис-лоты, пероксидное окисление липидов.

**THE INFLUENCE
OF N-STEAROYLETHANOLAMINE
ON LIPID COMPOSITION
OF THE METASTASES
AND CONDITIONALLY NORMAL
LUNG TISSUE IN MICE WITH LEWIS
CARCINOMA**

*N. M. Gula, T. O. Khmel,
V. M. Klimashevsky*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

S u m m a r y

Influence of NSE on lipid composition of metastases and the neighbouring conditionally normal lung tissue in mice with Lewis carcinoma was investigated. The processes of peroxidation in investigated tissues were also studied.

It was shown that under the influence of NSE the high level of antioxidant activity in the me- tastases was decreased, while in the neighbouring conditionally normal lung tissue the catalase activ- ity was increased. The content of the thiobarbituric acid-reactive substances in comparison with ani- mals which were not fed by NSE was decreased. The development of carcinoma was accompanied by significant decrease of cholesterol level and by the increase of unsaturated fatty acids esterified in membrane phospholipids in both the metas- tases and the neighbouring conditionally normal lung tissue. An analysis of the phospholipid spectra shows that under tumor growth in investigated tis- sues the high-level lysophosphatidylcholine (LPC) was observed. The content of phosphatidyl choline (PC), phosphatidyl ethanolamine (PE), phosphati- dyl serine (PS) was found to be significantly lower than in the lung of intact animals.

It was found that administration of NSE to tumor-bearing mice contributed to the increase of cholesterol level, to the decrease of ω -6/ ω -3 ratio polyunsaturated fatty acids of total phospholipids. NSE modulated the phospholipid membrane composition in both the metastases and the neighbouring conditionally normal lung tissue.

Key words: N-stearoyl ethanolamine, tumor, phospholipids, fatty acids, lipid peroxidation.

1. De Petrocellis L., Melck D., Bisogno T., Di Marzo V. // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – 108. – P. 191–209.
2. Гуляя Н. М., Смирнов И. М., Шмалько Ю. П. и др. // Укр. біохім. журн. – 1993. – 65, № 6. – С. 96–101.
3. Bifulco M., Laezza C., Valenti M. et al. // FASEB J. – 2004. – 18. – P. 1606–1608.
4. Blazquez C., Casanova M. L., Planas A. et al. // Ibid. – 2003. – 17. – P. 529–531.
5. Casanova M. L., Blazquez C., Martinez-Palacio J. et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – 111. – P. 43–50.
6. Kishimoto S., Muramatsu M., Gokoh M. et al. // J. Biochem. (Tokyo). – 2005. – 137. – P. 217–223.
7. Franklin A., Parmentier-Batteur S., Walter L. et al. // J. Neurosci. – 2003. – 23. – P. 7767–7775.
8. Joseph J., Niggemann B., Zaenker K. S., Entschladen F. // Cancer Immunol. Immunother. – 2004. – 53. – P. 723–728.
9. Heather B. Bradshaw & J. Michael Walker. // British J. Pharmacol. – 2005. – 144. – P. 459–465.
10. Song Z. H., Zhong M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – 294. – P. 204–209.
11. Vaccani A., Massi P., Colombo A. et al. // Br. J. Pharmacol. – 2005. – 144. – P. 1032–1036.
12. Xia S. H., Wang J., Kang J. X. // Carcinogenesis. – 2005. – 26. – P. 779–784.
13. Fu H., Shi Y. Q., Mo S. J. // Chin. J. Dig. Dis. – 2004. – 5. – P. 115–117.
14. Raynal P., Montagner A., Dance M., Yart A. // Pathol. Biol. (Paris). – 2005. – 53. – P. 57–62.
15. Гула Н. М., Хмель Т. О., Клімашевський В. М. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2006. – 78, № 1. – С. 135–142.
16. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. / Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
17. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
18. Bligh E. G., Dyer W. I. // Can. J. Biochem. Physiol. – 1959. – 37. – P. 911–917.
19. Vaskovsky V. E., Terekhova T. A. // J. High Resol. Chromatogr. & C.C. – 1972. – 67. – P. 671–672.
20. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. M. // J. Chromatogr. – 1975. – 114. – P. 129–141.
21. Christie W. W. // Lipid analysis. – Pergamon Press: Oxford. – 1979. – P. 338.
22. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randell R. J. // J. Biol. Chem. – 1951. – 193. – P. 265–275.
23. Дейчман Г. И. // Биохимия. – 2000. – 65. – P. 92–111.
24. Popov B., Gadjeva V., Valkanov P. et al. // Arch. Physiol. Biochem. – 2003. – 111. – P. 455–59.
25. Przybyszewski W. M., Kasperczyk J., Stoklosa K., Bkhiyan A. // Postepy Hig Med. Dosw. (Online). – 2005. – 59. – P. 75–81.
26. Rose D. P., Connolly J. M. // Nutr. Cancer. – 2000. – 37. – P. 119–127.

Отримано 20.04.2006