



Г. Р. Ламазян<sup>1</sup>, І. М. Ситник<sup>1</sup>, Л. В. Натрус<sup>2</sup>, Т. С. Брюзгіна<sup>2</sup>, П. А. Черновол<sup>2</sup>, І. М. Рижско<sup>2</sup>

## Дослідження механізмів антиоксидантного захисту плодів *Citrullus Colocynthis* та N-ацетилцистеїну на моделі цукрового діабету в щурів

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна,

<sup>2</sup>НДІ експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** *Citrullus Colocynthis*, рослин екстракт, N-ацетилцистеїн, експериментальний цукровий діабет, антиоксиданти, жирні кислоти, глутатіон, каталаза, малоновий діальдегід.

**Мета роботи** – дослідити наявність і механізми антиоксидантного захисту сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* та N-ацетилцистеїну (НАС).

**Матеріали та методи.** МДА, СОД, каталаза, глутатіон вивчалися у гомогенаті печінки щурів із СТЗ ЦД (група «Модель», групи Х1 та Х2 – щури із ЦД, яким *per os* вводили рослинний екстракт у дозі 200 мг/кг і 400 мг/кг відповідно, Х3 – щури із ЦД, яким *per os* вводили НАС у дозі 1,5 г/кг) і здорових щурів (група «Контроль»). Жирнокислотний склад в еритроцитах і гомогенаті серця визначали методом газової хроматографії.

**Результати.** У групі «Модель» спостерігали зростання рівня МДА, зниження рівня СОД і каталази. У групах Х1 та Х2 концентрація МДА та активність СОД зменшилися щодо групи «Модель» і «Контроль», а активність каталази, навпаки, зросла, досягнувши рівня «Контролю» й навіть вище (Х2). Концентрація глутатіону також знизилася, а зі збільшенням дози рослинного екстракту цей негативний ефект посилювався.

НАС викликав зниження МДА щодо групи «Модель», нормалізував рівні СОД і каталази, сприяв ефективному зростанню концентрації глутатіону відносно «Моделі».

У гомогенаті серця та еритроцитах щурів ідентифіковано 9 ЖК, із них 4 належать до ненасичених ЖК: олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова, та 5 – до насичених: міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргарінова (гептадеканова), стеаринова. Рослинний екстракт значно змінює співвідношення ЖК у міокарді (збільшує рівень стеаринової, лінолевої ЖК і знижує рівень пентадеканової та арахідонової ЖК) і в еритроцитах (знижує рівень лінолевої та збільшує рівень ліноленової й насичених ЖК), практично не порушуючи балансу між насиченими та ненасиченими ЖК. Кількісний вміст насичених ЖК у групі Х3 статистично вірогідних змін щодо «Контролю» не зазнає, НАС сприяє зниженню рівня арахідонової та збільшенню рівня лінолевої ЖК.

**Висновки.** Мембранопротекція є основним механізмом АОА рослинного екстракту: збільшення рівня насичених ЖК сприяє захисту мембрани від ПОЛ, а збільшення рівня ЖК групи омега-3 у складі еритроцитів надає їхній мембрані гнучкості й підвищує здатність еритроцитів до фільтрації.

НАС діє шляхом збільшення рівня антиоксидантних ферментів і глутатіону.

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 69–77*

## Исследование механизмов антиоксидантной защиты плодов *Citrullus Colocynthis* и N-ацетилцистеина на модели сахарного диабета у крыс

Г. Р. Ламазян, И. Н. Ситник, Л. В. Натрус, Т. С. Брюзгина, П. А. Черновол, И. Н. Рижско

**Цель работы** – исследовать наличие и механизмы антиоксидантной защиты сухого экстракта плодов *Citrullus Colocynthis* и N-ацетилцистеина (НАС).

**Материалы и методы.** МДА, СОД, каталаза, глутатион изучались в гомогенате печени крыс со СТЗ СД (группа «Модель», группы Х1 и Х2 – крысы с СД, которым *per os* вводили растительный экстракт в дозе 200 мг/кг и 400 мг/кг соответственно, Х3 – крысы с СД, которым *per os* вводили НАС в дозе 1,5 г/кг) и здоровых крыс (группа «Контроль»). Жирнокислотный состав в эритроцитах и гомогенате сердца определяли методом газовой хроматографии.

**Результаты.** В группе «Модель» наблюдали повышение уровня МДА, понижение уровня СОД и каталазы. В группах Х1 и Х2 концентрация МДА и активность СОД уменьшились относительно группы «Модель» и «Контроль», а активность каталазы, наоборот, возросла, достигнув уровня «Контроля» и даже выше (Х2). Концентрация глутатиона также понизилась, а с увеличением дозы растительного экстракта этот негативный эффект усилился.

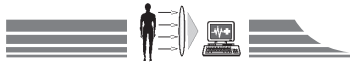
НАС вызвал понижение МДА относительно группы «Модель», нормализовал уровни СОД и каталазы и способствовал эффективному росту концентрации глутатиона относительно «Моделі».

В гомогенате сердца и эритроцитах крыс идентифицировано 9 ЖК, из которых 4 относятся к ненасыщенным ЖК: олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая, и 5 – к насыщенным: миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, маргарінова (гептадекановая), стеариновая.

Растительный экстракт существенно изменяет соотношение ЖК в миокарде (повышает уровень стеариновой и линолевой ЖК и понижает уровень пентадекановой и арахидоновой ЖК) и в эритроцитах (понижает уровень линолевой и повышает уровень линоленовой и насыщенных ЖК), практически не нарушая баланса между насыщенными и ненасыщенными ЖК. Количественный состав насыщенных ЖК в группе Х3 статистически достоверных изменений относительно контроля не претерпевает, НАС способствует понижению уровня арахидоновой и повышению уровня линолевой ЖК.

**Выводы.** Мембранопротекция является основным механизмом АОА растительного экстракта: повышение уровня насыщенных ЖК способствует защите мембраны от ПОЛ, а повышение уровня ЖК группы омега-3 в составе эритроцитов придаёт их мембране гибкости и повышает способность эритроцитов к фильтрации.

НАС действует путём увеличения уровня антиоксидантных ферментов и глутатиона.



**Ключевые слова:** *Citrullus Colocynthis*, растений экстракт, N-ацетилцистеин, экспериментальный сахарный диабет, антиоксиданты, жирные кислоты, глутатион, каталаза, малоновый диальдегид.

*Zaporozhskyi medycynskyi zhurnal. – 2016. – №5 (98). – С. 69–77*

### Investigation of antioxidant defense mechanisms of *Citrullus Colocynthis* fruits and N-acetylcysteine in the diabetes mellitus model on rats

G. R. Lamazian, I. M. Sytnyk, L. V. Natrus, T. S. Bruzgina, P. A. Chernovol, I. M. Rizhko

**The aim of study:** to investigate the presence and mechanisms of antioxidant activity in dry extract of *Citrullus Colocynthis* fruits and N-acetylcysteine.

**Materials and methods.** MDA, SOD, catalase, glutathione were studied in liver homogenate of streptozotocin-induced diabetic rats (group “model”, groups X1 and X2 – rats with diabetes who were given a plant extract per os at a dose of 200 mg/kg and 400 mg/kg respectively, X3 – rats with diabetes who were given NAC per os at a dose of 1.5 g/kg) and healthy rats (group “Control”).

Fatty acid composition of erythrocyte and heart homogenate was determined by a gas chromatography.

**Results.** In “Model” the growth of MDA, reduction of SOD and catalase were observed. In X1 and X2 groups MDA concentration and SOD activity decreased in relative to “Model” and “Control” and catalase activity, on the contrary, increased reaching the level of “Control” and even higher (X2). Glutathione concentration also decreased and this negative effect was increasing with increasing of plant extract dose. NAC caused a decrease of MDA in relative to “Model”, normalized levels of SOD and catalase and effectively increased the concentration of glutathione compared with “Model”. 9 fatty acids (FA), 4 of which belong to the unsaturated one (oleic, linoleic, linolenic, arachidonic) and 5 – to saturated one (myristic, pentadecanoic, palmitic, margaric (heptadecanoic), stearic) were identified in heart homogenate and erythrocytes of rats.

The plant extract significantly changes the ratio of fatty acids in the myocardium (increases the level of stearic and linoleic FA and decreases the level of pentadecanoic and arachidonic FA) and in erythrocytes (decreases the level of linoleic and linolenic FA and increases the level of saturated FA), practically without disturbing the balance between saturated and unsaturated FA. The quantitative composition of saturated FA doesn't change statistically in the group X3 in relative to “Control”. NAC helps to reduce the level of arachidonic FA and increase the level of linoleic FA.

**Conclusion.** Membrane protection is the main mechanism of AOA of plant extract: saturated fatty acids quantity increase helps to protect the membranes from lipid peroxidation, and raising of the level of FA from omega-3 group provides flexibility of erythrocyte membrane and increases the ability of red blood cells to filtration.

NAC acts with increasing the levels of antioxidant enzymes and glutathione.

**Key words:** *Citrullus Colocynthis*, Plant Extracts, N-Acetylcysteine, Diabetes Mellitus Experimental, Antioxidants, Fatty Acids, Glutathione, Catalase, Superoxide Dismutase, Malon Dialdehyde.

*Zaporozhye medical journal 2016; №5 (98): 69–77*

Визначення антиоксидантної активності (АОА) досліджуваної речовини (ДР) *in vitro* – це початковий етап щодо встановлення можливості її застосування як антиоксидантного засобу. Адаже відкритим залишається питання наявності АОА *in vivo* в цілісній взаємопов'язаній системі організму, де на позитивний ефект може впливати ряд факторів, у тому числі біодоступність, метаболічні перетворення досліджуваної речовини (ДР), взаємний вплив інших антиоксидантів, іонів металів тощо. Ось чому наявність АОА *in vitro* не завжди означає наявність її *in vivo*.

Антиоксидантні властивості сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* і N-ацетилцистеїну (NAC) експериментально доведені нами на моделі інгібування супероксид-радикала *in vitro* [1].

Дослідження, що здійснені на культурі клітин лінії RIN-m5F, також показали наявність цитопротекторної активності сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* щодо  $\beta$ -клітин підшлункової залози за дії прооксидантних чинників [2].

Сухий екстракт плодів *Citrullus Colocynthis* – це рослинний засіб на основі плодів *Citrullus Colocynthis*, представника родини гарбузові. Як відомо, лікарські рослини (ЛР) є джерелом поліфенольних сполук – сильних природних антиоксидантів. Тому цілком можливо, що в основі дії рослинного екстракту можуть лежати механізми, котрі характерні для відзначеної групи біологічно активних сполук: пригнічення ланцюгових реакцій вільнорадикального окиснення через гальмування прооксидантних ферментів, утворення металічних хелатів або нейтралізацію радикалів [1].

NAC – похідний амінокислоти цистеїну, що входить до складу харчових продуктів (наприклад, тваринного білка та бобових), є попередником глутатіону, нетоксичний, добре всмоктується та легко проникає в цитоплазму клітин, особливо в мітохондрії. Одним із механізмів АОА N-ацетилцистеїну є поповнення запасів глутатіону, який сприяє нормалізації окисно-відновного балансу [3].

#### Мета роботи

Дослідити наявність та порівняти механізми антиоксидантного захисту сухого екстракту плодів *Citrullus Colocynthis* і NAC на діабетичних щурах.

#### Матеріали і методи дослідження

Маркери окисного стресу вивчалися у гомогенаті печінки щурів зі стрептозоточиновим цукровим діабетом (СТЗ ЦД), що становили групу «Модель» (щури з моделлю діабету, які отримували плацебо), та три «експериментальні» групи (X1 – щури із ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили водний розчин сухого екстракту *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг, X2 – щури із ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили водний розчин сухого екстракту *Citrullus colocynthis* у дозі 400 мг/кг, X3 – щури із ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили NAC у дозі 1,5 г/кг), а також у гомогенаті печінки здорових щурів, котрі ввійшли до групи «Контроль». Для дослідження відібрали 30 білих щурів масою 150–270 г, по 6 щурів у кожній групі. Тварин вирощували та утримували у виварії Національного медичного університету імені О. О. Бого-



мольця, м. Київ. Плацебо (вода для ін'єкцій) і ДР тварини отримували протягом 14 днів.

Визначення малонового діальдегіду (МДА), відновленого глутатіону (ГЛТ), активності каталази (КАТ) і супероксиддисмутазу (СОД) у тканинному гомогенаті печінки (1:10 маси/об'єму) здійснили, використовуючи 50 мМ фосфатний буферний розчин (рН=7,4).

Інтенсивність ліпопероксидації визначали за накопиченням МДА, з утворенням забарвленого триметинового комплексу в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою, спектрофотометрично – відповідно до методу І. Д. Стальної, Т. Г. Гавришвілі [4].

Рівень відновленого глутатіону визначали спектрофотометрично (за ступенем забарвлення тіо-нітрофенільного аніону в реакції Елмана при 412 нм) за методом Ф. І. Гімерха [5].

Активність каталази визначали згідно з методикою М. А. Королюк і співавторів [6].

Активність СОД оцінювали за ступенем гальмування швидкості аутоокислення адреналіну в лужному середовищі з наступним вимірюванням величини оптичної густини при довжині хвилі 340 нм за методом Т. В. Сироти [7].

Модель СТЗ ЦД відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення стрептозотоцину (STZ) інтраперитоніально в дозі 50 мг/кг, попередньо розчинивши в 0,1 М цитратному буферному розчині (рН 4,5) [8].

Аналізували жирнокислотний склад згідно з методикою [9]. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісне оцінювання ЖК ліпідів здійснили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК і визначення їхнього складу у відсотках. Жирні кислоти ідентифікували методом газової хроматографії в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини.

Для визначення статистичної вірогідності різниці між груповими середніми використали параметричний метод статистики – t-критерій Стьюдента. Різниця між груповими середніми вважалась статистично вірогідною при  $P < 0,05$ . Дані опрацювали за допомогою програми Microsoft Excel 2010, Office (X15-74884) for Windows® 7. Результати наведені у вигляді середнього значення (M) і помилки вибіркової середньої ( $\pm m$ ).

### Результати та їх обговорення

Експериментально показано, що за ЦД відбувається розвиток оксидативного стресу (ОС), за якого пригнічуються механізми антиоксидантного захисту організму: знижується активність антиоксидантних ферментів – СОД, каталази, рівень антиоксидантного трипептиду – глутатіону, підвищується рівень МДА – маркера оксидативного стресу.

Одним із поширених показників, за яким оцінюють активне перекисне окислення ліпідів у тканині, є малоновый діальдегід (MDA). Це ендogenousний альдегід, що утворюється в результаті метаболізму арахідонової та інших поліненасичених жирних кислот.

Аналізуючи результати (рис. 1), виявили: показник інтенсивності ОС – МДА – (мкМ/л) у гомогенаті печінки щурів із моделлю ЦД був значно вищий ( $8,8 \pm 0,42$  мкМ/л) порівняно з групою «Контроль» ( $4,64 \pm 0,54$  мкМ/л) в 1,9 раза ( $p \leq 0,05$ ). Введення водного розчину сухого екстракту

плодів *Citrullus colocynthis* спричиняло доволі велике зниження МДА у тканинах: щодо групи «Модель» – у 6–7 разів і навіть відносно групи «Контроль» – учетверо. При цьому збільшення дози екстракту викликало ще більше зниження рівня МДА (статистично вірогідне між групами). Введення НАС зумовило зниження показника МДА у групі Х3 тільки щодо «Моделі» на 21 % і становило  $6,91 \pm 0,3$  мкМ/л, що в 1,5 раза вище, ніж у контрольній групі.

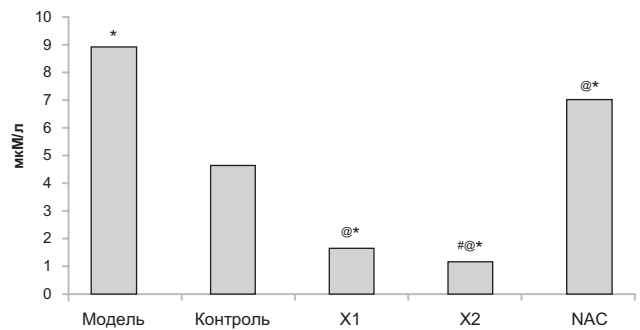


Рис. 1. Концентрація МДА в гомогенаті печінки різних груп щурів.

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ( $p < 0,05$ ); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ( $p < 0,05$ ).

Величину активності СОД оцінювали у відсотках за ступенем інгібування швидкості аутоокислення адреналіну, котрий розраховували за формулою згідно з методикою [7]. Значення СОД у групі «Модель» зменшилось у 2,2 раза щодо групи «Контроль» ( $9,51 \pm 0,72$  % проти  $21,18 \pm 1,95$  %). У X1 і X2 групах показник СОД знизився в 3,4 раза та 4,6 раза порівняно з групою «Контроль» і в 1,5 раза та вдвічі відносно групи «Модель» відповідно. Введення препарату НАС щурам із ЦД ефективно підвищує СОД у тканині до 17,53 % практично до рівня активності ферменту в «Контролі» (рис. 2А).

Отже, згідно з нашими даними, величина СОД при моделюванні СТЗ ЦД знижувалась більш ніж удвічі від показника контрольної групи. Введення щурам рослинного екстракту викликало ще більше зменшення величини активності СОД, причому доза 400 мг/кг значуще пригнічувала активність СОД порівняно з дозою 200 мг/кг. Водночас уведення препарату НАС нормалізувало активність СОД у печінковій тканині щурів із ЦД, підтримуючи її на рівні такого в контрольній групі тварин.

Рівень каталази (рис. 2Б) у групі «Модель» становив  $24,75 \pm 0,78$  мкат/л, що у 2,4 раза менше, ніж у групі «Контроль» ( $58,42 \pm 3,78$  мкат/л). У групі X1 активність каталази підвищується до  $65,53 \pm 1,17$  мкат/л, а у групі X2 – до  $48,38 \pm 2,26$  мкат/л, що в 2,6 раза та 1,9 раза більше аналогічного показника у групі «Модель» відповідно. Введення препарату НАС викликає у щурів із ЦД ефективно підвищення активності каталази до  $62,76 \pm 2,93$  мкат/л, що статистично не відрізняється від контролю ( $p < 0,05$ ).

Отже, активність каталази в гомогенаті печінки щурів при моделюванні ЦД шляхом введення стрептозотоцину зменшується практично вдвічі. Пероральне введення щурам

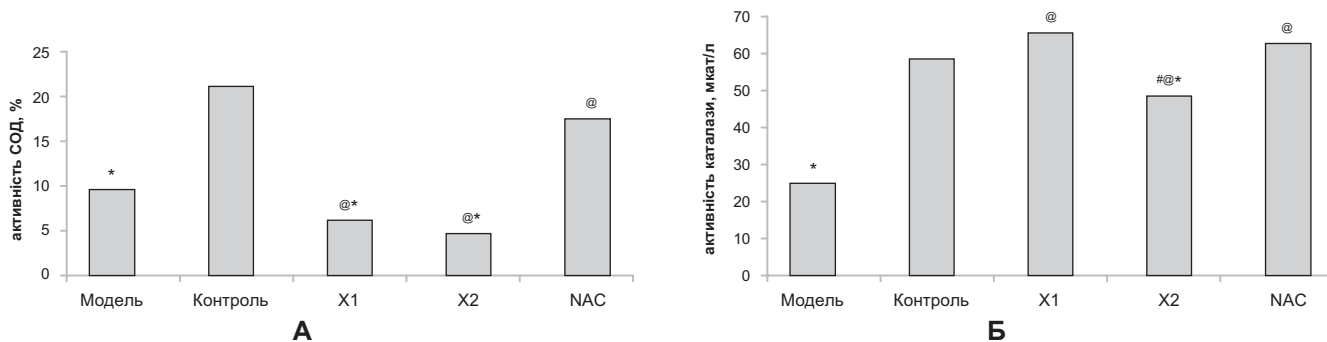


Рис. 2. Активність ферментів СОД, % (А) та каталази мкат/л (Б) у гомогенаті печінки щурів дослідних груп.

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ( $p < 0,05$ ); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ( $p < 0,05$ ).

рослинного екстракту в дозі 200 мг/кг викликає збільшення активності ферменту навіть вище рівня контролю. Але збільшення дози сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* до 400 мг/кг викликає підвищення активності ферменту лише відносно «Моделі».

Концентрація глутатіону, згідно з нашими даними (рис. 3), у групі «Модель» становила  $0,56 \pm 0,3$  мМ/л і статистично не відрізнялась від «Контролю» ( $0,86 \pm 0,06$  мМ/л). В експериментальних групах X1 і X2 концентрація глутатіону –  $0,44 \pm 0,07$  мМ/л та  $0,39 \pm 0,01$  мМ/л відповідно, тобто введення сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* не збільшувало, а зменшувало в експериментальних тварин рівень глутатіону. До того ж більш виражений такий негативний ефект спостерігали у групі X2. На відміну від рослинного екстракту введення препарату NAC ефективно підвищувало концентрацію глутатіону до  $0,91$  мМ/л щодо «Моделі».

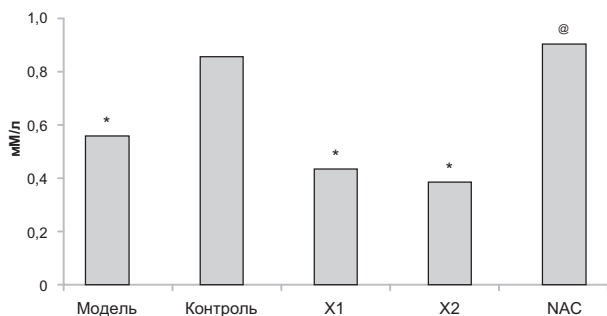


Рис. 3. Концентрація глутатіону (мМ/л) у гомогенаті печінки щурів дослідних груп.

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ( $p < 0,05$ ); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 та X2 ( $p < 0,05$ ).

З метою з'ясувати механізми антиоксидантного захисту дослідили жирнокислотний склад міокарда та еритроцитів під впливом сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозах 200 мг/кг і 400 мг/кг, а також NAC як препарат порівняння у відзначених вище групах тварин. За допомогою методу газової хроматографії у зразках, що досліджували, ідентифіковано 9 ЖК, із них 4 належать до ненасичених ЖК: олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова (останні

три становлять групу поліненасичених ЖК (ПНЖК)), і 5 – до насичених: міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргарінова (гептадеканова), стеаринова. Аналіз складу ЖК в гомогенаті серця тварин показав (рис. 4), що баланс між насиченими та ненасиченими ЖК після створення моделі ЦД і корекції досліджуваними засобами практично не змінився. Але виявили незначне (статистично невірогідне) збільшення суми насичених ЖК у групах X1 та X2. Поряд з тим виявили статистично вірогідне зменшення суми ПНЖК із  $61,7 \pm 1,2$  % в контролі до  $56,9 \pm 1,5$  % та  $55,4 \pm 1,6$  % в X1 та X2 групах.

Більш детальний аналіз (табл. 1) складу насичених ЖК дав можливість виявити збільшення в 1,4 раза стеаринової ЖК у міокарді щурів групи X1 (до  $13,2 \pm 1,0$  %) і X2 (до  $13,6 \pm 1,0$  %) порівняно з «Контролем» ( $9,4 \pm 0,5$  %) та «Моделлю» ( $11,1 \pm 0,1$  %). Водночас у групах X1 і X2 вчетверо зменшився рівень пентадеканової ЖК щодо «Контролю» (з  $0,8 \pm 0,1$  % – в «Контролі») до  $0,2 \pm 0,05$  % – у групах X1 і X2) та у 2,5 раза порівняно з групою «Модель» ( $0,5 \pm 0,1$  %).

Серед ненасичених ЖК значно змінився вміст лінолевої кислоти: у групі X1 і X2 збільшився в 1,6 раза та 1,4 раза щодо «Контролю» (з  $28,8 \pm 1,0$  % в контрольній групі до

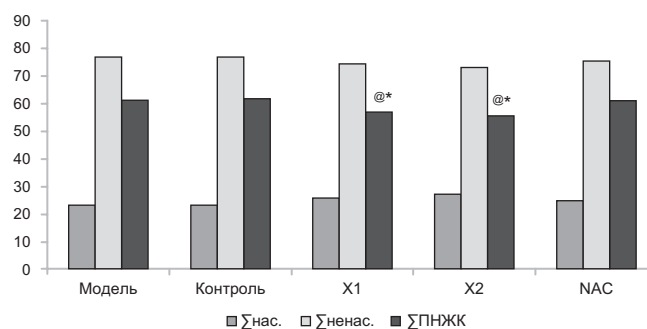


Рис. 4. Співвідношення (%) суми насичених (Σнас.), ненасичених (Σненас.) і поліненасичених (ΣПНЖК) жирних кислот у міокарді здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, які приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси – X1, у дозі 400 мг/кг – X2, N-ацетілцистеїн – (NAC).

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ( $p < 0,05$ ); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ( $p < 0,05$ ).



Вміст жирних кислот у міокарді щурів дослідних груп

Жирна кислота	Групи				
	Модель	Контроль	X1	X2	NAC
C14:0 Міристинова	0,7±0,1*	0,3±0,1	0,3±0,1@	0,2±0,05@	0,6±0,1*
C15:0 Пентадеканова	0,5±0,1*	0,8±0,1	0,2±0,05*@	0,2±0,05*@	1±0,1@
C16:0 Пальмітинова	10,7±0,1	12,5±1,0	11,8±1,0	12,9±1,0@	13,1±1,0@
C17:0 Маргарінова	0,1±0,05	0,2±0,05	0,2±0,05	0,1±0,05	0,2±0,05
C18:0 Стеаринова	11,1±0,1*	9,4±0,5	13,2±1,0*@	13,6±1,0*@	9,7±0,5@
C18:1 Олеїнова	15,6±0,1	15,1±0,7	17,4±0,5*@	17,5±0,6*@	14,5±1,0
C18:2 Лінолева	34,9±1,0*	28,8±1,0	45±1,5*#@	39,8±1,0*@	33,1±1,0*
C18:3 Ліноленова	0,1±0,05	0,2±0,05	0,2±0,05	0,2±0,05	0,1±0,05
C20:4 Арахідонова	26,3±1,5*	32,7±1,5	11,7±1,0*#@	15,5±1,3*@	27,7±1,3*
∑ насичених	23,1±1,5	23,2±1,3	25,7±1,6	27±1,8	24,6±1,5
∑ Ненасичен.	76,9±1,5	76,8±1,3	74,2±1,6	73±1,8	75,4±1,5
∑ ПНЖК	61,3±1,3	61,7±1,2	56,9±1,5*@	55,4±1,6*@	60,9±1,0

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем (p<0,05); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД (p<0,05); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 (p<0,05); ∑ПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот.

45±1,5 % в X1 і до 39,8±1,0 % у групі X2) відповідно. Статистично вірогідним було підвищення рівня лінолевої кислоти у групах X1 і X2 і щодо «Моделі». Тільки відносно «Контролю» збільшився вміст лінолевої ЖК у групі X3. Рівень олеїнової кислоти вірогідно зріс у групах X1 і X2 (17,4±0,5 % та 17,5±0,6 %) вище за «Контроль» (15,1±0,7 %) та «Модель» (15,6±0,1 %) в 1,2 раза. Під впливом *Citrullus colocynthis* вірогідно зменшився вміст арахідонової ЖК: у 2,8 раза у групі X1 та вдвічі у групі X2. Зменшенню рівня арахідонової ЖК сприяв і NAC – майже в 1,2 раза.

Вміст ліноленової кислоти в експериментальних групах X1 і X2 підвищився до рівня «Контролю» – 0,2±0,05 %, а у групі X3 залишився на рівні «Моделі» – 0,1±0,05 %.

Дані свідчать, що введення шурам із ЦД розчину сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* значно змінює співвідношення ЖК у міокарді, хоча баланс насичених і ненасичених ЖК практично не порушується. Виявили перерозподіл у складі насичених ЖК (рис. 5) під впливом рослинного екстракту у вигляді зменшення пентадеканової та підвищення стеаринової ЖК, що надає структурної міцності мембранним контактам та посилює енергетичні можливості міокарда, оскільки стеаринова ЖК є джерелом енергії у клітинах. Водночас серед ненасичених ЖК також відбувається перерозподіл (рис. 6) у бік підвищення лінолевої ЖК шляхом арахідонової ЖК. Такий результат є очікуваним, оскільки в попередніх дослідженнях жир-



Рис. 5. Співвідношення (%) насичених жирних кислот у міокарді здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2, N-ацетілцистеїн – (NAC).

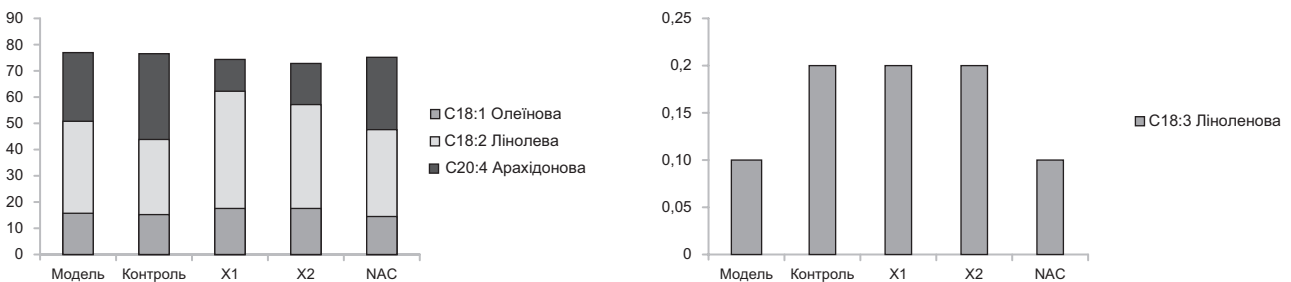


Рис. 6. Співвідношення (%) ненасичених жирних кислот у серці здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

нокислотного складу плодів *Citrullus colocynthis* виявили, що серед ненасичених ЖК домінуючим є вміст лінолевої кислоти.

Надалі здійснили аналіз складу ЖК в еритроцитах – важливіших структурах, що забезпечують газообмін і тканинне дихання (рис. 7).

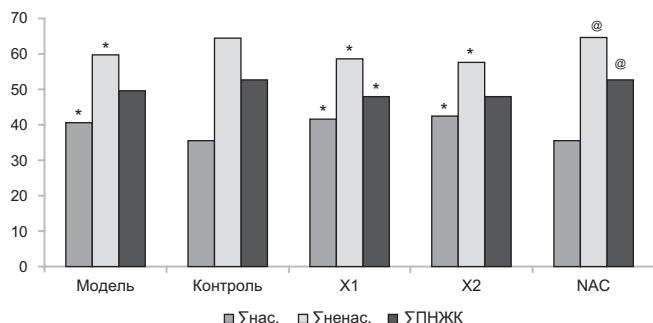


Рис. 7. Співвідношення (%) суми насичених (Σнас.), ненасичених (Σненас.) та поліненасичених (ΣПНЖК) жирних кислот в еритроцитах здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси – X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ( $p < 0,05$ ); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ( $p < 0,05$ ).

Аналіз складу ЖК в еритроцитах тварин показав (рис. 7), що баланс між насиченими та ненасиченими ЖК після створення моделі ЦД і корекції препаратами також практично не змінився. Але виявили незначне статистично вірогідне збільшення (в 1,1 раза) суми насичених ЖК у групах X1 і X2 (із 35,6±1,5 % у контролі до 41,6±2,0 % у групі X1 і до 42,4±1,8 % у групі X2).

Поряд із тим виявили статистично вірогідне зменшення в 1,1 раза суми ненасичених ЖК у цих групах (із 64,4±1,5 % в «Контролі» до 58,4±2,0 у групі X1 і 57,6±1,8 % у групі X2). Незначні зменшення спостерігали в сумі ПНЖК (від 52,6±1,3 % в «Контролі» до 47,9±21,8 % у групі X1 та 48,2±1,6 % у групі X2).

Більш детальний аналіз складу насичених ЖК (табл. 2, рис. 8) показав статистично вірогідне, але незначне підвищення рівня пальмітинової ЖК в еритроцитах груп X1 і X2 й значуще підвищення вмісту ЖК, які в «Контролі» перебувають у слідовій кількості: міристинової, пентадеканової, маргаринової ЖК. Збільшення рівня міристинової та маргаринової кислот в еритроцитах щурів, яким вводили рослинний екстракт у дозі 200 мг/кг, збільшився втричі порівняно з контролем та в п'ятеро порівняно з моделлю ЦД.

Вміст пентадеканової ЖК збільшився у групі X1 у 4,5 раза щодо «Контролю» та втричі щодо «Моделі» ЦД, а у групі X2 – у 3,5 раза щодо «Контролю» та в 2,3 раза порівняно з «Моделлю» ЦД. Кількісний вміст насичених ЖК у X3 групі статистично вірогідних змін відносно контролю не зазнав.

Перерозподіл вмісту ненасичених ЖК (рис. 9) спостерігали у вигляді вірогідного зменшення до 16,2±1,0 % вмісту лінолевої ЖК у групі X2 порівняно із вмістом останнього у групі «Контроль» (20,4±1,1 %) і групі «Модель» (22,4±1,0 %). Також вірогідним було зменшення лінолевої кислоти у групі X1 до 18,6±1,5 % порівняно з групою «Модель». При цьому вміст лінолевої ЖК у цих групах різко зріс: втричі у групі X1 і 2,3 раза – у групі X2.

Щодо NAC, то під його впливом змін зазнали арахідонова кислота, рівень якої знизився, та лінолева, рівень якої перевищив «Контроль» і «Модель».

Відомо, що саме вміст лінолевої ЖК (омега-3) у складі мембранних структур забезпечує її деформаційні властивості, що є вкрай важливим для виконання основної функції еритроцитів: доставки кисню в мікрокапіляри, діаметр котрих становить 2–3 мкм і менший за діаметр самого еритроцита. Втрата цих властивостей мембрани еритроцитів при ЦД сприяє недостатньому забезпеченню процесів тканинного дихання, що погіршує взагалі весь тканинний метаболізм [10].

Підвищення в еритроцитах вмісту насичених ЖК надає їм структурної міцності, що є ефективним механізмом структурної мембранопротекції, тобто механічного захисту мембрани. Це означає, що за високого вмісту насичених ЖК клітинна мембрана захищена від пошкодження під час ОС та активації перекисного окиснення ліпідів.

Таблиця 2

Вміст жирних кислот в еритроцитах щурів дослідних груп

Жирна кислота	Групи				
	Модель	Контроль	X1	X2	NAC
C14:0 Міристинова	0,2±0,05	0,3±0,05	1±0,1*#@	0,7±0,1*#	0,2 ±0,05
C15:0 Пентадеканова	0,3±0,05	0,2±0,05	0,9±0,1*#	0,7±0,1*#	0,2 ±0,05
C16:0 Пальмітинова	32,3±1,0*	27,5±1,0	31,5±1,0*	33,8±1,5*	26,6 ±1,0@
C17:0 Маргарінова	0,2±0,05	0,3±0,05	1±0,1*#@	0,7±0,1*#	0,2 ±0,05
C18:0 Стеаринова	7,5±0,5	7,3±0,6	7,2±0,5	6,5±0,5	8,4 ±0,5
C18:1 Олеїнова	10±1,0	11,7±1,0	10,6±1,0	9,5±1,0	11,7 ±1,0
C18:2 Лінолева	22,4±1,0	20,4±1,1	18,6±1,5@	16,2±1,0*#	26,8 ±1,0*#
C18:3 Ліноленова	0,3±0,05	0,3±0,05	1±0,1*#@	0,7±0,1*#	0,2 ±0,05
C20:4 Арахідонова	26,9±1,0*	31,9±1,3	28,3±1,5	31,3±1,5@	25,7 ±0,8*
Σ насичених	40,5±1,3*	35,6±1,5	41,6±2,0*	42,4±1,8*	35,6 ±1,3@
Σ Ненасичен.	59,5±1,3*	64,4±1,5	58,4±2,0*	57,6±1,8*	64,4 ±1,3@
Σ ПНЖК	49,6±1,0	52,6±1,3	47,9±1,8*	48,2±1,6*	52,7 ±1,0

Примітки: \* – статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ); @ – статистично вірогідна різниця порівняно з моделлю ЦД ( $p < 0,05$ ); # – статистично вірогідна різниця між групами X1 і X2 ( $p < 0,05$ ); ΣПНЖК – сума поліненасичених жирних кислот.

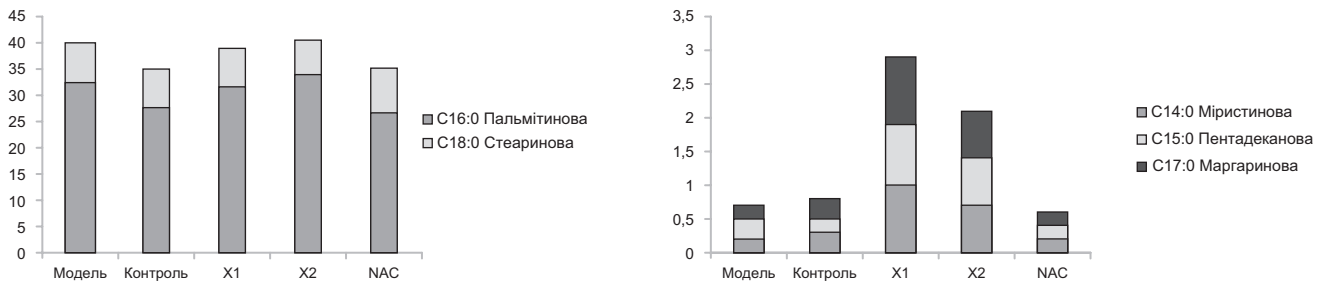


Рис. 8. Співвідношення (%) насичених жирних кислот в еритроцитах здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

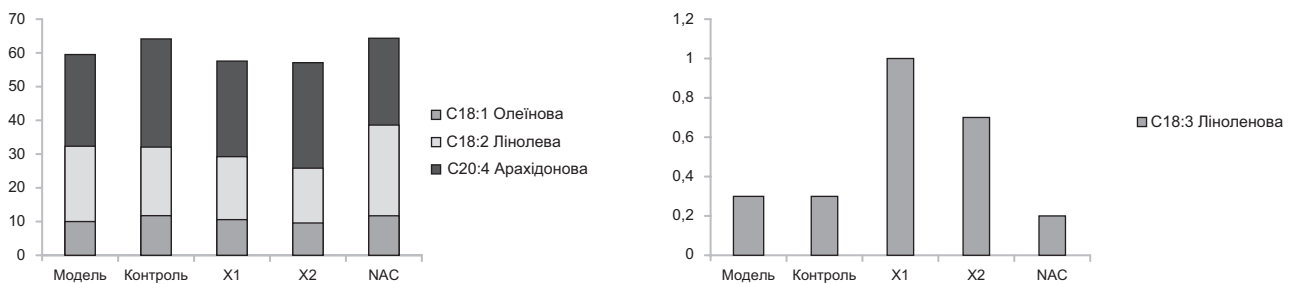


Рис. 9. Співвідношення (%) ненасичених жирних кислот в еритроцитах здорових щурів (контроль), щурів із ЦД, яким надавали плацебо (модель), щурів із ЦД, котрі приймали: *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг маси –X1, у дозі 400 мг/кг – X2 та N-ацетілцистеїн – (NAC).

Такий захист мембран завдяки дії сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* є дуже доречним, оскільки еритроцити як носії великої кількості молекул кисню більш уразливі до дії активних форм кисню (АФК), ніж інші клітини організму.

Підвищений вміст насичених ЖК у клітині скомпенсований високим рівнем ненасиченої ліноленової кислоти, яка, своєю чергою, завдяки характерній будові молекули перешкоджає щільному упакуванню фосfolіпідів мембран і забезпечує тим самим деформаційні властивості й еластичність мембрани та еритроциту в цілому.

Тобто мембранопротекція [11] як механізм захисту від ОС включає зміцнення структури фосfolіпідного бішару зі збереженням еластичності та деформаційних властивостей клітинної мембрани. Такий ефект, що спричинений рослинним екстрактом, можна пояснити високим вмістом насичених і ненасичених ЖК, зокрема лінолевої кислоти в плодах *Citrullus colocynthis*.

Порівняльний аналіз перерозподілу ЖК в еритроциті під впливом сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* і NAC показав, що останній не викликає таких змін у складі ЖК, і ми спостерігаємо незначне пропорційне коливання лише у складі ненасичених ЖК: збільшення вмісту лінолевої та зменшення арахідонової кислот порівняно з контролем у міокарді та порівняно з контролем і моделлю (лінолева кислота) і з контролем (арахідонова кислота) відповідно в еритроцитах.

Провівши аналіз даних щодо маркерів ОС, не виявили прямої залежності між введенням сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозах 200 мг/кг, 400 мг/кг і підвищенням активності ферментів-каталізаторів, що створюють ефективний захист активним формам кисню. У щурів, котрі отримували рослинний екстракт, спостерігали лише

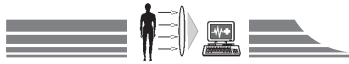
підвищення активності каталази. Враховуючи той факт, що глутатіон не тільки захищає клітину від токсичних вільних радикалів, а й у цілому визначає окислювально-відновні характеристики внутрішньоклітинного середовища, не спостерігали підвищення антиоксидантної активності внаслідок інтенсивності біохімічних реакцій, що руйнують високотоксичні радикали. Поряд з тим під впливом рослинного екстракту рівень МДА – продукту перекисного окиснення ліпідів мембран – у щурів групи X1 і X2 був навіть нижчим, аніж рівень аналогічного показника в контрольній групі тварин, що черговий раз доводить мембранопротективний механізм антиоксидантної дії рослинного екстракту.

На відміну від сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* уведення препарату NAC показує ефективну корекцію у тканині окисного стресу шляхом підвищення інтенсивності біохімічних реакцій через підвищення активності антиоксидантних ферментів, які нейтралізують АФК та інгібують ПОЛ. Така динаміка сприяє зниженню в гомогенаті печінки щурів із ЦД рівня МДА.

### Висновки

1. Виявили, що створення моделі ЦД у щурів шляхом уведення розчину стрептозотоцину викликає значні зміни складу насичених і ненасичених ЖК у кардіоміоцитах та еритроцитах. ЦД призводить до перерозподілу складу ЖК, що сприяє пошкодженню мембрани клітини, а в результаті – загибелі всієї клітини під агресивним впливом продуктів ОС та АФК. Уведення водного розчину сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis* у дозах 200–400 мг/кг призводить до значної зміни складу ЖК у життєво важливих органах.

2. Виявили, що у клітинах міокарда еритроцитів уведення рослинного екстракту сприяє підвищенню рівня насичених ЖК, котрі створюють міцний захист мембрани та змен-



шують пошкодження фосфоліпідного шару продуктами ПОЛ. Крім того, введення екстракту в дозах 200–400 мг/кг викликає підвищення ЖК групи омега-3 у складі еритроцитів, що надає їхній мембрані гнучкості й не зменшує, а навпаки підвищує здатність еритроцитів до фільтрації у мікрокапіляри. Такий самий вплив на клітини печінки має сухий екстракт плодів *Citrullus colocynthis* у дозі 200 мг/кг.

Це означає, що *Citrullus colocynthis* із родини гарбузові у дозі 200 мг/кг унаслідок змін у жирнокислотному складі ліпідного комплексу здійснює великий вплив на еритроцити щурів із моделлю ЦД. Під впливом рослинного екстракту відбуваються значні зміни складу ЖК мембрани еритроциту, що під час окисного стресу сприяє якісному структурному (протекторному) захисту клітин від агресивної дії АФК шляхом укріплення їхньої мембрани. Поряд із тим клітина підвищує свою гнучкість, тобто не втрачає своїх важливих фільтраційних властивостей.

3. Водночас препарат N-ацетілцистеїн, котрий вводили щурам для порівняння дії сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis*, не викликав подібних змін у складі ЖК тканин, що аналізували. Антиоксидантна дія N-ацетілцистеїну як попередника глутатіону полягає передусім у збільшенні у клітині захисних біохімічних форм, які здатні руйнувати АФК і тим самим протистояти ОС.

4. Виявили унікальний механізм структурної дії сухого екстракту плодів *Citrullus colocynthis*, який захищає клітину від руйнування АФК механічно, тобто не внаслідок збільшення рівня антиоксидантних речовин, а шляхом зміцнення мембрани клітини та створення механічної перешкоди для пошкодження клітини продуктами ПОЛ. Це дає підставу розглядати рослинний екстракт *Citrullus colocynthis* та НАС як природні антиоксиданти з принципово різними механізмами дії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Список літератури

1. Визначення антиоксидантної активності забарвлених рослинних екстрактів *in vitro* / Г.Р. Ламазян, І.М. Ситник, П.А. Черновол та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №4. – С. 60–64.
2. Lamazyan G.R. Influence of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. dry fruits extract on pancreas  $\beta$ -cells viability / G.R. Lamazyan, M.M. Guzyk, T.M. Kuchmerovska // *Ukrainian biopharmaceutical journal*. – 2016. – Vol. 43. – №2. – P. 35–38.
3. Kerksick Ch. Antioxidant Role of Glutathione and N-AcetylCysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress / Ch. Kerksick, D. Willoughby // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. – 2005. – Vol. 2. – №2. – P. 38–44.
4. Стальная И.Д. Метод определения МДА с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гавришвили // *Современные методы в биохимии* / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–67.
5. Гимерх Ф.И. К определению глутатиона крови / Ф.И. Гимерх // *Лабораторное дело*. – 1967. – №9. – С. 564.
6. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, А.И. Леванова, И.Т. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – №1. – С. 16–19.
7. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // *Вопросы медицинской химии*. – 1999. – Т. 45. – №3. – С. 263–271.
8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О.Б. Яременко, Т.С. Брюзгіна, Т.С. Камиш, Г.М. Вретик // *Медична хімія*. – 2005. – Т. 7. – №2. – С. 86–88.
10. Impaired Filterability of Erythrocytes from Patients with Chronic Hepatitis C and Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Filterability / R. Seki, T. Okamura, T. Ide et al. // *J. Physiol. Sci.* – 2007. – Vol. 57. – №1. – P. 43–49.
11. Болдырев А.А. Биомембранология: Учебное пособие / А.А. Болдырев, Е.И. Кяйвяряйнен, В.А. Илюха. – Петрозаводск: Изд-во Кар НЦ РАН, 2012. – 226 с.
1. Lamazyan, H. R., Sytnyk, I. M., Chernovol, P. A., Chekman, I. S., & Khaitovych, M. V. (2015). Vyznachennia antyoksydantnoi aktyvnosti zabarvlenykh roslunnykh ekstraktiv *in vitro* [Determination of antioxidant activity in color plant extracts *in vitro*]. *Pharmatsevtychnyi chasopys*, 4, 60–64. [in Ukrainian].
2. Lamazyan, G. R., Guzyk, M. M., & Kuchmerovska, T. M. (2016). Influence of *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad. dry fruits extract on pancreas  $\beta$ -cells viability. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 43(2), 35–38.
3. Kerksick, Ch., & Willoughby, D. (2005). Antioxidant Role of Glutathione and N-AcetylCysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2(2), 38–44. doi: 10.1186/1550-2783-2-2-38.
4. Stal'naya I. D., & Gavrishvili, T. G. (1977). Metod opredeleniya MDA s pomoshchyu tiobarbuturovoj kisloty [Method for determination of MDA by using the thiobarbituric acid]. *Sovremenyie metody v biokhimii*, V.N. Orekhovich (Ed). Moscow: Medicyna. [in Russian].
5. Gimerkh, Ph. I. (1967). K opredeleniyu glutatiiona krovi [Determination of blood glutathione]. *Laboratornoe delo*, 9, 564. [in Russian].
6. Korolyuk, M. A., Levanova, A. I., Majorova, I. T., & Tokarev, V. Ye. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. *Laboratornoe delo*, 1, 16–19. [in Russian].
7. Sirota, T. V. (1999). Novyj podkhod v issledovanii procesa avtookisleniya adrenalina i ispol'zovanie yego dlya izmereniya aktivnosti superoksidismutazy [A new approach to the investigation of adrenaline autooxidation and its application for determination of superoxide dismutase activity]. *Voprosy medicinskoj khimii*, 3, 263–271. [in Russian].
8. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii)* [Preclinical studies of drugs (guidelines)]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
9. Yaremenko, O. B., Kamysh, T. S., & Briuzghina, T. S. (2005). Otsinka zhyrnokyslotnoho skladu lipidiv krovi u khvorykh na revmatoidnyi artryt [Assessment of the fatty acid composition of lipids in the blood of patients with rheumatoid arthritis]. *Medychna khimiia*, 7(2), 86–88. [in Ukrainian].
10. Seki, R., Okamura, T., Ide, T., Kage, M., Sata, M., Uyesaka, N., & Maruyama, T. (2007). Impaired Filterability of Erythrocytes from Patients with Chronic Hepatitis C and Effects of Eicosapentaenoic Acid on the Filterability. *J. Physiol. Sci.*, 57(1), 43–49.
11. Boldyrev, A. A., Kyajvyaryajnen, Ye. I., & P'yukha, V. A. (2012). Biomembranologiya [Biomembranology]. Petrozavodsk. [in Russian].

### Відомості про авторів:

Ламазян Г. Р., асистент каф. фармакогнозії та ботаніки, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна, E-mail: igayechka@gmail.com.





Ситник І. М., аспірант каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Натрус Л. В., д-р мед. наук, професор, директор НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Брюзгіна Т. С., канд. тех. наук, науковий співробітник лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Черновол П. А., співробітник лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

Рижко І. М., зав. лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О. О. Богомольця, Київ, Україна.

**Сведения об авторах:**

Ламазян Г. Р., ассистент каф. фармакогнозии и ботаники, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина, E-mail: igayechka@gmail.com.

Сытник И. Н., аспирант каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Натрус Л. В., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Брюзгина Т. С., канд. тех. наук, научный сотрудник лаборатории клинической лабораторной диагностики, НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Черновол П. А., научный сотрудник лаборатории клинической лабораторной диагностики, НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца, Киев, Украина.

Рыжко И. Н., зав. лабораторией клинической лабораторной диагностики, НИИ экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А. А. Богомольца. Киев, Украина.

**Information about authors:**

Lamazian G. R., PhD-student, teaching assistant, Department of Pharmacognosy and Botany, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: igayechka@gmail.com.

Sytnyk I. M., PhD-student, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Natrus L. V., Doctor of Medicine, Professor, director of Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Briuzghina T. S., PhD in Technical Sciences, research associate of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Chernovol P. A., research associate of Laboratory of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Ryzhko I. M., head of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Поступила в редакцию 23.09.2016 г.