



УДК 591.484+617.735—002.156+577.153

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ

ЕФИМОВА М. Г., ОСТАПЕНКО И. А., БРАЙЛОВСКАЯ И. В., ЭТИНГОФ Р. Н.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им И. М. Сеченова
АН СССР, Ленинград

У крыс с наследственной дегенерацией сетчатки увеличение индуцируемости ПОЛ в присутствии железа и аскорбата по сравнению со здоровыми животными имеет место в трех тканях: мозгу, сетчатке и пигментном эпителии глаза и не отмечено в печени и легких. Увеличение индуцируемости ПОЛ в тканях больных животных проявляется только в первый месяц постнатальной жизни. Не отмечено различия в активности антиокислительных ферментов: супероксиддисмутазы (в сетчатке), глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (в сетчатке и в мозгу), ксантиноксидазы (в мозгу) больных и здоровых крыс в ранние периоды постнатальной жизни. Установлено, что выявлено: ранее уменьшение содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в мозгу и сетчатке больных крыс зависело от способа обработки тканей перед анализом (щелочной гидролиз, кислотный гидролиз, реакция с тиобарбитуровой кислотой до гидролиза). В ткани мозга различия между здоровыми и больными животными обнаруживали только в том случае, если препараты не подвергали гидролизу; в случае сетчатки различия выявляли и после применения кислотного гидролиза тканей.

Ранее нами были выявлены своеобразные изменения ПОЛ в мозгу и сетчатке крыс при наследственной дегенерации этой ткани. Было показано, что на ранних стадиях болезни в изученных тканях больных животных в отличие от здоровых имела место диспропорция в содержании начальных, промежуточных и конечных продуктов эндогенного ПОЛ [1], которая выражалась в том, что у больных крыс при увеличении содержания диеновых конъюгатов и шиффовых оснований (сетчатка) или при их неизменном содержании (мозг) количество промежуточных продуктов ПОЛ, выявляемых при помощи теста с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК), так называемых ТБК-активных продуктов (ТБАП), оказалось уменьшенным. Обычно считают, что эти продукты соответствуют малоновому диальдегиду (МДА).

Чтобы выяснить, с чем связано уменьшение содержания ТБАП в сетчатке и мозгу больных животных, в настоящей работе нами были изучены активности некоторых антиокислительных ферментов, регулирующих процессы образования и утилизации МДА, в частности, в ткани

мозга и сетчатки—активность двух форм глутатионпероксидазы (ГП, КФ 1.11.1.9, Se-зависимой и общей) которая восстанавливает гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав мембранных липидов, препятствуя образованию из них МДА; и в ткани мозга активность ксантиноксидазы (КСО) КФ 1.2.3.2—фермента, окисляющего различные альдегиды, в том числе и МДА. Для более полной характеристики системы эндогенного ПОЛ у крыс с наследственной дегенерацией сетчатки нами были исследованы активности и других ферментов антиокислительной защиты: в сетчатке—активность супероксиддисмутазы (СОД), КФ 1.15.1.1; в сетчатке и мозгу—активность глутатионредуктазы (ГР), КФ 1.6.4.1.

Следует, однако, отметить, что небольшое содержание ТБКАП в исследованных тканях больных животных было ранее выявлено методом Стальной, Гаришвили [2], с помощью которого оценивают, по-видимому, лишь свободную форму ТБКАП, так как реакцию с ТБК проводят в супернатанте после осаждения белков. Необходимо указать, что существует много методов определения МДА (ТБКАП), отличающихся способами обработки тканей [3, 4]. Кроме того, относительно недавно установлено наличие в тканях, в частности печени, значительных количеств связанной формы МДА, которая обнаруживается лишь после щелочного гидролиза препаратов [5]. Учитывая эти данные, мы сравнивали различные методы определения ТБКАП, а именно: метод, которым мы пользовались ранее [2]; широко применяемый метод [6], включающий в себя кислый гидролиз препаратов и метод, в котором используют щелочной гидролиз [5].

В предыдущей работе [1] было отмечено также, что на ранних этапах заболевания индукция ПОЛ системой железо+аскорбат в сетчатке и мозгу больных животных значительно выше, чем у здоровых. Продолжая эту линию исследований, в настоящей работе выясняли вопрос, в какой мере этот феномен специфичен для тканей мозга и сетчатки или он обнаруживается и в других тканях, а также в какие сроки болезни изменения индуцированного ПОЛ наиболее очевидны.

Материалы и методы

В работе использовали крыс-самцов линии *Campbell* с наследственной дегенерацией сетчатки и здоровых крыс линии *Wistar* в возрасте от 2 до 40 дней. Основная часть работы выполнена на гомогенатах тканей больших полушарий мозга, часть опытов—на сером и белом веществе мозга, сетчатке, пигментном эпителии глаза, печени и легких. Печень и легкие предварительно перфузировали 0,9%-ным раствором NaCl.

МДА (ТБКАП) определяли спектрофотометрически по поглощению продукта его взаимодействия с ТБК при длине волны 532 нм. Свободную форму ТБКАП выявляли методом [2], при котором супернатант, полученный после осаждения белков исследуемой ткани, кипятят с раствором ТБК. При использовании метода Buege, Aust (кислый гидролиз) [6] гомогенат ткани кипятили в кислой среде, содержащей ТБК. Щелочной гидролиз гомогената проводили при pH 13, температуре 60° в течение

30 мин по методу Lee, Csallany [5], после чего гидролизат обрабатывали методом Стальной, Гаришвили [2]. При определении ТБКАП в белковой и липидной фракциях липиды извлекали методом Folch [7], белковые и липидные экстракты упаривали, после чего в этих фракциях ранее указанными методами, [2] и [5] определяли ТБКАП. При определении ТБКАП в среду гомогенизации и в экстрагирующие смеси добавляли ионол из расчета 1 мг на 100 мл для предотвращения накопления МДА за время проведения анализа. Содержание МДА (ТБКАП) выражали в имоль/мг белка в случае гомогенатов и белковой фракции и в имоль/мг липидного фосфора в случае липидной фракции. Белок определяли модифицированным методом Lowry [8], липидный фосфор—методом Васковского [9].

Скорость индуцированного ПОЛ оценивали по накоплению МДА, который выявляли методом Buege, Aust [6]. В опытах по индукции ПОЛ для каждой ткани предварительно подбирали такие условия, чтобы процесс накопления МДА носил прямолинейный характер в зависимости от времени инкубации. Индукцию ПОЛ системой железо+аскорбат осуществляли так же, как и ранее [1]. NADPH-зависимую индукцию ПОЛ проводили при 37° с использованием 0,5 мМ NADPH; индукцию останавливали добавлением ионола в указанной выше концентрации. В опытах по изучению влияния ЭДТА и ЭДТА+Ca²⁺ на процесс индуцированного ПОЛ, индукцию ПОЛ системой железо+аскорбат проводили в гомогенатах мозга, содержащих различные концентрации ЭДТА и ЭДТА+CaCl₂ (соотношение между концентрациями ЭДТА и CaCl₂—0,1 и 0,15 мМ соответственно).

Активности ГП и ГР определяли по методу Hosoda, Nakamura [10]. В случае ГП инкубационная смесь содержала 0,05 М фосфатный буфер pH 7,4, 10⁻³ М ЭДТА, 5·10⁻³ М NADPH, 5·10⁻⁴ М восстановленного глутатиона, 0,5 ед. глутатионредуктазы из дрожжей («Sigma», США), 2·10⁻¹ М гидроперекиси кумола (для выявления полной глутатионпероксидазной активности) или 2·10⁻⁴ М перекиси водорода (для выявления Se-зависимой формы фермента) и исследуемую пробу. В случае ГР инкубационная смесь содержала 0,05 М фосфатный буфер pH 7,4, 10⁻³ М ЭДТА, 5·10⁻⁵ М NADPH, 5·10⁻⁴ М окисленного глутатиона и исследуемую пробу. В обоих случаях реакцию регистрировали спектрофотометрически по убыли NADPH при длине волны 340 нм. Активность ферментов выражали в имоль окисленного или восстановленного глутатиона для ГП и ГР соответственно за 1 мин и нормировали на мг белка исследуемой пробы.

Активность КСО определяли по методу Kela [11] при температуре 30°. Инкубационная смесь содержала 0,05 М фосфатный буфер, pH 7,4, 30 мкМ гипоксантина и исследуемую пробу. Реакцию регистрировали спектрофотометрически по накоплению мочевой кислоты при длине волны 292 нм. Активность КСО выражали в имоль образовавшейся мочевой кислоты за 1 мин и нормировали на мг белка исследуемой пробы.

Активность Cu, Zn-СОД определяли полярографическим методом с

использованием ртутного капельного электрода [12]. Концентрацию СОД сетчатки рассчитывали в мг фермента на г белка исследуемой пробы, принимая молекулярный вес СОД сетчатки равным величине M_r фермента эритроцитов—32000 [13].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 суммированы результаты опытов по содержанию ТБКАП, определенных разными способами в различных тканях здоровых и больных крыс. Из приведенных данных очевидно, что при определении ТБКАП методом, которым мы пользовались ранее [2], выявлены значительные различия в тканях сетчатки и мозга больных крыс по сравнению со здоровыми. Поскольку этот феномен не мог быть объяснен изменением активности ферментов антиокислительной защиты, влияющих на образование и утилизацию МДА, а именно, ГП в сетчатке и мозгу и

Таблица 1

Содержание ТБКАП в гомогенатах различных тканей крыс
линии Wistar и Campbell

Ткань	Возраст животных (дни)	Метод определения ТБКАП	Содержание ТБКАП $\mu\text{моль/мг}$ белка	
			Wistar	Campbell
Сетчатка	20	[2]	$0,167 \pm 0,015^*$ (n=5)	$0,089 \pm 0,011$ (n=5)
	40	[2]	$0,43 \pm 0,08^*$ (n=5)	$0,26 \pm 0,05$ (n=5)
		[6]	$0,33 \pm 0,02^*$ (n=6)	$0,20 \pm 0,01$ (n=5)
Мозг	2—5	[2]	$0,129 \pm 0,019^*$ (n=8)	$0,045 \pm 0,05$ (n=8)
		[6]	$0,31 \pm 0,03$ (n=6)	$0,26 \pm 0,02$ (n=6)
		[5]	$0,13 \pm 0,02$ (n=6)	$0,13 \pm 0,03$ (n=6)
	20	[2]	$0,184 \pm 0,013^*$ (n=6)	$0,059 \pm 0,005$ (n=6)
		[6]	$0,39 \pm 0,05$ (n=18)	$0,38 \pm 0,05$ (n=21)
	40	[2]	$0,206 \pm 0,028^*$ (n=6)	$0,077 \pm 0,011$ (n=6)
		[6]	$0,27 \pm 0,01$ (n=12)	$0,24 \pm 0,02$ (n=12)
	20	[2]	$0,032 \pm 0,003$ (n=16)	$0,035 \pm 0,003$ (n=14)
Печень		[6]	$0,28 \pm 0,03$ (n=12)	$0,24 \pm 0,01$ (n=12)
	20	[6]	$0,35 \pm 0,03$ (n=7)	$0,35 \pm 0,04$ (n=8)
Легкие	20	[6]		

Примечание. Здесь и в табл. 3 *различия между крысами линии Wistar и Campbell достоверны при $p < 0,05$. n—число животных в опыте.

КСО в мозгу (при этом не менялась также активность СОД и ГР, табл. 2), необходим был дополнительный анализ полученных результатов. При этом было выяснено, что уменьшение содержания ТБКАП в тканях больных животных по сравнению со здоровыми существенно зависело от метода, использованного для определения этих продуктов (табл. 1). В этом отношении ткани можно было условно разбить на три группы: а) в ткани сетчатки эта разница выявлялась при использовании методов Стальной, Гарншвили [2] и Buege, Aust [6] и составляла 40—50% у больных крыс по сравнению со здоровыми; б) в ткани мозга различия

Таблица 2

Активность антиокислительных ферментов в сетчатке и мозгу крыс линии Wistar и Campbell

Фермент	Ткани	Возраст животных (дни)	Активность фермента		Единицы измерения активности
			Wistar	Campbell	
СОД	сетчатка	25—30	0,44±0,02 (n=12)	0,45±0,02 (n=14)	мг фермента/г белка
КСО	мозг	20	0,14±0,01 (n=16)	0,12±0,01 (n=15)	нмоль мочевой кислоты/мг белка·мин
		40	0,08±0,006 (n=15)	0,093±0,004 (n=14)	
ГР	сетчатка	20	20,9±0,9 (n=6)	23,6±0,9 (n=6)	нмоль восстановленного глутатиона/мг белка·мин
	мозг	20	16,6±0,5 (n=6)	18,3±0,7 (n=6)	
ГП по отношению к гидроперекиси купола	сетчатка	20	35,9±0,4 (n=5)	36,2±0,6 (n=5)	нмоль окисленного глутатиона/мг белка·мин
	мозг	20	17,4±0,1 (n=5)	17,3±0,6 (n=5)	
по отношению к перекиси водорода	сетчатка	20	22,5±0,2 (n=6)	19,9±0,6 (n=6)	
	мозг	20	9,3±0,2 (n=6)	10,1±0,4 (n=6)	

Примечание. n—число животных в опыте.

могли быть выявлены лишь при использовании метода [2], при помощи которого оценивают, по-видимому, свободную форму ТБКАП (при кислотном гидролизе наблюдалась только тенденция к снижению уровня ТБКАП в мозгу больных крыс по сравнению со здоровыми); в) в ткани печени ни один из примененных способов определения ТБКАП не позволял выявить уменьшения этих продуктов у больных крыс.

Полученные в этой серии экспериментов факты позволили заключить, что уменьшение содержания ТБКАП в тканях сетчатки и мозга больных животных проявляется в том случае, если препараты не под-

пергаались ни кислотному, ни щелочному гидролизу. Однако после кислотного гидролиза разница в количестве ТБКАП у больных и здоровых крыс уменьшалась в случае сетчатки и исчезала в случае мозга. Это, вероятно, свидетельствует о том, что ткани мозга больных и здоровых животных отличаются по содержанию свободной формы МДА (ТБКАП), а ткани сетчатки—по содержанию и свободной, и связанной форм этого продукта ПОЛ. Для выяснения вопроса с какими компонентами ткани могли бы быть связаны ТБКАП, было проведено их определение отдельно в белковой и липидной фракциях ткани мозга после щелочного гидролиза этих фракций, в результате которого освобождается вся связанная форма ТБКАП [5]. Изменений в содержании ТБКАП в липидной фракции не отмечали (рис. 1, а). В то же время в белковой фракции мозга после ще-

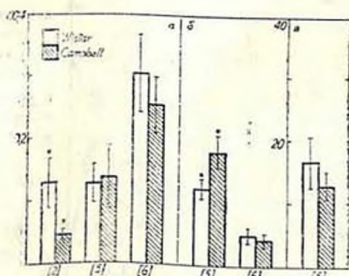


Рис. 1. Содержание ТБКАП в гомогенатах (а), белковых (б) и липидных (в) фракциях мозга 2—5-дневных крыс линии Wistar и Campbell. По оси абсцисс—различные методы определения ТБКАП, по оси ординат—содержание ТБКАП: для а, б—в нмоль/мг белка, для в—в нмоль/мг липидного фосфора; *различия достоверны при $p < 0,05$.

лочного гидролиза содержание ТБКАП у больных и здоровых крыс увеличивалось неодинаково: у больных животных степень увеличения этих продуктов была достоверно больше, чем у здоровых (рис. 1, б). Эти данные дают основание считать, что снижение содержания так называемой свободной формы ТБКАП в мозгу больных крыс обусловлено тем, что определенная доля этих продуктов находится в связанном с белками состоянии. Вопросы о характере этой связи, природе связывающих белков пока не ясны.

Кроме изменений в содержании ТБКАП, ранее нами было показано [1], что индукция ПОЛ системой железо+аскорбат в сетчатке и мозгу больных крыс на ранних этапах заболевания существенно выше, чем у здоровых. Продолжая эту линию исследований, в настоящей работе было установлено, что этот феномен имеет также выраженный тканеспецифичный характер и проявляется, помимо сетчатки и мозга, в пигментном эпителии больных крыс. В печени и легких этого феномена не отмечено (табл. 1). Индукция ПОЛ в мозгу больных животных была выше и в

тем случае, если в качестве индуктора применяли NADPH. При индукции ПОЛ системой железо+аскорбат отдельно в сером и белом веществе мозга было установлено, что увеличение индукции характерно именно для серого вещества, в то время как накопление МДА в белом веществе в ходе индукции ПОЛ одинаково у больных и здоровых крыс (табл. 3).

Таблица 3

Индукция ПОЛ системой железо+аскорбат и NADPH-зависимой системой в гомогенатах различных тканей крыс линии Wistar и Campbell

Индуктор	Ткань	Возраст животных (дни)	Накопление МДА нмоль/мг белка		Время индукции (мин)
			Wistar	Campbell	
NADPH	мозг	5	0.67±0.05* (n=6)	0.98±0.07 (n=6)	12
		10	0.81±0.05* (n=6)	2.31±0.09 (n=6)	12
Железо+аскорбат	мозг	5	0.20±0.03* (n=6)	0.50±0.10 (n=6)	6
		20	2.22±0.21* (n=6)	3.31±0.27 (n=6)	6
	серое вещество мозга	20	5.17±0.64* (n=6)	7.29±0.31 (n=5)	6
	белое вещество мозга	20	4.05±0.69 (n=6)	4.16±0.1 (n=6)	6
	мозг	40	9.19±1.03 (n=6)	8.47±0.42 (n=5)	6
		20	3.17±0.41* (n=5)	9.26±1.48 (n=6)	6
	сетчатка	40	11.34±1.57* (n=6)	6.30±0.91 (n=6)	6
		20	2.18±0.18* (n=7)	3.55±0.63 (n=7)	6
	пигментный эпителий глаза	40	1.61±0.16 (n=8)	1.45±0.22 (n=8)	6
		20	1.48±0.15 (n=15)	1.62±0.14 (n=15)	3
	печень	20	2.14±0.37 (n=7)	1.72±0.16 (n=7)	3

Примечание. *различия между крысами линии Wistar и Campbell достоверны при $p < 0.05$. n—число животных в опыте.

В отличие от ранее отмеченного феномена снижения содержания ТБКАП в мозгу и сетчатке крыс с наследственной дегенерацией по сравнению со здоровыми, увеличение индукции ПОЛ в тканях больных крыс оказалось строго ограниченным периодом постнатальной жизни: к 40-ую жизни, то есть в период выраженной патологии, во всех тканях (сетчатка, мозг, пигментный эпителий), разница в индукции ПОЛ не выявлялась. Итак, по тканеспецифичности феномены снижения содержания ТБКАП и увеличения индукции ПОЛ в сетчатке и мозгу больных животных подобны.

Чем же можно объяснить увеличение индукции ПОЛ в пигментном эпителии, сетчатке и мозгу больных крыс в ранний период постнатального онтогенеза, какие изменения мембран могли бы быть ответственны за наблюдаемый феномен? Согласно имеющимся в настоящее время представлениям, одним из факторов, определяющих инициацию, развитие и интенсивность процесса ПОЛ, является ион железа [14]. Последний может быть и про-, и антиоксидантом; эффект иона определяется соотношением его окисленной и восстановленной форм, связью с отдельными компонентами и т. д. [15, 16]. Иногда для изучения роли иона железа в процессах ПОЛ используют косвенный подход, в частности, применяют хелатор двухвалентных ионов—ЭДТА, добавляя при этом в смесь Ca^{2+} для предотвращения деструкции мембран за счет связывания ЭДТА эндогенного Ca^{2+} и других двухвалентных катионов [17].

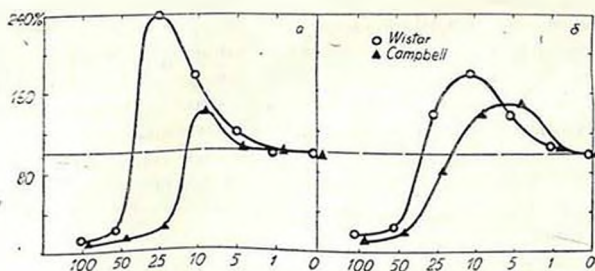


Рис. 2. Влияние различных концентраций ЭДТА (а) и ЭДТА+ Ca^{2+} (б) на индукцию ПОЛ системой железо+аскорбат в гомогенатах мозга 20-дневных крыс линий Wistar и Campbell. По оси абсцисс—концентрация ЭДТА (соотношение между концентрациями ЭДТА и Ca^{2+} см. в «Материалах и методах»), по оси ординат—накопление МДА (в %) в ходе индукции ПОЛ при различных концентрациях ЭДТА или ЭДТА+ Ca^{2+} в инкубационной смеси по отношению к МДА, образовавшемуся при индукции ПОЛ без добавления ЭДТА или ЭДТА+ Ca^{2+} .

При изучении нами влияния разных концентраций ЭДТА (в присутствии Ca^{2+} и без него) на процесс ПОЛ, индуцированный системой железо+аскорбат в ткани мозга больных и здоровых крыс 20-дневного возраста, была выявлена различная реактивность процесса ПОЛ у этих групп животных. У больных и здоровых крыс низкие концентрации ЭДТА обуславливали прооксидантный эффект, однако концентрации ЭДТА, необходимые для максимально выраженного прооксидантного действия, оказались для препаратов мозга больных крыс явно ниже, чем у здоровых (концентрация белка в пробах была одинаковой). Так, например, для здоровых крыс эта концентрация составляла 25 мкМ, для больных—10 мкМ. В опытах другой серии—10 и 5 мкМ соответственно (рис. 2, а, б). Различия были отмечены и в степени выраженности прооксидантного эффекта, например, 140% для здоровых крыс и только 40% для больных (рис. 2, а).

Обсуждая эти результаты, следует иметь в виду, что используемый нами способ исследования этого феномена может дать лишь сугубо ориентировочные представления о роли железа в этом процессе, поскольку эффекты ЭДТА на мембрану и процесс ПОЛ весьма разнообразны, зависят от соотношения хелатор-ион железа, причем сам по себе образующийся комплекс не инертен [18]. Однако так или иначе выявление разной реактивности мембран мозга к ЭДТА у больных и здоровых животных открывает дополнительные перспективы: для анализа ранних нарушений мембран при наследственной дегенерации сетчатки.

В целом резюмируя полученные результаты, можно констатировать, что наиболее ранние изменения отдельных компонентов мембран при наследственной дегенерации сетчатки проявляются в трех тканях: мозгу, сетчатке и пигментном эпителии глаза. В этих тканях у больных животных резко увеличен по сравнению со здоровыми процесс индукции ПОЛ системой железо+аскорбат. Кроме того, уже на 2—5-й день постнатального онтогенеза в ткани мозга больных крыс по сравнению со здоровыми имеет место, по-видимому, изменение содержания разных форм ТБКАП (свободная, связанная). Выявлена также разная реактивность мембран мозга больных и здоровых крыс к ЭДТА. Выяснение вопросов о природе связанного компонента (МДА?), о белках (-е), связывающих этот компонент у больных крыс и о причине разной реактивности мембран мозга больных и здоровых животных к ЭДТА является предметом дальнейших исследований.

CHANGES OF LIPID PEROXIDATION DURING HEREDITARY RETINAL DEGENERATION

M. G. EFIMOVA, I. A. OSTARENKO, I. V. BRAILOVSKAYA,
and R. N. ETINGOF

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, USSR
Academy of Sciences, Leningrad

Campbell rats with hereditary retinal degeneration have increased (as compared with normal Wistar rats) lipid peroxidation in presence of Fe^{2+} and ascorbic acid in three tissues (retina, retinal pigment epithelium and brain) during the first month of postnatal life. In the liver and lungs of both rat strains the induced lipid peroxidation is similar. The quantity of the material which reacts with thiobarbituric acid depends on the method used for tissue pretreatment before the assay. The activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and xanthine oxidase in retina and brain are similar in Campbell and Wistar rats during early postnatal life.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимова М. Г., Остареико И. А., Этингоф Р. Н. Нейрохимия, т. 6, с. 406—412. 1987.

2. Стельная Н. Д., Гершивили Т. Г.—В кн.: Современные методы в биохимии, с. 68—70. М. Медицина 1977.
3. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Anal. Biochem., v. 5, p. 351—358, 1979.
4. Uchiyama M., Mihara M. Anal. Biochem., v. 86, p. 271—278, 1978.
5. Lee H.-S., Csallany A. S. Lipids, v. 22, p. 104—107, 1987.
6. Buege J. A., Aust S. D. Methods in Enzymology, v. 52, p. 302—310, 1978.
7. Folch J., Lees M., Stanley G. H. J. Biol. Chem., v. 226, p. 497—509, 1957.
8. Murwell M. A. K., Haas S. H., Betler L. L., Tolbert N. E. Anal. Biochem., v. 87, p. 205—210, 1978.
9. Препаративная биохимия липидов (под ред. А. Д. Бергельсона), М., Наука, 1981.
10. Hosoda S., Nakamura W. Biochim. et biophys. acta, v. 222, p. 53—64, 1970.
11. Kela U., Vijayvargiya R., Trivedi C. P. Life Sci., v. 27, p. 2109—2119, 1980.
12. Rigo A., Rotilio G. Anal. Biochem., v. 81, p. 157—166, 1977.
13. Benstager R. E., Crabb J. W., Johnson C. M. Exp. Eye Res., v. 34, p. 623—634, 1982.
14. Владимиров Ю. А., Арчаков А. Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, М., Наука, 1972.
15. Minotti G., Aust S. D. J. Biol. Chem., v. 262, p. 1058—1164, 1987.
16. Келен В. Е., Орлов О. Н., Прилишко А. А. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Биофизика (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР), т. 18, 1986.
17. Stone W. L., Farnsworth C. C., Deate E. A. Exp. Eye Res., v. 23, p. 387—397 1979.
18. Tien M., Morenhause L. A., Eucher J. R., Aust S. D. Arch. Biochem. Biophys., v. 218, p. 450—458, 1982.
19. Эттингер Р. Н., Остапенко Н. А., Чусова Г. Г.—В кн.: Физиологические науки и медицина, с. 67—76, Л., Наука, 1983.

Поступила 12. IV 1988