

УДК 61:[542.943-92'78[661.719.3:547.232]]-06:612.6.051:[546.21:542.943]:57.084.1-07-08(045)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕНООРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ДИАЦЕТОФЕНОНИЛСЕЛЕНИД И ЕГО НИТРОПРОИЗВОДНОГО В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ОКСИДОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

¹Русецкая Н.Ю., ¹Бородулин В.Б., ²Саратцев А.В., ¹Бородулин Я.В.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: rusetskayanu@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
НИИ молекулярной медицины, Москва

Исследовалась антиоксидантная активность селеноорганического соединения диацетофенилселенид – ДАФС-25 (соединение 1) и его нитропроизводного (соединение 2) в органах и тканях мышей с низкой оксидорезистентностью (легкие, почки и мозг) и с высокой оксидорезистентностью (эритроциты, печень и плазма). Соединение 1 оказывало значительное антиоксидантное действие, которое выражалось в снижении содержания малонового диальдегида и увеличении активности антиоксидантных ферментов каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы во всех исследованных органах и крови. Соединение 2 (нитропроизводное ДАФС-25) значительно снижало реакции перекисного окисления липидов в мозге, легких, эритроцитах и плазме. Достоверное снижение концентрации диеновых конъюгатов под действием соединения 1 отмечалось лишь в гомогенатах легких и в случае соединения 2 – в гомогенатах мозга. Предполагается, что выраженная антиоксидантная активность соединений 1 и 2 обусловлена освобождением атома селена из соединений и включением его в активный центр глутатионпероксидазы.

Ключевые слова: ДАФС, селеноорганические соединения, антиоксидантная активность, оксидорезистентность

COMPARATIVE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SELENOORGANIC COMPOUND DIACETOPHENONYLSELENID AND IT NITRODERIVATIVE IN ORGANS AND TISSUES OF MICE WITH VARIOUS OXIDORESISTANCE

¹Rusetskaya N.Y., ¹Borodulin V.B., ²Saratsev A.V., ¹Borodulin Y.V.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: rusetskayanu@yandex.ru;

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Institute of Molecular Medicine, Moscow

Antioxidant activity of selenoorganic compound Diacetophenonylselenid (DAPS-25 – compound 1) and it nitroderivative (compound 2) in organs and tissues of mice (blood plasma, erythrocytes, liver, lungs, kidneys and brain) was investigated. Compound 1 had considerable antioxidant action which was expressed in maintenance decrease of malone dialdehyde and increase of antioxidant enzymes activity (catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase) in all investigated tissues and blood. Compound 2 (nitroderivative of DAPS-25) considerably reduced reactions of lipid peroxidation in a brain, lungs, erythrocytes and plasma. Authentic decrease in concentration of diene conjugates under action of compound 1 was marked only in homogenates of lungs and in the case of compound 2 – in homogenates of a brain. It is supposed, that expressed antioxidant activity of compounds 1 and 2 is caused by clearing of atom of selenium from connections and its inclusion in the active site of glutathione peroxidase.

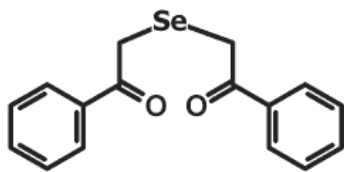
Keywords: DAPS, selenoorganic compounds, antioxidant activity, oxidoresistance

В настоящее время для профилактики и лечения селенодефицита применяются биологически активные вещества, содержащие неорганический селен, главным образом, селенит натрия [3]. В то же время органические соединения селена по сравнению с неорганическими являются менее токсичными, более биодоступными и лучше усваиваемыми живыми организмами. Поэтому научные разработки последних лет направлены на синтез и использование органических форм селена в целях профилактики селенодефицита и ряда заболеваний (беломышечной болезни, некроза и жирового перерождения печени, экссудативного диатеза, энцефаломалации, расстройства сперматогенеза и др.).

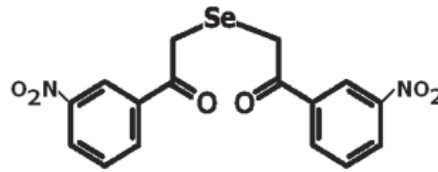
В животноводстве и в птицеводстве ряда регионов России в настоящее время применяется селеноорганический препарат диацетофенилселенид (ДАФС-25), который позволяет нормализовать деятельность иммунной, антиоксидантной и детоксифицирующей систем организма животных и птиц, приводит к увеличению яичной и мясной продукции. ДАФС-25 в 40 раз менее токсичен селенита натрия, селен в нем находится в органической, более доступной для животных форме [7].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение сравнительной антиоксидантной активности селеноорганического соединения диацетофенилселенида – ДАФС-25 –

1,5-дифенил-3-селенапентандион-1,5 (соединение 1) и его нитропроизводного – соединения 1,5-ди-(*m*-нитрофенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 2) в органах мышей с различной оксидорезистентностью.



Соединение 1



Соединение 2

Соединение 1 – 1,5-дифенил-3-селенапентандион-1,5 (ДАФС-25);
соединение 2 – 1,5-ди-(*m*-нитрофенил)-3-селенапентандион-1,5

Эксперимент проводили на самцах белых беспородных мышей возрастом 2 месяца и массой 20 г. Каждая группа мышей включала 7 животных. Животным первой группы (контроль) вводили *per os* растительное масло в количестве 10 мкл. Животным 2-й и 3-й групп вводили *per os* препараты 1 и 2 соответственно в количестве 10 мкл, с дозой 800 мкг/кг. Эксперимент проводили в течение 14 дней. Все работы с лабораторными мышами проводили согласно принципам гуманного отношения к животным в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). По окончании эксперимента кровь собирали в пробирку с гепарином. В цельной крови определяли активность фермента глутатионпероксидазы (ГПО) на полуавтоматическом анализаторе «Hospitex Screen master plus» с использованием наборов реактивов фирмы «Randox» (UK). После центрифугирования цельной крови получали плазму и эритроциты. Гомогенаты органов печени, почек, мозга и легких готовили путем гомогенизации с использованием фосфатного буфера. В плазме, гемолизате эритроцитов и гомогенатах органов определяли активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД) [4] и каталазы [6], а также содержание диеновых конъюгатов (ДК) [8] и малонового диальдегида (МДА) [9]. Определение проводили на фотоэлектроколориметре КФК-3. Пересчет проводили на 1 г ткани для гомогенатов или на 1 мл для плазмы и эритроцитов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере при помощи программы Microsoft Office Excel. Большинство данных не удовлетворяет закону нормального распределения случайной величины, поэтому для сравнения значений использовали *T*-критерий Манна-Уитни, на основании которого оценивали уровень доверительной вероятности $1 - \alpha$ (комплементарная ей величина α называется уровнем значимости). Критический уровень доверительной вероятности при проверке статистических гипотез принимали равным $1 - \alpha = 0,95$ (критический уровень значимости $\alpha = 0,05$) [2].

Материалы и методы исследования

В работе использовали селеноорганическое соединение ДАФС-25 – 1,5-дифенил-3-селенапентандион-1,5 (соединение 1) и 1,5-ди-(*m*-нитрофенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 2), которые растворяли в растительном масле (рисунок).

Результаты исследования и их обсуждение

В нашей работе проводилось изучение основных показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме, гемолизате эритроцитов, гомогенатах органов (печени, почек, мозга и легких), а также активности ГПО в цельной крови. Выбранные ткани отличаются по активности антиоксидантной защиты. Согласно литературным данным [5], наиболее активно свободнорадикальное окисление липидов осуществляется в селезенке, сердце, легких, почках и мозге. Относительно низкая активность процессов перекисидации выявлена в эритроцитах, печени и плазме.

Следовательно, мы выбрали три органа с низкой оксидорезистентностью (легкие, почки и мозг) и три – с высокой оксидорезистентностью (эритроциты, печень и плазма). Антиоксидантные показатели интактных мышей, представленные в табл. 1 и 2, подтверждают это. Так, наибольшая концентрация продуктов ПОЛ – ДК и МДА – отмечается в гомогенатах мозга и легких, и наименьшая – в гемолизате эритроцитов и плазме. Однако содержание продуктов ПОЛ в гомогенате печени больше, чем в гомогенате почек. Активность антиоксидантного фермента каталазы максимальна в гемолизате эритроцитов и плазме мышей контрольной группы. Активность каталазы в гомогенатах печени и почек сопоставима. В гомогенатах мозга и легких активность каталазы заметно ниже. Максимальная активность СОД обнаружена в гомогенате легких, поскольку в легких повышена возможность реализации свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов, респираторная ткань непосредственно подвергается действию кислорода – инициа-

тора окисления [1]. Также высокая активность СОД отмечается в гомогенатах почек. Активность СОД в оксидорезистентных эритроцитах, плазме и печени сопоставима. Минимальная активность СОД выявлена в гомогенатах мозга интактных животных. Полученные данные демонстрируют высокую оксидорезистентность в эритроцитах и плазме и слабую – в легких и мозге.

Соединение 1 (ДАФС-25) оказывало значительное антиоксидантное действие, т.к. у мышей, принимавших это соединение, отмечалось снижение концентрации МДА (см. табл. 1): в эритроцитах на 49,7%, в плазме на 41,67%, в гомогенатах мозга на 41,5%, легких на 46,9% и почек на 20,7% ($1 - \alpha > 0,95$).

Лишь незначительное снижение МДА в гомогенате печени на 13% оказалось недостоверным. Уменьшение концентрации диеновых конъюгатов (ДК) отмечалось только в гомогенатах легких на 47,6%.

Антиоксидантное действие соединения 1 также подтверждалось увеличением активности антиоксидантных ферментов. Активность каталазы достоверно увеличилась в гомогенатах эритроцитов на 69,23%, в гомогенатах мозга на 219,23% и легких на 236,36% ($1 - \alpha > 0,95$). Незначительное увеличение активности каталазы в гомогенатах печени и почек было недостоверным. Активность каталазы в плазме не изменялась по сравнению с контролем.

Таблица 1
Антиоксидантные показатели у мышей, получавших соединение 1 (ДАФС-25)

		Эритроциты	Плазма	Гомогенаты органов			
				печень	мозг	легкие	почки
ДК, ммоль/л	Контроль	1,64 (1,57; 1,68)	0,645 (0,636; 0,65)	4,19 (3,87; 4,81)	6,88 (6,73; 7,05)	11,59 (10,96; 12,77)	3,35 (3,12; 3,51)
	Соединение 1	1,7 (1,68; 1,744) $T = 51,5$ $1 - \alpha < 0,95$	0,69 (0,66; 0,736) $T = 43$ $1 - \alpha < 0,95$	4,69 (4,56; 4,8) $T = 50$ $1 - \alpha < 0,95$	6,63 (6,135; 6,98) $T = 45$ $1 - \alpha < 0,95$	6,07 (5,69; 6,34) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	4,29 (3,86; 4,69) $T = 56$ $1 - \alpha < 0,95$
МДА, ммоль/л	Контроль	0,835 (0,785; 0,89)	0,084 (0,064; 0,09)	3,36 (3,33; 3,38)	7,97 (7,79; 8,14)	3,88 (3,75; 4,02)	2,03 (1,83; 2,29)
	Соединение 1	0,42 (0,38; 0,44) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	0,049 (0,042; 0,052) $T = 29$ $1 - \alpha > 0,95$	2,92 (2,63; 3,21) $T = 40$ $1 - \alpha < 0,95$	4,66 (4,47; 4,86) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	2,06 (1,89; 2,226) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	1,61 (1,52; 1,76) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$
Ката-лаза, ммоль/(мин·л)	Контроль	0,312 (0,3; 0,32)	0,13 (0,125; 0,14)	0,04 (0,039; 0,042)	0,026 (0,023; 0,027)	0,011 (0,0097; 0,0123)	0,042 (0,039; 0,054)
	Соединение 1	0,84 (0,81; 0,87) $T = 77$ $1 - \alpha < 0,95$	0,129 (0,119; 0,142) $T = 57$ $1 - \alpha < 0,95$	0,059 (0,058; 0,063) $T = 56$ $1 - \alpha < 0,95$	0,083 (0,076; 0,093) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	0,037 (0,027; 0,043) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	0,045 (0,038; 0,054) $T = 58$ $1 - \alpha < 0,95$
СОД, усл. ед.	Контроль	1291,7 (1219; 1398)	1121 (1000; 1225)	1436,2 (1377; 1529)	895,3 (815,0; 982)	3121,7 (2985; 3269)	1806,8 (1735; 1878)
	Соединение 1	34116,67 (32350; 35000) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	1642,45 (1594; 1666,7) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	7891,0 (7245,0; 8214,0) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	3290,33 (2919,0; 3476,0) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	4835,57 (4791,33; 4857,7) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	3455,56 (3257,67; 3554,5) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$

Пр и м е ч а н и е . Приведены сначала медиана, затем в скобках нижний и верхний квартили. Обозначения: T – статистический критерий Манна–Уитни; $1 - \alpha$ – уровень доверительной вероятности (α – уровень значимости).

Таблица 2
Антиоксидантные показатели у мышей, получавших соединение 2 (нитропроизводное соединения ДАФС-25)

		Эритроциты	Плазма	Гомогенаты органов			
				печень	мозг	легкие	почки
ДК, ммоль/л	Контроль	1,64 (1,57; 1,68)	0,645 (0,636; 0,65)	4,19 (3,87; 4,81)	6,88 (6,73; 7,05)	11,59 (10,96; 12,77)	3,35 (3,12; 3,51)
	Соединение 2	1,74 (1,659; 1,82) $T = 50$ $1 - \alpha < 0,95$	0,734 (0,732; 0,74) $T = 48$ $1 - \alpha < 0,95$	4,87 (4,6; 5,125) $T = 54$ $1 - \alpha < 0,95$	5,21 (4,99; 5,52) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	13,125 (12,96; 13,29) $T = 533$ $1 - \alpha < 0,95$	4,5 (4,31; 4,69) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$
МДА, ммоль/л	Контроль	0,835 (0,785; 0,89)	0,084 (0,064; 0,099)	3,36 (3,33; 3,38)	7,97 (7,79; 8,14)	3,88 (3,75; 4,02)	2,03 (1,83; 2,29)
	Соединение 2	0,306 (0,29; 0,32) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	0,034 (0,032; 0,036) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	3,69 (3,26; 4,12) $T = 50$ $1 - \alpha < 0,95$	4,07 (3,88; 4,26) $T = 28$ $1 - \alpha > 0,95$	3,01 (2,79; 3,23) $T = 29$ $1 - \alpha > 0,95$	1,735 (1,455; 2,015) $T = 45$ $1 - \alpha < 0,95$
Ката-лаза, ммоль/(мин·л)	Контроль	0,312 (0,3; 0,32)	0,13 (0,125; 0,14)	0,04 (0,039; 0,042)	0,026 (0,023; 0,027)	0,011 (0,0097; 0,0123)	0,0423 (0,0399; 0,054)
	Соединение 2	0,97 (0,87; 1,00) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	0,32 (0,29; 0,34) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	0,168 (0,156; 0,18) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	0,043 (0,04; 0,046) $T = 74$ $1 - \alpha > 0,95$	0,053 (0,039; 0,063) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	0,065 (0,056; 0,076) $T = 74$ $1 - \alpha > 0,95$
СОД, усл. ед.	Контроль	1291,67 (1219; 1398)	1121 (1000; 1225)	1436,16 (1376,7; 1529,3)	895,33 (815,0; 982)	3121,76 (2985,5; 3269,9)	1806,83 (1734,9; 1878,8)
	Соединение 2	18333,33 (17000; 19000) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$	2954,67 (2750; 3057) $T = 74$ $1 - \alpha > 0,95$	3422,86 (3228,89; 3519,85) $T = 74$ $1 - \alpha > 0,95$	1591,87 (1561,34; 1607,14) $T = 74$ $1 - \alpha > 0,95$	4511,67 (4161,3; 4687,5) $T = 74$ $1 - \alpha > 0,95$	3551,67 (3455; 3600) $T = 77$ $1 - \alpha > 0,95$

Пр и м е ч а н и е . Приведены сначала медиана, затем в скобках нижний и верхний квартили. Обозначения: T – статистический критерий Манна–Уитни; $1 - \alpha$ – уровень доверительной вероятности (α – уровень значимости).

Таблица 3

Активность глутатионпероксидазы (ГПО) в цельной крови у мышей всех групп

	Контроль	Соединения	
		1	2
ГПО, ед/ г Нб	365,31 (350,96; 376,38)	601,47 (560,47; 641,65) T = 77 1 – α > 0,95	726,52 (693,3; 760,14) T = 77 1 – α > 0,95

Активность СОД значительно возрастала во всех исследованных тканях: в гемолизате эритроцитов в 26,4 раза, в плазме на 46 %, в гомогенатах печени на 449,45 %, мозга на 267,5 %, легких на 54,9 % и почек на 91,25 % (см. табл. 1).

У мышей этой группы активность селенозависимого фермента крови ГПО увеличивалась на 64,6 % по сравнению с контролем (см. табл. 3).

Под действием соединения 2 у экспериментальных животных снижалась концентрация МДА в гемолизате эритроцитов (63,35 %), плазме (59,5 %), гомогенатах мозга (48,9 %) и легких (22,4 %), а также концентрация ДК в гомогенате мозга (24,3 %) (см. табл. 2). Следует отметить лишь незначительное увеличение содержания ДК в гомогенате почек на 34,3 % ($1 - \alpha > 0,95$) (см. табл. 2).

Антиоксидантное действие соединения 2 также характеризуется увеличением активности ферментов каталазы, СОД и ГПО. Активность каталазы возрастала в гемолизате эритроцитов (на 210 %), плазме (146 %), гомогенатах печени (320 %), мозга (65,4 %), легких (381,8 %) и почек (53,7 %). Активность СОД также значительно возрастала во всех исследованных образцах крови и тканей: в гемолизате эритроцитов (на 1319 %), плазме (163,6 %), гомогенатах печени (138,3 %), мозга (77,8 %), легких (44,5 %) и почек (96,6 %). У мышей, получавших перорально соединение 2, активность селенозависимой ГПО возрастала на 98,9 % по сравнению с контролем (см. табл. 3), что превышало активность ГПО у мышей, получавших соединение 1 ($1 - \alpha > 0,95$).

Таким образом, антиоксидантное действие соединения 2 сопоставимо с действием соединения 1 (препарат ДАФС-25).

Заключение

Подводя итог полученным результатам, следует отметить, что исследованные селеноорганические соединения 1 и 2 наиболее эффективно оказывали антиоксидантное действие на органы мышей с низкой оксидорезистентностью, главным образом, на легкие и мозг. Более слабый антиоксидантный

эффект наблюдался в высокооксидорезистентных гемолизате эритроцитов и плазме.

Наименьшая антиоксидантная активность исследованных соединений обнаружена в клетках печени и почек. Подобную неэффективность антиоксидантов в клетках этих органов можно объяснить их участием в метаболизме и экскреции ксенобиотиков. В печени происходит детоксикация гидрофобных веществ, а почки участвуют в их выведении.

Из изученных соединений наибольший антиоксидантный эффект продемонстрировало соединение 1 (ДАФС-25), поскольку при его применении происходило одновременное снижение концентрации продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов каталазы, СОД и ГПО в органах и крови. Высокой антиоксидантной активностью обладало соединение 2 (нитропроизводное ДАФС-25), которое значительно снижало реакции ПОЛ в мозге, легких, эритроцитах и плазме.

Выраженная антиоксидантная активность соединений 1 и 2 обусловлена, как предполагается, освобождением атома селена из соединений и включением его в активный центр главного антиоксидантного фермента ГПО. Освобождение атома селена из соединений 1 и 2 возможно благодаря разрыву связей C-Se в их молекулах. Этому способствуют карбонильные группы в составе исследованных соединений, которые обладают отрицательным индуктивным эффектом и способны оттягивать на себя электроны, приводя к разрыву связи C-Se и освобождению атома селена из молекулы. Нитрогруппа в составе препарата 2 также способна вызывать разрыв связи C-Se, т.к. она обладает отрицательным мезомерным эффектом и способна оттягивать на себя электронную плотность в сопряженной системе [10]. Таким образом, в разрыве связи C-Se соединения 2 вносят вклад как карбонильные группы, так и нитрогруппы, поэтому, как мы предполагаем, атом селена из этого соединения будет освобождаться быстрее, чем из соединения 1, что подтверждается более высокой активностью ГПО при действии соединения 2.

Список литературы

1. Бессонова Л.О., Верлан Н.В., Колесниченко Л.С. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 19–21.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Гмошинский И.В., Мазо В.К. Селен в питании: краткий обзор // *Medicina Altera*. – 1999. – № 4. – С. 18–22.
4. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // *Лаб. дело*. – 1983. – № 10. – С. 30–33.
5. Кирова Ю.И. Антиоксидантное и антитоксическое действие новых селеноорганических соединений: дис. ... канд. биол. наук – Ростов н/Д, 2004. – С. 151–158.
6. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. В 2-х томах. – Т.2. – С. 27–28.
7. Патент РФ № 93045743/15, 10.01.1996. Древо Б.И., Антипов В.А., Жуков О.И., Фоменко Л.А., Маркова Л.И., Древо Р.И., Родионова Т.Н., Ефремов В.И., Харченко В.Г. Средство для лечения и профилактики болезней, вызываемых недостаточностью селена в организме сельскохозяйственных животных и птиц // Патент России № 2051681. 1993. Бюл. № 1.
8. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // *Современные методы в биохимии* / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–64.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
10. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия: учебник для вузов / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. – М.: Дрофа, 2004. – 544 с.

References

1. Bessonova L.O., Verlan N.V., Kolesnichenko L.S. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal* – The Siberian medical magazine, 2008, no.6, pp. 19–21.

2. Glantz S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Primer of biostatistics]. Transfer from English Y.A. Danilov; under the editorship of N.E.Buzikashvili, D.V.Samoilov. Moscow, Practice, 1998. 459 p.

3. Gmoshinskiy I.V., Mazo V.K. *Medicina Altera*, 1999, no. 4, pp. 18–22.

4. Dubinina E.E., Salnikova L.A., Yefimova L.F. *Lab. delo* – Lab. business, 1983, no. 10, pp. 30–33.

5. Kirova Y.I. *Antioxidantnoe i antitoxicheskoe deystvie novich selenoorganicheskikh soedineniy* [Antioxidant and antitoxic action of new selenoorganic compounds]. Rostov-on-Don, 2004. pp. 151–158.

6. Karpischenko A.I. *Medicinskiye laboratornie tehnologii. Spravochnik* [Medical laboratory technologies. The directory]. St.-Petersburg, Intermedica, 1999. pp. 27–28.

7. The patent of the Russian Federation № 93045743/15, 10.01.1996. Drevko B.I., Antipov V.A., Zhukov O.I., Fomenko L.A., Markova L.I., Drevko R.I., Rodionova T.N., Efremov V.I., Kharchenko V.G. The Patent of Russia no. 2051681. 1993. Bulletin no.1.

8. Orechovich V.N. *Sovremennye metody v biochimii* [Modern methods in biochemistry]. Moscow, Medicine, 1977. pp. 63–64.

9. Orechovich V.N. *Sovremennye metody v biochimii* [Modern methods in biochemistry]. Moscow, Medicine, 1977. pp. 66–68.

10. Tyukavkina N.A. *Bioorganicheskaya chimiya* [Bioorganic chemistry]. Moscow, Drofa, 2004, 544 p.

Рецензенты:

Коннова С.А., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и биофизики ФГБУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов;

Горошинская И.А., д.б.н., профессор, руководитель биохимической лаборатории ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на Дону.

Работа поступила в редакцию 15.01.2013.