

Е.В. Супрун¹, Л.О. Громов², І.Ф. Беленічев³, О.М. Іщенко⁴, О.С. Супрун¹

Мітопротективний ефект рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 при експериментальному церебральному інсульті

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна,

² Інститут фармакології та токсикології АМН України, м. Київ, Україна,

³ Запорізький державний медичний університет, Україна,

⁴ ФДУП «Державний НДІ особливо чистих біопрепаратів», м. Санкт-Петербург, Російська Федерація

Ключові слова: ІЛ-1, РАІЛ-1, мітохондріальна пора, тиол-дисульфідна система, експериментальна церебральна ішемія.

На моделі фотоіндукованого тромбозу судин головного мозку у щурів досліджено мітопротективну активність рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (РАІЛ-1, 7,5 мг/кг) порівняно з Тіотриазоліном (50 мг/кг). На фоні застосування РАІЛ-1 відзначено вірогідну стабілізацію функціональної активності мітохондрій (за блокуванням відкриття мітохондріальних пор) та стану тиол-дисульфідної системи: нормалізація активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, підвищення рівнів відновлених форм глутатіону і тиолів на фоні зниження їх окислених форм. За мітопротекторною активністю РАІЛ-1 співвідносний з Тіотриазоліном і за рядом показників перевищує його.

Мітопротективний ефект рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 при експериментальному церебральному інсульті

Е.В. Супрун, Л.А. Громов, І.Ф. Беленічев, А.М. Іщенко, А.С. Супрун

На моделі експериментального фотоіндуцированого тромбозу сосудов головного мозга у крыс изучена митопротекторная активность рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1, 7,5 мг/кг) в сравнении с Тиотриазолином (50 мг/кг). На фоне применения РАИЛ-1 отмечена достоверная стабилизация функциональной активности митохондрий (по блокированию открытия митохондриальных пор) и состояния тиол-дисульфидной системы: нормализация активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, повышение уровней восстановленных форм глутатиона и тиолов на фоне снижения их окисленных форм. По митопротекторной активности на РАИЛ-1 сопоставим с Тиотриазолином и по ряду показателей превосходит его.

Ключевые слова: ИЛ-1, РАИЛ-1, митохондриальная пора, тиол-дисульфидная система, экспериментальная церебральная ишемия.

Патология. – 2012. – №3 (26). – С. 71–75

Mitoprotective effect of the receptor antagonist interleukin-1 in experimental cerebral stroke

E.V. Suprun, L.A. Gromov, I.F. Belenichev, A.M. Ishchenko, A.S. Suprun

Mitoprotective activity of the receptor antagonist of interleukin-1 (RAIL-1, 7,5 mg/kg) comparing to Thiotriazoline (50 mg/kg) was studied on the model of experimental photoinduced cerebral thrombosis in rats. Against a background of RAIL-1 administration significant stabilization of mitochondria functional activity was noted (by blocking of mitochondrial pore opening) as well as the state of thiol-disulfide system: normalization of activity of glutathionperoxidase and glutathionreductase, increase of levels of reduced forms of glutathione and thiols against a background of reduction of their oxidized forms. By mitochondrial activity RAIL-1 can be compared to Thiotriazoline and even exceeds it in some parameters.

Key words: IL-1, RAIL-1, mitochondrial pore, thiol-disulfide system, experimental cerebral ischemia.

Pathologia. 2012; №3 (26): 71–75

Цереброваскулярні захворювання в цілому та гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) зокрема є потенційно небезпечними станами з досить тяжким клінічним перебігом, високим ризиком виникнення ускладнень і супутніх патологій [3,20]. Це зумовлено високими показниками розповсюженості та летальності, значними змінами в стані хворих, що зумовлює тривалу непрацездатність та інвалідизацію осіб з ЦВХ, що можуть зберігатись протягом багатьох років чи всього життя [7,9,21]. Тому проблема лікування хворих з цереброваскулярними захворюваннями, зокрема церебральними інсультами, зберігає свою актуальність [7,11,13,14].

Важливе місце в патогенезі ГПМК посідають різноманітні ланки каскаду нейродеструкції, пов'язані між собою та детерміновані в часі. В осередку гіпоксії/ішемії активуються клітини ендотелію, лейкоцити, макрофаги, що продукують цитокіни, в першу чергу, інтерлейкіни (ІЛ) [4]. Розвивається «цитокіновий каскад» – гіперпродукція прозапальних і відносний дефіцит протизапальних цитокінів і ростових факторів [5,12]. В першу чергу підвищується продукція інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), що є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму, координує «цитокіновий каскад» – співвідношення про- та протизапальних медіаторів, що індукує та підтримує

запалення в осередку гіпоксії/ішемії, призводить до змін мікроциркуляції, гематоенцефалічного бар'єра та віддаленої загибелі нейронів [15]. Експресія ІЛ-1 викликає синтез рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (ІЛ-1га, РАІЛ-1), що інгібує дію ІЛ-1 шляхом конкурентного зв'язування його специфічних рецепторів мембранного типу І та перешкоджає взаємодії рецептора ІЛ-1 з акцесорним білком, що призводить до відсутності проведення сигналу всередину клітин [13,15]. Отже, важливою перспективною ланкою ефективного захисту тканини мозку в комплексній терапії цереброваскулярних захворювань є застосування нових церебропротективних цитокінових препаратів інтерлейкінового ряду [17,19].

Мета роботи

Враховуючи, що ступінь патофізіологічних постгіпоксичних змін певною мірою залежить від формування «цитокінового каскаду», мета роботи полягала у вивченні впливу рекомбінантного ІЛ-1га (РАІЛ-1) на динаміку постгіпоксичних змін у тканинах головного мозку щурів з експериментальним фокальним інсультом, зокрема функціональну активність мітохондрій і тіол-дисульфідної системи. Препаратом порівняння обрано Тіотриазолін – відомий цитопротектор метаболічної дії, який широко застосовується при лікуванні різних захворювань у кардіології, неврології та клініці внутрішніх хвороб.

Матеріали і методи дослідження

Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 отримано в Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів шляхом генної трансформації бактерій *E.coli*. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180–200 г. Клінічну картину фокального інсульту (ФІ) відтворювали на моделі двобічного фотоіндукованого тромбозу судин, при якому утворюється постійне за обсягом та локалізацією вогнище ішемії. Методика заснована на принципі фотохімічної стимуляції утворення тромбів у судинах мозку при взаємодії світлового

променя з флуоресцентним барвником, попередньо введеним в кровоносне русло [18]. Тварин розділено на 3 групи по 10 щурів. Перша група – удавано оперовані тварини (УО), друга – тварини з ФІ (контрольна група), третя – тварини з патологією, яким вводили РАІЛ-1 у дозі 7,5 мг/кг внутрішньом'язово відразу після виходу тварин з наркозу і надалі 1 раз на добу протягом 18 днів. Після закінчення гострого періоду ішемії (4 дні) і фази відновлення (18 днів) тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації. Для вивчення функціонального стану мітохондрій у гомогенаті мозку після ініціації циклоспорином-А визначали відкриття мітохондріальної пори (МП) спектрофотометрично [1]. Для вивчення активності тіол-дісульфідної системи визначали рівні відновлених та окислених тіолів і глутатіону, активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в гомогенаті головного мозку щурів з фокальною ішемією в ранньому та віддаленому постішемічних періодах. Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дитіобіс-7-нітробензойною кислотою [8]. Концентрацію глутатіону окисленого і відновленого визначали флюорометрично в реакції з о-фталеєвим ангідридом [6]. Активність ферментів тіол-дисульфідної системи – глутатіонпероксидази (ГПП) та глутатіонредуктази (ГР) – визначали спектрофотометрично [2]. Отримані дані проаналізовано варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Стьюдента (t). Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більш ніж 95% ($p < 0,05$), які відзначали як $p^{УО}$ (відносно групи умовно оперованих тварин), p^K (відносно контрольної групи), p^T (відносно групи Тіотриазоліну) або p^P (відносно групи РАІЛ-1).

Результати та їх обговорення

У контрольній групі (рис. 1) відзначено негативні зміни функціонального стану мітохондріальної мембрани та порушення Ca^{2+} -гомеостазу на 4 добу спостереження відкриття МП на фоні циклоспорино А заблоковано на

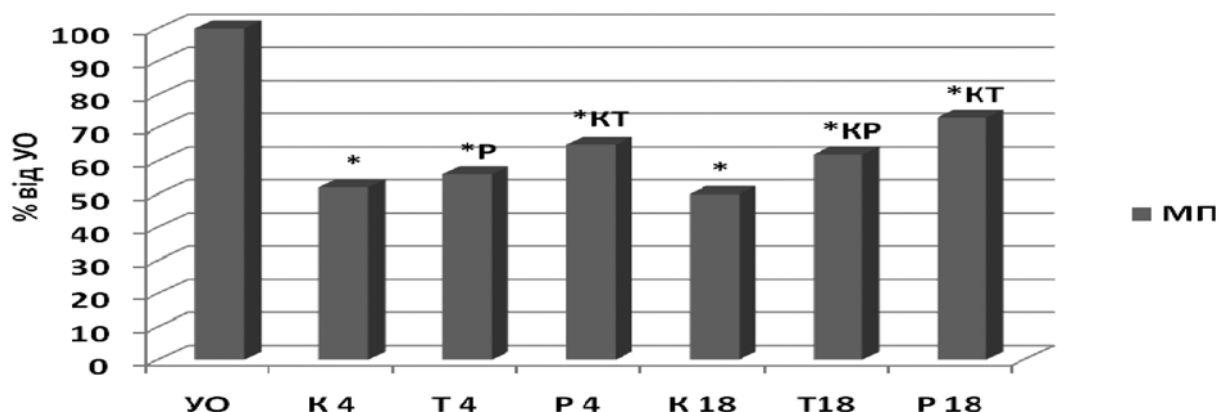


Рис. 1. Показник відкриття мітохондріальної пори (МП) в мозку щурів з ВМК (4 та 18 доба).

Примітки: УО – група умовно оперованих тварин; К 4 та К 18 – контрольна група на 4 та 18 добу дослідження; Т 4 та Т 18 – група Тіотриазоліну на 4 та 18 добу дослідження; Р 4 та Р 18 – група РАІЛ-1 на 4 та 18 добу дослідження. Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно удавано оперованих тварин позначено знаками «*», відносно тварин контрольної групи позначено знаком « K », відносно тварин групи Тіотриазоліну знаком « T », відносно тварин групи РАІЛ-1 позначено знаком « P ».

48% відносно умовно оперованих тварин ($p^{yo} < 0,001$), у подальшому на 18 добу цей показник був нижчим за контрольні на 51% ($p^{yo} < 0,001$).

Відомо, що мембранний потенціал у мембрані проявляється як електричне поле значної напруженості (~105 В/см), що впливає на макромолекули мембрани і надає їх зарядженим групам певну просторову орієнтацію, що забезпечує закритий стан активаційних воріт натрієвих каналів і відкритий стан їх інактиваційних воріт. При ішемічному ураженні тканини мозку внаслідок дефіциту кисню трансмембранний градієнт H^+ -іонів змінюється, що призводить до зниження мембранного потенціалу. Виникає деполяризація та дестабілізація внутрішньої мембрани мітохондрій, формується так звана неселективна РТ пора (permeability transition pore – РТР) [10,11].

До складу РТ пори входять білки внутрішньої мембрани, такі як ANT, та білки зовнішньої мембрани, такі як залежний від напруження аніонний канал (VDAC), що працює в місцях контактів зовнішньої та внутрішньої мембран та утворює канал, через який можуть проходити молекули розміром близько 1,5 кД. Відкриття такого каналу у внутрішній мембрані призводить до встановлення рівноваги іонів в матриксі та міжмембранному просторі мітохондрій, розповсюджує градієнт H^+ по внутрішній мембрані та розриває респіраторний ланцюг. Відкриття РТ пори призводить також до об'ємної дизрегуляції мітохондрій через гіперосмолярність матриксу, що викликає збільшення об'єму матриксу, розриви зовнішньої мембрани та зростаючу дестабілізацію мітохондрій та клітин мозку загалом [16].

В експерименті РАІЛ-1, введений шурам з ФІ, виявив значну мітопротекторну активність. Функціональну активність мітохондрій головного мозку щурів стабілізовано вже в гострому періоді після ішемічного ушкодження тканини мозку – показник блокування відкриття МП збільшився на 26% відносно контрольної групи ($p^k < 0,001$) та на 16% перевищив показники групи Тіотріазоліну ($p^t < 0,05$), у віддаленому періоді – на 43% перевищує рівень контрольної групи ($p^k < 0,001$) та на 18% перевищує показники групи Тіотріазоліну ($p^t < 0,05$).

Отже, в групі РАІЛ-1 стабільність мітохондріальних пор ефективно відновлюється, динамічно зростає з максимальним проявом у відновлювальному періоді. При цьому відновлюється фізіологічний іонний баланс, зникають прояви деполяризації, що запобігає дестабілізації внутрішньої мембрани мітохондрій, формування неспецифічного каналу – РТ пори, розриви зовнішньої мембрани та мітоптоз.

Відкриття пор відбувається за рахунок окислення або нітрозилування тиольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), тому особливу увагу звернули на стан тиол-дісульфідної системи. Більшість тиолів (глутатіон, цистеїн, метіонін) та пов'язані з ними ферментні системи прямо та опосередковано беруть участь у функціонуванні різних ланок захисту клітин. Внутрішньоклітинний пул глутатіону включає відновлену (GSH) та окислену (GSSG) форми, змішані дисульфіди та тіоефіри. GSH, глутатіонпероксидаза (ГПП), глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза (ГР) та NADPH утворюють глутатіонову антипероксидну систему, що ефективно захищає клітини головного мозку при розвитку оксидативного стресу.

В експерименті визначали рівні відновлених та окислених тиолів і глутатіону, активність ГПП і ГР у гомогенаті головного мозку щурів з ФІ у ранньому та віддаленому постішемічних періодах. У контрольних тварин з фокальним інсультом у ранньому постішемічному періоді відзначено зниження відносно контрольних показників рівня відновлених ($p^{yo} < 0,05$) та підвищення на 23% рівнів окислених форм глутатіону ($p^{yo} < 0,01$), що підтверджує формування порушення внутрішньоклітинного пулу глутатіону (рис. 2). Надалі цей дисбаланс посилювався, на 18 добу показники зниження відновлених і підвищення окислених форм глутатіону досягли 34–38% ($p^{yo} < 0,01$). Аналогічні зміни зареєстровано в сумарному пулі тиолів (рис. 3): у гомогенаті головного мозку на 4 добу реєстрували зниження відносно контрольних показників на 32% рівнів відновлених тиолів і підвищення на 28% окислених тиолів ($p^k < 0,001$).

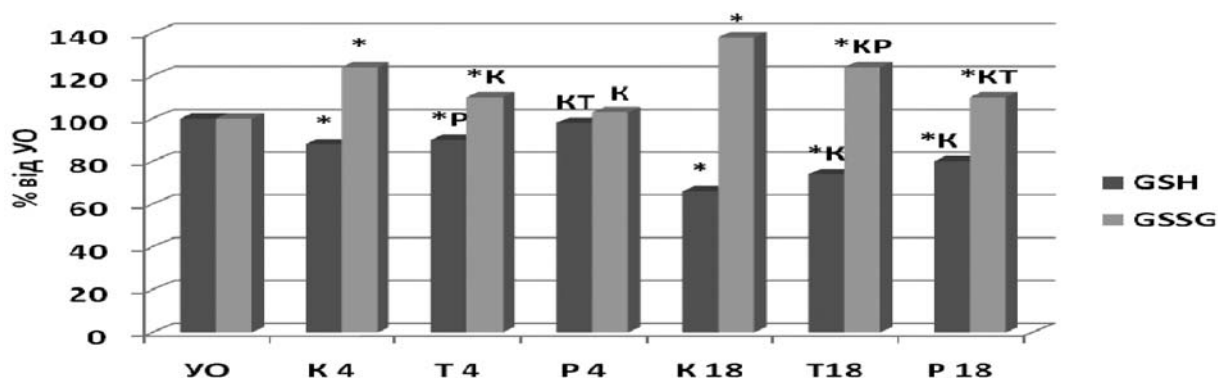


Рис. 2. Вміст відновлених (GSH) та окислених (GSSG) форм глутатіону в гомогенаті мозку щурів з ВМК (4 та 18 доба).

Примітки: УО – група умовно оперованих тварин; К 4 та К 18 – контрольна група на 4 та 18 добу досліджу; Т 4 та Т 18 – група Тіотріазоліну на 4 та 18 добу досліджу; Р 4 та Р 18 – група РАІЛ-1 на 4 та 18 добу досліджу. Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно удавано оперованих тварин позначено знаками «*», відносно тварин контрольної групи позначено знаком «^k», відносно тварин групи Тіотріазоліну знаком «^t», відносно тварин групи РАІЛ-1 позначено знаком «^p».

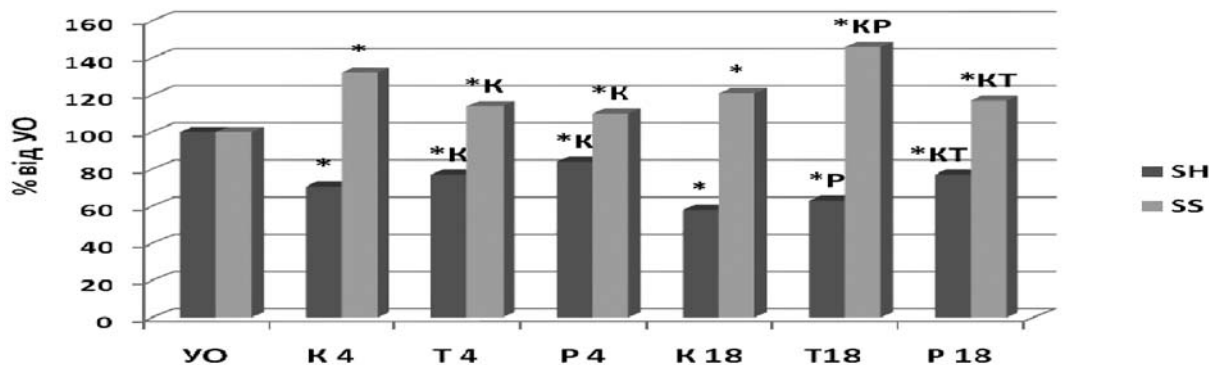


Рис. 3. Вміст відновлених (SH) та окислених (SS) тіолів у гомогенаті мозку щурів з ВМК (4 та 18 доба).

Примітки: УО – група умовно оперованих тварин; К 4 та К 18 – контрольна група на 4 та 18 добу досліді; Т 4 та Т 18 – група Тіотріазоліну на 4 та 18 добу досліді; Р 4 та Р 18 – група РАЛІ-1 на 4 та 18 добу досліді. Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно удавано оперованих тварин позначено знаками «*», відносно тварин контрольної групи позначено знаком «^К», відносно тварин групи Тіотріазоліну знаком «^Т», відносно тварин групи РАЛІ-1 позначено знаком «^Р».

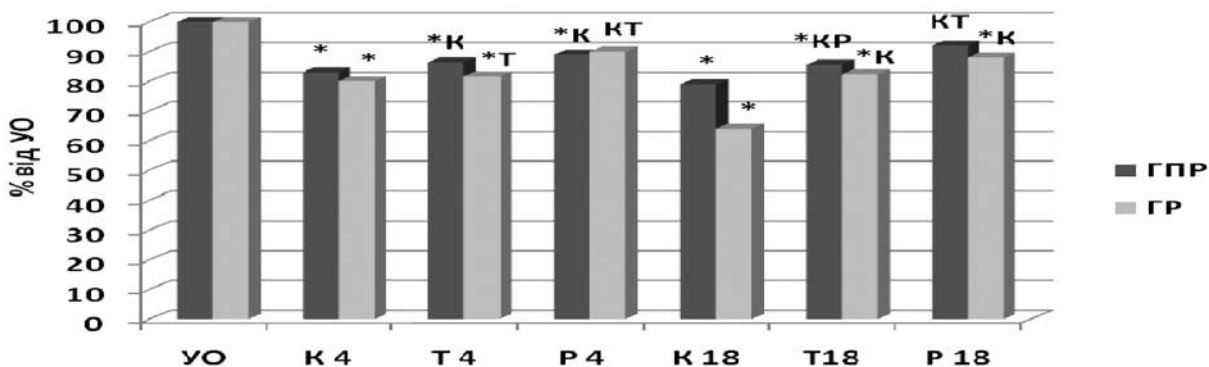


Рис. 4. Вміст глутатіонпероксидази (ГПП) та глутатіонредуктази (ГР) в гомогенаті мозку щурів з ВМК (4 та 18 доба).

Примітки: УО – група умовно оперованих тварин; К 4 та К 18 – контрольна група на 4 та 18 добу досліді; Т 4 та Т 18 – група Тіотріазоліну на 4 та 18 добу досліді; Р 4 та Р 18 – група РАЛІ-1 на 4 та 18 добу досліді. Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно удавано оперованих тварин позначено знаками «*», відносно тварин контрольної групи позначено знаком «^К», відносно тварин групи Тіотріазоліну знаком «^Т», відносно тварин групи РАЛІ-1 позначено знаком «^Р».

Глутатіонпероксидаза як один з важливих компонентів антипероксидної ферментної системи клітин запобігає накопиченню гідропероксидів та ефективно її відновлює, запобігає розвитку неферментних реакцій і накопиченню вторинних метаболітів. У гомогенаті мозку контрольних тварин розвиток ФІ супроводжувався стабільним зниженням активності ГПП (рис. 4) на 18–21% ($p^{УО} < 0,01$) протягом всього терміну дослідження.

Подібні зміни відзначено відносно активності глутатіонредуктази, що разом з ГПП має найбільше значення для підтримання в організмі певного рівня активного глутатіону шляхом відновлення його дисульфідної форми. В гомогенаті тканини мозку щурів контрольної групи розвиток ФІ супроводжувався зниженням активності ГР (рис. 4) у гострому періоді на 21% ($p^{УО} < 0,05$) з подальшим прогресуванням до 36% на 18 добу ($p^{УО} < 0,01$).

РАЛІ-1, введений тваринам з ФІ, інгібує утворення окислених форм глутатіону протягом всього терміну дослідження на 18–17% ($p^K < 0,05$). Рівень відновлених форм глутатіону на 18 добу після ФІ відновлюється практично до рівня групи УО ($p^K < 0,01$), що перевищує ефект Тіотріазоліну ($p^T < 0,05$). Також під дією РАЛІ-1 відзначено підвищення концентрації відновлених тіолів

на фоні зниження їх окислених форм ($p^K < 0,01$). У групі РАЛІ-1 відновлюється стан ферментів тіол-дисульфідної системи: підвищується активність глутатіонпероксидази практично до рівня групи УО в гострому періоді після ФІ ($p^K < 0,01$) та активність глутатіонредуктази на 32% відносно контрольних тварин у віддаленому постішемичному періоді ($p^K < 0,01$).

Висновки

Результати дослідження підтверджують, що на моделі фокального інсульту у щурів постішемичне ушкодження тканини мозку супроводжувалось формуванням дисфункції мітохондрій і тіол-дисульфідної системи: підвищення вмісту окислених форм тіолів, глутатіону на фоні зниження рівнів їх відновлених форм і активності ГП і ГПП. Застосування РАЛІ-1 в дозі 7,5 мг/кг вірогідно стабілізує функціональну активність мітохондрій головного мозку щурів з ФІ, що підтверджується блокуванням відкриття мітохондріальних пор і нормалізує стан ферментів тіол-дисульфідної системи (ГПП, ГР). На моделі фокального інсульту у щурів мітопротекторна дія РАЛІ-1 щодо стабілізації функціонального стану мітохондрій і тіол-дисульфідної системи виразніша у відновлюваль-

ному періоді після ішемії, подібна до дії Тіотриазоліну та перевищує її. Отже, РАІЛ-1 проявляє значний мітопротективний ефект при постгіпоксичних ушкодженнях, що дозволяє розглядати його як перспективний засіб у комплексній терапії постішемічних станів, зокрема для ефективного захисту тканини мозку при церебральних інсультах.

Список літератури

1. *Акопова Л.В.* Снижение чувствительности митохондрий к Ca^{2+} -зависимому открытию поры в условиях длительной инкубации / Л.В. Акопова, В.Ф. Сагач // Укр. биохим. журнал. – 2004. – Т. 76, №35. – С. 61–65.
2. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа / В.С. Асатиани. – М.: Наука, 1969. – 739 с.
3. *Беридзе М.З.* Динамика азотзависимого оксидатного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М.З. Беридзе, М.К. Мегрешвили, Р.Р. Шакаришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). – 2005. – №13. – С. 58–62.
4. *Жданов Г.Н.* Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, №1. – С. 27–30.
5. *Кетлинский С.А.* Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
6. *Кулинский В.И.* Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, В.В. Шпрах [и др.]. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63–65.
7. *Манухина Е.Б.* Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е.Б. Манухина, Х.Ф. Дауни, Р.Т. Маллет [и др.] // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 27–33.
8. *Прохорова М.И.* Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен) / Прохорова М.И. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1986. – 368с.
9. *Путилина М.В.* Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М.В. Путилина // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, №2. – С. 28–39.
10. Рациональная нейропротекция / [Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др.] – Донецк: Изд. Дом Заславский, 2009. – 261 с.
11. *Сазонтова Т.Г.* Фактор транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т.Г. Сазонтова, А.Г. Жукова, Н.А. Анчишкина [и др.] // Вестник РАМН. – 2007. – №2. – С. 17–25.
12. *Симбирцев А.С.* Цитокины: Классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16–22.
13. *Скворцова В.И.* Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В.И. Скворцова // Инсульт. – 2003. – №9. – С. 20–22.
14. *Bacigaluppi M.* New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D.M. Hermann // Scientific World J. – 2008. – Vol. 13 (8). – P. 698–712.
15. *Blum A.* Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135. – P. 181–186.
16. *Dhar-Mascareno M.* Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J.M. Sacramo // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38, №10. – P.1548–1554.
17. *Dietrich W.D.* Cerebral endothelial microvilli: Formation following global cerebral ischemia / W.D. Dietrich, R. Busto, M.D. Ginsburg // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1984. – Vol. 43. – P. 72–83.
18. *Donnan G.A.* A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture / G.A. Donnan // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 242–251.
19. *Green A.R.* Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly / A.R. Green // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153. – P. 325–338.
20. *Olesen J.* Consensus document on European brain research / J. Olesen, M.G. Baker, T. Freund [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2006. – Vol. 77. – P.1–49.
21. *Rosamond W.* Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 25–146.

Відомості про авторів:

Супрун Е.В., д. мед. н., професор каф. загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Громов Л.О., д. мед. н., професор, зав. відділу нейрофармакології ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України».

Беленичев І.Ф., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури ЗДМУ.

Іщенко О.М., к. біол. н., зав. лабораторією біохімії білка ДНЦ ДержНДІ ОЧБП.

Супрун О.С., лаборант каф. загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.

Надійшла в редакцію 28.09.2012 р.