

Романенко Роман Геннадьевич, ассистент; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Тарабрина Анна Геннадьевна, аспирант; тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии;  
тел.: (8652)352684; e-mail: ev.cliph@rambler.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 577.1:616.12-008.9

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13022>

ISSN – 2073-8137

## ВЛИЯНИЕ КАРНИТИНА ХЛОРИДА НА МИТОХОНДРИИ СЕРДЦА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

В. И. Звягина<sup>1</sup>, Э. С. Бельских<sup>1</sup>, О. М. Урясьев<sup>1</sup>, Д. В. Медведев<sup>1</sup>,  
В. А. Киселева<sup>2</sup>, Л. В. Твердова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет  
им. академика И. П. Павлова, Россия

<sup>2</sup> Государственный гуманитарно-технологический университет,  
Орехово-Зуево, Россия

## INFLUENCE OF CARNITINE CHLORIDE ON MITOCHONDRIA OF THE HEART OF RATS DURING THE MODELING OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Zvyagina V. I.<sup>1</sup>, Belskikh E. S.<sup>1</sup>, Uryasev O. M.<sup>1</sup>, Medvedev D. V.<sup>1</sup>,  
Kiseleva V. A.<sup>2</sup>, Tverdova L. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Russia

<sup>2</sup> State University of Humanities and Technology, Orekhovo-Zuevo, Russia

Целью исследования было изучение влияния карнитина хлорида на функциональное состояние митохондрий сердца в условиях экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс. Моделирование проводилось путем внутривентрикулярного введения суспензии метионина в дозе 3 г/кг в сутки и добавления метионина в питьевую воду в течение 21 дня. Выделялись митохондрии кардиомиоцитов, в которых исследовалась активность лактатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы, концентрация лактата и карнитина, степень окислительной модификации белков. Установлено, что гипергомоцистеинемия создает предпосылки для развития митохондриальной дисфункции в виде резкого снижения концентрации карнитина, накопления лактата и повышения потребности митохондрий в антиоксидантной защите вследствие развития окислительного стресса. Назначение карнитина хлорида на фоне моделирования гипергомоцистеинемии снижает выраженность гипергомоцистеинемии, а также способствует уменьшению проявлений митохондриальной дисфункции миокардиоцитов.

*Ключевые слова:* гомоцистеин, митохондриальная дисфункция, карнитин, окислительный стресс, кардиомиоциты

The aim of the study was to investigate the effects of carnitine chloride on the functional state of rat heart mitochondria on the background of experimental hyperhomocysteinemia in rats. Modeling of hyperhomocysteinemia was carried out by intragastric injection of methionine containing suspension at the dose of 3 g/kg per day with adding methionine to the drinking water for 21 days. The mitochondria of cardiomyocytes were isolated where the activity of lactate dehydrogenase and superoxide dismutase, the concentration of lactate, carnitine and carbonyl derivatives of proteins were measured. It was discovered that the modeling of hyperhomocysteinemia in rats creates prerequisites for the development of mitochondrial dysfunction in the form of a sharp decrease in carnitine concentration, accumulation of lactate and increasing in the mitochondria requirement for antioxidant protection due to oxidative stress development. The carnitine chloride on the background of modeling of hyperhomocysteinemia reduces the severity of hyperhomocysteinemia, and also helps to decrease the manifestations of mitochondrial myocardiocyte dysfunction.

*Keywords:* homocysteine, mitochondrial dysfunction, carnitine, oxidative stress, cardiomyocytes

**В** последние годы появились многочисленные данные, указывающие на то, что высокие концентрации гомоцистеина (ГЦ) могут являться независимым фактором риска сердечно-

сосудистых заболеваний [15]. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, усиление

тромбогенеза и коагуляции [14]. В присутствии кислорода и ионов металлов переменной валентности ГЦ за счет наличия сульфгидрильной группы способен к аутоокислению с образованием активных форм кислорода (АФК), что в условиях повышения его концентрации приводит к развитию окислительного стресса (ОС) с сопутствующим повреждением клеточных структур [1, 2, 13]. Развитие ОС в кардиомиоцитах неразрывно связано с развитием митохондриальной дисфункции, сопровождающейся снижением интенсивности процессов клеточного дыхания, ассоциированных с  $\beta$ -окислением жирных кислот, и уменьшением образования АТФ, а также инициацией проапоптотических процессов [1, 13]. В исследованиях установлено, что применение L-карнитина и его эфиров способствует увеличению антиоксидантного потенциала клетки как за счет непосредственной нейтрализации АФК, так и за счет влияния на уровень транскрипционного фактора Nrf2, регулирующего экспрессию генов антиоксидантных ферментов [8, 10, 17]. Таким образом, способность L-карнитина стимулировать антиоксидантную защиту клетки обуславливает интерес к изучению его цитопротекторного потенциала при заболеваниях, сопровождающихся повышенным уровнем гомоцистеина [11].

В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение влияния карнитина хлорида на функциональное состояние митохондрий сердца в условиях экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 24 крысах-самцах линии Вистар массой 230–270 г в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Крысы содержали в стандартных условиях вивария, в качестве пищи они получали корм «Чара» («Ассортимент-Агро», РФ), содержащий 0,7 % метионина-цистина в пересчете на сухое вещество, все витамины группы В, в том числе В6 – 28 мг/кг, В9 – 64 мг/кг, В12 – 0,13 мг/кг.

Крысы были разделены на 3 группы, каждая из которых включала по 8 животных. В 1-й группе моделировали тяжелую гипергомоцистеинемия (уровень ГЦ > 100 мкмоль/л). Для этого применяли метод, предложенный С. Г. Емельяновым, в модификации: ежедневно в течение 21 дня внутривенно вводили 25 %-ную суспензию метионина (L-метионин, производство «Sigma», США) в дозе 1,5 г/кг дважды в день с добавлением 1 % метионина в питьевую воду. Вторая группа служила контрольной, этим животным вводили суспензионную основу, не содержащую метионин (состав по массе: 25 % твина-80, 1 % крахмала, 74 % воды) [4]. Третья группа животных на фоне введения метионина по обозначенной выше схеме получала карнитина хлорид (производство ФГУ «РКНПК» Минздрава

России) в дозе 300 мг/кг внутривенно в течение 21 дня. Выбор доз осуществлялся на основе литературных данных.

Умерщвление животных осуществлялось под эфирным наркозом путём вскрытия брюшной полости и диссекции брюшной аорты. При этом отбирались кровь и сердце. Среда выделения для сердца имела следующий состав: 0,25 М сахарозы, 0,001 М ЭДТА и 0,02 М трис-буфер, pH 7,4. От сердца отделяли левый желудочек, который затем гомогенизировали на гомогенизаторе «Potter S». Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования при 11000 g. Осадок, содержащий митохондрии, ресуспендировали в среде выделения без ЭДТА и далее использовали для определения активности митохондриальных ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Mn-зависимой супероксиддисмутазы (СОД), а также для измерения концентрации лактата, карнитина и оценки окислительной модификации белков (ОМБ). Содержание белка в пробах определяли по методу Лоури с помощью набора реагентов (НПЦ «Эко-сервис», РФ), уровень лактата и активность ЛДГ измеряли с помощью стандартизованных диагностикумов (DiaSyS Diagnostic Systems, ФРГ). Активность СОД исследовали при помощи метода В. А. Костюка [3]. Концентрацию карнитина в митохондриях сердца крыс определяли по методу L. Wan и R. W. Hubbard (1998), основанному на образовании свободного КоASH, реагирующего неэнзиматически с 5,5-дитиобис-2-нитробензоатом (DTNB) с образованием окрашенного 5-тио-2-нитробензоата, интенсивность окраски которого измеряли спектрофотометрически при  $\lambda=410$  нм [16]. Окислительную модификацию белков (ОМБ) оценивали по методу R. L. Levine в модификации Е. Е. Дубининой (2006), основанному на реакции взаимодействия карбонильных групп и аминогрупп окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, обладающих специфическим спектром поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра [1]. Затем проводили расчет доли ранних и поздних маркеров окислительной деструкции белков [6]. В сыворотке крови измеряли концентрацию гомоцистеина набором для иммуноферментного анализа производства «Axis Shield». Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ MS Excel и StatSoft Statistica 8.0. Соответствие выборок нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Распределение отличалось от нормального, в связи с чем для выявления различий между независимыми группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, а для попарного сравнения – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Уровень отличий рассматривался как статистически значимый при вероятности нулевой гипотезы об отсутствии различий ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Из полученных результатов (табл.) следовало, что моделирование тяжелой формы гипергомоцистеинемии сопровождалось резким увеличением концентрации гомоцистеина сыворотки крови, а также выраженными статистически значимыми изменениями ряда показателей митохондрий сердца крыс: снижением содержания общего, свободного и связанного карнитина, повышением концентрации лактата, увеличением активности ЛДГ и СОД.

Таблица  
Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови  
и исследуемые показатели митохондрий  
сердца крыс

Показатель	Митохондрии миокарда крыс		
	Контроль (1 гр.)	Гипергомоцистеинемия (2 гр.)	Гипергомоцистеинемия на фоне карнитина хлорида (3 гр.)
Концентрация белка митохондриальной фракции, мг/мл	7,4 [6,4; 8,8]	8,3 [6,5; 10,3]	6,0 [5,1; 7,0]
Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови, мкмоль/л	5,8 [5,6; 5,8]	291,65 [277,4; 334,4]*	72,0 [57,0; 94,0]**
Концентрация лактата, мкмоль/мг белка	15,0 [8; 21]	77,0 [70,0; 90,0]*	37,0 [36,0; 39,0]**
Активность ЛДГ (Ед/г белка)	221,2 [187,9; 261,5]	379,45 [318,1; 410,4]*	238,0 [167,0; 300,0]**
Активность СОД (оптическая плотность, у.е/мг белка)	0,4 [0,24; 0,42]	1,44 [0,65; 4,47]*	2,55 [2,0; 3,3]**
Карнитин общий, мкмоль/мг белка ткани	0,23 [0,22; 0,26]	0,0261 [0,024; 0,03]*	0,06 [0,055; 0,075]**
Карнитин свободный, мкмоль/мг белка ткани	0,12 [0,11; 0,13]	0,0121 [0,01; 0,014]*	0,032 [0,027; 0,035]**
Карнитин связанный, мкмоль/мг белка ткани	0,13 [0,10; 0,16]	0,0124 [0,009; 0,015]*	0,03 [0,026; 0,036]**
ОМБ, единиц оптической плотности/мг белка	0,87 [0,50; 1,29]	3,58 [3,17; 3,55]*	3,61 [3,15; 3,78]
S АДНФГ, %	75,8	74,6	79,5
S КДНФГ, %	24,15	25,4	20,5

Примечание: результаты представлены в форме: Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]; ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СОД – супероксиддисмутаза, ОМБ – карбонилированные производные белков в митохондриях клеток сердца крыс, у.е/г белка, S – площадь под кривой спектра абсорбции света продуктами окислительной модификации белков, в том числе: S АДНФГ – обусловленная поглощением альдегиддинитрофенилгидразонов, S КДНФГ – обусловленная поглощением альдегиддинитрофенилгидразонов;

\* p<0,05 группы 2 относительно группы 1;

\*\* p<0,05 группы 3 относительно группы 2.

Значительное уменьшение уровня общего карнитина, вероятно, связано с ингибированием S-аденозилметионинзависимых метилтрансфераз по механизму отрицательной обратной связи. При увеличении концентрации S-аденозилгомоцистеина в условиях гипергомоцистеинемии замедляются процессы метилирования при синтезе эндогенного карнитина [18]. Результатом этого, вероятно, становилось снижение скорости митохондриального β-окисления жирных кислот [11]. Это предположение нашло отражение в увеличении содержания лактата и повышении активности ЛДГ, что могло свидетельствовать об усилении процессов гликолиза в кардиомиоцитах. Прирост активности митохондриальной ЛДГ в этих условиях определял адаптивную способность митохондрий кардиомиоцитов к поддержанию адекватного уровня окислительных процессов в митохондриях [5].

Возрастание активности СОД в совокупности с увеличением содержания продуктов ОМБ, преимущественно за счет альдегиддинитрофенилгидразонов – ранних маркеров окислительного повреждения белков, указывает на значительное усиление процессов образования АФК и развитие ОС в митохондриях клеток сердца крыс.

Таким образом, в условиях экспериментальной модели гипергомоцистеинемии формировались предпосылки для развития митохондриальной дисфункции миокардиоцитов в виде резкого снижения концентрации карнитина, накопления лактата и возросшей потребности митохондрий в антиоксидантной защите вследствие развития ОС.

При назначении карнитина хлорида на фоне моделирования гипергомоцистеинемии уровень общего, свободного и связанного карнитина был выше относительно группы, получавшей только метионин, но не достигал уровня показателей контрольной группы. Наблюдался также менее выраженный подъем активности ЛДГ и концентрации лактата, активность СОД, наоборот, возростала на фоне карнитина хлорида, степень выраженности ОМБ статистически значимо не изменялась.

Важно отметить, что введение карнитина хлорида на фоне моделирования гипергомоцистеинемии уменьшало концентрацию ГЦ сыворотки крови, что демонстрировало его потенциал в снижении повышенного уровня ГЦ сыворотки крови. Однако механизм этого явления остается неясным. Можно предположить, что в условиях повышенного содержания ГЦ происходит уменьшение образования S-аденозилметионина, нарушается включение метионина в метаболический цикл, связанный с метилированием. Избыток же метионина, поступающий с пищей в течение 21 дня, приводит к индукции трансаминаз с последующим образованием α-кетокислоты 4-метилтио-2-оксобутирата, которая в митохондриях служит субстратом дегидрогеназного комплекса разветвленных α-кетокислот [9]. Образующийся в результате окислительного декарбоксилирования α-кетокислоты 3-метилтиопропионил-SКоА под действием карнитинацилтрансферазы-II способен превращаться в эфир карнитина с высвобождением HS-КоА. В дальнейшем 3-метилтиопропионилкарнитин, как и эфиры карнитина с другими короткоцепочечными ацилами, будучи способным к диффузии через клеточные мембраны, может элиминироваться почками [12], что в итоге способствует уменьшению выраженности гипергомоцистеинемии и согласуется с детоксикационным эффектом карнитина [7]. Так как содержание общего карнитина в митохондриях миокарда было статистически значимо выше, то, по-видимому, наблюдалась меньшая интенсивность процессов гликолиза, что в свою очередь сопровождалось снижением концентрации лактата и активности ЛДГ. Наблюдавшаяся при назначении карнитина хлорида более высокая активность СОД, вероятно, могла быть обусловлена антиоксидантными эффектами карнитина и увеличением содержания фактора Nrf2, ответственного за усиление синтеза антиоксидантных ферментов клетки [17].

**Заключение.** Таким образом, экспериментально установлено, что моделирование гипергомоцистеинемии создает предпосылки для развития митохондриальной дисфункции. Назначение карнитина хлорида снижает выраженность моделируемой тяжелой формы гипергомоцистеинемии, а также способствует уменьшению проявлений митохондриальной дисфункции миокардиоцитов.

### Литература

1. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. – СПб.: Издательство Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
2. Ильичева, А. С. Характеристика продуктов окислительного повреждения белков миокарда на фоне гипергомоцистеинемии / А. С. Ильичева, М. А. Фомина, Д. В. Медведев // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – № 4. – С. 37–43.
3. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
4. Медведев, Д. В. Способ моделирования тяжелой формы гипергомоцистеинемии у крыс / Д. В. Медведев, В. И. Звягина, М. А. Фомина // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2014. – № 4. – С. 42–46.
5. Мещерякова, О. В. Митохондриальный лактат-окисляющий комплекс и его значение для поддержания энергетического гомеостаза клеток / О. В. Мещерякова, М. В. Чурова, Н. Н. Немова // Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов: сборник научных статей. – Петрозаводск, 2010. – Т. 1. – С. 163–171.
6. Фомина, М. А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации / М. А. Фомина, Ю. В. Абаленихина. – Рязань: РИО РязГМУ, 2014. – 60 с.
7. Agarwal, A. Carnitines and male infertility / A. Agarwal, S. M. Tamer // *Reprod. BioMed. Online.* – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 376–384.
8. Gülçin, I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine / I. Gülçin // *Life Sciences.* – 2006. – Vol. 78, № 8. – P. 803–811. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.103
9. Jones, S. M. Oxidative decarboxylation of 4-methylthio-2-oxobutyrate by branched-chain 2-oxo acid de-

### References

1. Dubinina E. E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). *Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty*. SPb.: «Medicinskaja pressa», 2006.
2. Il'icheva A. S., Fomina M. A., Medvedev D. V. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. – Young Science (*Eruditio Juvenium*). 2014;4:37–43.
3. Kostjuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. *Voprosy medicinskoj khimii. – Question of medical chemistry.* 1990;36(2):88–91.
4. Medvedev D. V., Zvjagina V. I., Fomina M. A. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I. P. Pavlova. – I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2014;22(4):42–46. doi: 10.17816/PAVLOVJ224
5. Meshherjakova O. V., Churova M. V., Nemova N. N. *Sovremennye problemy fiziologii i biokhimmii vodnyh organizmov: sbornik nauchnyh statej.* Petrozavodsk, 2010;1:163–171.
6. Fomina M. A., Abalenihiina J. V. *Sposob kompleksnoj ocenki soderzhanija produktov oksislitel'noj modifikacii belkov v tkanjah i biologicheskix zhidkostjeh: metodicheskie rekomendacii.* Ryazan: RIO RjazGMU, 2014.
7. Agarwal A., Tamer S. M. *Reprod. BioMed. Online.* 2004;8(4):376–384.

### Сведения об авторах:

Звягина Валентина Ивановна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: 89105632150; e-mail: vizvyagina@yandex.ru

Бельских Эдуард Сергеевич, аспирант; тел.: 89209796846; e-mail: ed.bels@yandex.ru

Урясев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии; тел.: 89209536981; e-mail: uryasev08@yandex.ru

Медведев Дмитрий Валериевич, ассистент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: 89105668966; e-mail: meddm@mail.ru

Киселева Валентина Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин; тел.: 89168049254; e-mail: kiselevam1v2@mail.ru

Твердова Людмила Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии; тел.: 89537322650; e-mail: tvrdoval@yandex.ru

- hydrogenase complex / S. M. Jones, S. J. Yeaman // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 242, № 3. – P. 935.
10. Kolodziejczyk, J. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations / J. Kolodziejczyk, J. Saluk-Juszczak, B. Wachowicz // *Nutrition.* – 2011. – Vol. 27, № 6. – P. 693–699. doi:10.1016/j.nut.2010.06.009
11. Marcovina, S. M. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine / S. M. Marcovina, C. Sirtori, A. Peracino // *J. Lab. Clin. Med.* – 2013. – Vol. 161, № 2. – P. 73–84. doi: 10.1016/j.trsl.2012.10.006
12. Methionine Metabolism by Rat Muscle and Other Tissues – Occurrence of a New Carnitine Intermediate / P. W. Scislawski, B. M. Hokland, W. I. Davis-van Thienen [et al.] // *Biochemical J.* – 1987. – Vol. 247, № 1. – P. 35–40.
13. Ryan, J. M. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species / J. M. Ryan // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 381–398. doi: 10.1016/j.redox.2015.02.001
14. Steed, M. M. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomo-cysteinemia / M. M. Steed, S. C. Tyag // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 1927–1943. doi: 10.1089/ars.2010.3721
15. Wald, D. S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis / D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris // *BMJ.* – 2002. – Vol. 325, № 7374. – P. 1202–1206.
16. Wan, L. Determination of free and total carnitine with a random-access chemistry analyser / L. Wan, R. W. Hubbard // *Clin. Chemistry.* – 1998. – Vol. 44, № 4. – P. 810–816.
17. Yang, S. P. Acetyl-L-carnitine prevents homocysteine-induced suppression of Nrf2/Keap1 mediated antioxidant in human lens epithelial cells / S. P. Yang, X. Z. Yang, G. P. Cao // *Molec. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 1145–1150. doi: 10.3892/mmr.2015.3490
18. Zhou, S. Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis / S. Zhou, Z. Zhang, G. Xu // *Lipids Health Dis.* – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 134. doi: 10.1186/1476-511X-13-134

8. Gülçin I. *Life Sciences.* 2006;78(8):803–811. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.103
9. Jones S. M., Yeaman S. J. *Biochem J.* 1987;242(3):935.
10. Kolodziejczyk J., Saluk-Juszczak J., Wachowicz B. *Nutrition.* 2011;27(6):693–699. doi:10.1016/j.nut.2010.06.009
11. Marcovina S. M., Sirtori C., Peracino A. *J. Lab. Clin. Med.* 2013;161(2):73–84. doi: 10.1016/j.trsl.2012.10.006
12. Scislawski P. W., Hokland B. M., Davis-van Thienen W. I., Bremer J., Davis E. J. *Biochemical Journal.* 1987;247(1):35–40.
13. Ryan J. M. *Redox Biol.* 2015;4:381–398. doi: 10.1016/j.redox.2015.02.001
14. Steed M. M., Tyag S. C. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):1927–1943. doi: 10.1089/ars.2010.3721
15. Wald D. S., Law M., Morris J. K. *BMJ.* 2002;325(7374):1202–1206.
16. Wan L., Hubbard R. W. *Clin. Chemistry.* 1998;44(4):810–816.
17. Yang S. P., Yang X. Z., Cao G. P. *Mol. Med. Rep.* 2015;12(1):1145–1150. doi: 10.3892/mmr.2015.3490
18. Zhou S., Zhang Z., Xu G. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):134. doi: 10.1186/1476-511X-13-134