

... БІОХІМІЯ ... BIOCHEMISTRY ...

УДК: [577.125.8+576.385]:57.044:(546.732+546.492)

Влияние хлоридов кобальта и ртути на показатели пероксидного окисления липидов в сыворотке крови и резистентность эритроцитов самок крыс

Г.В.Ганусова, Т.В.Баранник

*Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина (Харьков, Украина)
gganusova@karazin.ua; tbarannik@karazin.ua*

Хлорид кобальта и хлорид ртути вызывали накопление ТБК-реагирующих продуктов и гем-содержащих соединений в сыворотке крови самок крыс через 2 ч после введения *in vivo*. Повышение содержания продуктов пероксидного окисления липидов во фракциях нейтральных и фосфолипидов сыворотки крови при действии ионов кобальта отмечено только в ранние сроки, а при действии ионов ртути – преимущественно через 24 ч после воздействия. CoCl_2 вызывал снижение пероксидной резистентности эритроцитов как через 2 ч, так и через 24 ч после воздействия. Через 24 ч после введения HgCl_2 наблюдалось повышение содержания ТБК-реагирующих продуктов и снижение содержания белка в сыворотке крови. Данные изменения в сыворотке при действии HgCl_2 сопровождались повышением пероксидной резистентности эритроцитов.

Ключевые слова: гемоліз, сыворотка крови, эритроциты, пероксидное окисление липидов, хлорид кобальта, хлорид ртути.

Вплив хлоридів кобальту і ртуті на показники пероксидного окислення ліпідів у сироватці крові та резистентність еритроцитів самиць щурів

Г.В.Ганусова, Т.В.Баранник

Хлорид кобальту і хлорид ртуті викликали накопичення ТБК-реагуючих продуктів і гемовмісних сполук у сироватці крові самиць щурів через 2 години після введення *in vivo*. Підвищення вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів у фракціях нейтральних і фосфоліпідів сироватки крові при дії іонів кобальту відмічено тільки у ранні терміни, а при дії іонів ртуті – через 24 години після введення. CoCl_2 викликав зниження пероксидної резистентності еритроцитів як через 2 години, так й через 24 години після введення. Через 24 години після введення HgCl_2 спостерігалось підвищення вмісту ТБК-реагуючих продуктів і зниження вмісту білку у сироватці крові. Ці зміни у сироватці при дії HgCl_2 супроводжувались підвищенням пероксидної резистентності еритроцитів.

Ключеві слова: гемоліз, сироватка крові, еритроцити, пероксидне окислення ліпідів, хлорид кобальту, хлорид ртуті.

Cobalt and mercury chlorides action on lipid peroxidation indexes in blood serum and the resistance of the erythrocytes of rat females

G.V.Ganusova, T.V.Barannik

Cobalt chloride and mercury chloride caused the accumulation of TBARS and heme-containing compounds in blood serum of rat females 2 hours after injection *in vivo*. The increase of lipid peroxidation products in neutral and phospholipid fractions of blood serum at cobalt ions action was revealed only at first hours and at mercury ions action – predominantly 24 hours after action. CoCl_2 caused the increase of peroxide resistance of erythrocytes both at 2 and 24 hours after treatment. 24 hours after injection of HgCl_2 the increase of TBARS content and the decrease of protein concentration in blood serum were observed. These alterations in serum at HgCl_2 action were accompanied by the increase of peroxide resistance of erythrocytes.

Key words: hemolysis, blood serum, erythrocytes, lipid peroxidation, cobalt chloride, mercury chloride.

Введение

В настоящее время установлено, что ионы металлов с переменной валентностью способны активно участвовать в свободнорадикальных процессах, в то время как ионы тяжелых металлов вызывают, прежде всего, окисление сульфгидрильных групп глутатиона и белков, и как следствие – развитие оксидативного стресса (Jomova, Valko, 2011; Ercal et al., 2001). При поступлении в организм млекопитающих ионы металлов в высоких дозах способны вызвать лизис эритроцитов и накопление гем-содержащих продуктов в плазме крови, что усиливает развитие окислительных повреждений за счет прооксидантного действия гема и ионов железа (Woollard et al., 2009).

В связи с вышесказанным особую актуальность приобретает исследование механизмов действия ионов переходных и тяжелых металлов на показатели развития оксидативного стресса в крови (Jomova, Valko, 2011). Принимая во внимание половые особенности обмена липидов (Shin et al., 2005) и влияние половых гормонов на антиоксидантный статус в организме млекопитающих (Strehlow et al., 2003), целью данной работы явилось изучение влияния хлорида кобальта и хлорида ртути на содержание продуктов гемолиза и ряда показателей пероксидного окисления липидов (ПОЛ) во фракциях сыворотки крови и пероксидную резистентность эритроцитов самок крыс.

Объекты и методы исследования

В работе использовали крыс-самок линии Wistar массой 180–220 г. Стадию эстрального цикла определяли с помощью влагалищных мазков (Киршенблат, 1969). Самки находились в фазе estrus в момент введения CoCl_2 и HgCl_2 . Соли металлов вводили в виде водных растворов подкожно из расчета 30 мг и 7 мг/кг массы тела, соответственно (Калиман, Баранник, 1999). Контрольным животным вводили 0,9% NaCl . Крыс декапитировали через 2 и 24 ч после введения солей металлов под легким эфирным наркозом. Около 2 мл крови животного использовали для получения сыворотки, остальную часть – для получения эритроцитов.

Содержание гем-содержащих соединений (продукты гемолиза) определяли по изменению оптической плотности сыворотки крови в Soret-области и выражали в ΔE /мл сыворотки (Hrkal, Muller-Eberhard, 1971). Содержание продуктов пероксидного окисления липидов (ПОЛ), преимущественно малонового диальдегида (МДА), которые дают реакцию с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), определяли спектрофотометрически по поглощению при $\lambda=532$ нм и выражали в нмоль МДА/мл сыворотки (Mirana et al., 1980). Содержание соединений с изолированными двойными связями ($\lambda=220$ нм), диеновых конъюгатов ($\lambda=232$ нм), кетодиенов и сопряженных триенов ($\lambda=278$ нм) определяли в гептановой и изопропанольной фракциях сыворотки крови спектрофотометрически по поглощению при соответствующей длине волны и выражали в ΔE /мл сыворотки (Волчегорский и др., 1989). Содержание белка определяли методом Лоури в модификации Миллера и выражали в мг/мл сыворотки (Miller, 1959). Для измерения пероксидного лизиса эритроциты обрабатывали ингибитором каталазы (1,5 мМ NaN_3) и инкубировали с доступом воздуха в течение 30 или 60 мин в присутствии или в отсутствии 10 мМ H_2O_2 (Snyder et al., 1985). Статистическую обработку результатов проводили параметрическими методами. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка с помощью программы открытого доступа PAST (Hammer et al., 2001).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, содержание продуктов гемолиза в сыворотке повышалось через 2 ч после введения CoCl_2 и HgCl_2 до 150% и 135% от уровня контроля соответственно (табл. 1). Содержание ТБК-реагирующих продуктов повышалось через 2 ч после введения CoCl_2 (125% от контроля) и не отличалось от уровня контрольных животных через 24 ч действия металла. При введении HgCl_2 повышение содержания ТБК-реагирующих продуктов (133% и 121% от контрольного уровня соответственно) выявлено как через 2 ч, так и через 24 ч после введения соли металла.

Следует отметить, что через сутки после введения HgCl_2 отмечено снижение концентрации белка в сыворотке крови до 70% от контрольного уровня (табл. 1). Данные изменения могут явиться следствием необратимого связывания ионов Hg^{2+} с белками крови, которые далее выводятся из кровяного русла, накапливаясь в почках (Flora et al., 2008). Другой причиной может явиться нарушение секреторной функции печени, что согласуется с данными о снижении содержания белка в печени крыс при действии HgCl_2 (El-Demerdash, 2001).

Таблиця 1.
Содержание продуктов гемолиза (ΔЕ/ мл), ТБК-реагирующих продуктов (ТБК-РП, нмоль МДА/мл) и белка (мг/мл) в сыворотке крови крыс при введении CoCl₂ или HgCl₂ (n=6–8)

Параметры	Контроль	CoCl ₂		HgCl ₂	
		2 ч	24 ч	2 ч	24 ч
Продукты гемолиза	4,05 ± 0,39	6,08 ± 0,34*	5,01 ± 0,51	5,47 ± 0,42*	3,89 ± 0,34
ТБК-РП	5,31 ± 0,22	6,62 ± 0,44*	6,02 ± 0,23	7,07 ± 0,38*	6,41 ± 0,30*
Белок	70,4 ± 6,2	70,7 ± 5,9	71,7 ± 7,0	57,4 ± 5,9	49,6 ± 3,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

С целью более детального изучения ПОЛ была проведена экстракция липидных компонентов сыворотки крови смесью равных объемов гептана и изопропанола. Известно, что гептановая фракция содержит в основном нейтральные липиды, а изопропанольная – фосфолипиды (Волчегорский и др., 1989), которые являются важнейшими субстратами ПОЛ. Как видно из данных, представленных в табл. 2, относительное содержание изолированных двойных связей липидов и диеновых конъюгатов гидроперекисей, а также кетодиенов, соответственно, в 2,8, 1,5 и 3,1 раза выше во фракции нейтральных липидов по сравнению с фракцией фосфолипидов. Наиболее низким среди изучаемых липидных компонентов выявлено относительное содержание кетодиенов и сопряженных триенов (вторичных молекулярных продуктов ПОЛ) в гептановой фракции, что соответствует данным литературы (Костюк и др., 1984; Волчегорский и др., 1989).

Таблиця 2.
Содержание соединений с изолированными двойными связями (ИДС), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ) в липидных экстрактах сыворотки крови самок крыс после введения животным CoCl₂ или HgCl₂ (ед. опт. плотности/мл сыворотки, n=6–8)

Показатель	Контроль	CoCl ₂		HgCl ₂	
		2 ч	24 ч	2 ч	24 ч
Гептановая фракция (фракция нейтральных липидов)					
ИДС (E ₂₂₀)	2,03 ± 0,21	1,69 ± 0,27	1,77 ± 0,18	1,45 ± 0,14*	1,11 ± 0,09*
ДК (E ₂₃₂)	1,17 ± 0,11	1,81 ± 0,17*	1,25 ± 0,15	0,92 ± 0,12	0,96 ± 0,16
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	0,58 ± 0,04	1,24 ± 0,23*	0,69 ± 0,08	0,62 ± 0,06	0,61 ± 0,02
КД и СТ (E ₂₇₈)	0,48 ± 0,07	0,64 ± 0,09	0,40 ± 0,08	0,41 ± 0,06	0,26 ± 0,03*
Изопропанольная фракция (фракция фосфолипидов)					
ИДС (E ₂₂₀)	5,72 ± 0,68	3,29 ± 0,72*	4,78 ± 0,6	4,83 ± 0,74	5,00 ± 0,96
ДК (E ₂₃₂)	1,79 ± 0,19	1,72 ± 0,32	1,80 ± 0,23	2,02 ± 0,24	2,73 ± 0,38*
E ₂₃₂ /E ₂₂₀	0,33 ± 0,03	0,56 ± 0,08*	0,40 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,58 ± 0,03*
КД и СТ (E ₂₇₈)	1,50 ± 0,17	1,18 ± 0,16	1,74 ± 0,33	1,55 ± 0,22	1,64 ± 0,24

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Введение CoCl₂ через 2 ч вызывало снижение ИДС во фракции фосфолипидов до 58% и повышение содержания ДК во фракции нейтральных липидов до 155% от контроля. Через сутки произошла нормализация данных показателей в соответствующих фракциях. Через 2 ч после введения HgCl₂ во фракции нейтральных липидов сыворотки установлено снижение содержания ИДС, которое было более выражено через сутки (71% и 55% от контроля соответственно). Содержание ДК повышалось во фракции фосфолипидов только через 24 ч воздействия HgCl₂ (153% от уровня контроля). Содержание кетодиенов и сопряженных триенов в гептановой фракции снижалось до 54% через 24 ч после введения HgCl₂, что может быть связано с накоплением ТБК-РП в более ранние сроки (табл. 1). Во фракции фосфолипидов данные показатели не изменялись. Согласно полученным результатам, относительное содержание диеновых конъюгатов в расчете к изолированным двойным связям (E₂₃₂/E₂₂₀) в гептановой фракции превышало в 1,75 раза данный

показатель в изопропанольной фракции, что связано с различиями в распределении ненасыщенных липидов и диеновых конъюгатов между гептаном и изопропанолом. В обеих фракциях обнаружено значительное повышение отношения E_{232}/E_{220} через 2 ч после введения $CoCl_2$ (214% и 170% от контроля, соответственно во фракции нейтральных и фосфолипидов), а через 24 ч после введения $HgCl_2$ (176% от контроля) данное повышение отмечено только во фракции фосфолипидов. Следует отметить, что соотношение E_{232}/E_{220} предложено в качестве одного из информативных показателей для оценки содержания продуктов липидной пероксидации в норме и при патологии (Волчегорский и др., 1989). Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации свободнорадикального окисления в сыворотке крови крыс в первые часы действия ионов Co^{2+} и в более поздние сроки действия ионов Hg^{2+} .

Мишенями активных форм кислорода (АФК), образовавшихся в сыворотке, могут явиться мембранные липиды и белки цитоскелета эритроцитов, что приводит к прямому повреждению мембран и/или формированию сшивок цитоскелетных белков с окисленным гемоглобином, вызывая лизис эритроцитов (McMillan et al., 2005). При изучении пероксидной резистентности эритроцитов установлено значительное повышение процента лизиса через 24 ч после введения $CoCl_2$ (табл. 3). Изменения выявлены при инкубации клеток, обработанных ингибитором каталазы, в присутствии H_2O_2 через 30 и через 60 минут инкубации (203% и 183% от контроля соответственно). У животных, которым вводили $CoCl_2$, отмечен более высокий процент лизиса при инкубации эритроцитов без H_2O_2 (152% и 164% соответственно через 2 и 24 ч после введения). Добавление H_2O_2 вызывает выраженное повышение лизиса только при 60-минутной инкубации эритроцитов, выделенных из крыс через 24 ч действия $CoCl_2$. Можно предположить, что при введении ионов кобальта в клетках крови накапливается эндогенный H_2O_2 , что в условиях ингибирования каталазы (Snyder et al., 1985) вызывает усиление лизиса клеток при инкубации в присутствии кислорода воздуха.

Таблица 3.

Процент пероксидного лизиса эритроцитов через 2 и 24 ч после введения животным $CoCl_2$ или $HgCl_2$ (% , за 100% взят лизис в H_2O ; эритроциты обработаны NaN_3 , n=6–8)

Условия инкубации		Контроль	$CoCl_2$		$HgCl_2$	
			2 ч	24 ч	2 ч	24 ч
30 мин	без H_2O_2	10,6±2,1	16,1±2,4*	17,4±4,8*	11,6±2,8	11,6±3,1
	10 мМ H_2O_2	16,0±1,9#	21,3±5,0*	31,8±6,8*#	18,4±3,9#	13,6±3,1
60 мин	без H_2O_2	10,7±1,6	15,9±3,0*	15,4±2,6*	11,0±2,2	10,7±0,9
	10 мМ H_2O_2	24,2±4,1#	27,8±7,6#	44,9±8,5*#	34,5±7,6*#	23,7±4,3#

Примечания: * – $p < 0,05$ по отношению к эритроцитам контрольных животных (с аналогичными условиями инкубации), # – $p < 0,05$ к инкубации без H_2O_2 .

Через 2 ч после введения $HgCl_2$ повышение пероксидного лизиса эритроцитов (137% от контроля) отмечено при 60-минутной инкубации с H_2O_2 (табл. 3). Через 24 ч после введения $HgCl_2$ добавление H_2O_2 не вызывало увеличение процента лизиса эритроцитов при 30-минутной инкубации. В условиях ингибирования каталазы повышение пероксидной резистентности может быть связано с адаптивным синтезом глутатиона и активацией антиоксидантных ферментов, что установлено при действии хлорида ртути в печени самок крыс (Barannik et al., 2008).

Согласно полученным результатам, $CoCl_2$ изменяет показатели ПОЛ в сыворотке крови преимущественно в ранние сроки, что сопровождается накоплением гем-содержащих продуктов. Наряду с участием в свободнорадикальных процессах ионы кобальта способны замещать ионы железа в молекуле гема, что затрудняет связывание и выведение продуктов гемолиза из кровяного русла (Калиман, Баранник, 1999). Те эритроциты, которые циркулируют в данный период, имеют сниженную пероксидную резистентность, вероятно, за счет накопления активных форм кислорода. Известно, что снижение деформируемости эритроцитов, а также дисульфидные сшивки белков цитоскелета могут формироваться в присутствии окисленных липопротеинов крови (Wang et al., 2009). Таким образом, окислительные повреждения липидных компонентов сыворотки, выявленные в нашей работе, могут явиться как причиной, так и следствием гемолиза эритроцитов в первые часы действия $CoCl_2$.

Учитывая, что через 24 ч после введения ионов Co^{2+} накопления продуктов ПОЛ в сыворотке не отмечено, снижение пероксидной резистентности эритроцитов может свидетельствовать о внутренних изменениях клеток крови. Известно, что ионы кобальта вызывают активацию эритропоэза через стимуляцию синтеза эритропоэтина (Zhang et al., 2014). Кроме того, в условиях избыточного поступления в кровь кобальт может использовать наряду с собственными системами транспорта (как эссенциальный элемент) системы транспорта ионов железа (Flora et al., 2008). Таким образом, ионы кобальта могут поступать в ретикулоциты и вызывать модификацию гемопротейнов. При циркуляции клеток с измененными свойствами в крови может усиливаться их захват ретикулоэндотелиальной системой, что согласуется с данными литературы о накоплении ионов Co^{2+} в селезенке (Flora, 2008).

Хлорид ртути также вызывает развитие гемолиза эритроцитов через 2 ч, однако повышение содержания вторичных продуктов ПОЛ в фосфолипидной фракции сыворотки отмечается в более поздние сроки, что может указывать на меньшую роль гемолиза в развитии ПОЛ при действии HgCl_2 . Важное значение может иметь повреждение тиол-содержащих компонентов антиоксидантной системы, которые являются основными мишенями Hg^{2+} (Huang et al., 1996). Повышение пероксидной резистентности эритроцитов, выявленное через 24 ч после введения HgCl_2 , очевидно, предупреждает усиление лизиса в условиях повышенного содержания ТБК-РП в сыворотке крови.

Таким образом, гемолиз при действии хлорида кобальта, очевидно, связан с активацией свободнорадикальных процессов как в липидных фракциях сыворотки крови, так и в самих эритроцитах. Продолжительное снижение пероксидной резистентности эритроцитов при действии CoCl_2 может явиться следствием влияния ионов кобальта на эритропоэз и обмен железа. Гемолиз в первые часы действия HgCl_2 не сопровождается накоплением диеновых конъюгатов и кетодиенов в сыворотке крови. Повышение содержания ТБК-реагирующих продуктов в сыворотке в более поздние сроки после введения HgCl_2 , очевидно, является результатом нарушения тиолового обмена и усиления деградации белков и не связано с гемолизом эритроцитов.

Список литературы

- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы мед. химии. – 1989. – №1. – С. 127–131. /Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. i dr. Sopotavleniye razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi // Voprosy med. khimii. – 1989. – №1. – S. 127–131./
- Калиман П.А., Баранник Т.В. Регуляция активности δ -аминолевулинатсинтазы при окислительном стрессе // Биохимия. – 1999. – Т.64, №6. – С. 836–842. /Kaliman P.A., Barannik T.V. Regulyatsiya aktivnosti δ -aminolevulinatsintazy pri oksitel'nom stresse // Biokhimiya. – 1999. – T.64, №6. – S. 836–842./
- Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. – М.: «Высшая школа», 1969. – 256с. /Kirshenblat Ya.D. Praktikum po endokrinologii. – M.: «Vysshaya shkola», 1969. – 256s./
- Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопросы мед. химии. – 1984. – Т.30, №4. – С. 125–127. /Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Lunets Ye.F. Spektrofotometricheskoye opredeleniye dienyovykh kon'yugatov // Voprosy med. khimii. – 1984. – T.30, №4. – S. 125–127./
- Barannik T., Ganusova G., Kaliman P. Sex-related differences in activity of NADPH-generating system and reduced glutathione level in rat liver under mercury chloride action // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. – Lublin, Polonia, 2008. – Vol.XIX, №2. – P. 247–250.
- El-Demerdash F.M. Effects of selenium and mercury on the enzymatic activities and lipid peroxidation in brain, liver, and blood of rats // J. Environ. Sci. Health. B. – 2001. – Vol.36, №4. – P. 489–499.
- Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal induced oxidative damage // Curr. Top. Med. Chem. – 2001. – Vol.1. – P. 529–539.
- Flora S.J.S., Mittal M., Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy // Indian J. Med. Res. – 2008. – Vol.128. – P. 501–523.
- Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D. Past: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis// Palaeontologia Electronica. – 2001. – Vol.4, №1, art.4. – 9p.
- Hrkal Z., Muller-Eberhard U. Partial characterization of the hemebinding serum glycoproteins rabbit and human hemopexin // Biochemistry. – 1971. – Vol.10. – P. 1746–1750.
- Huang Y.T., Cheng S.L., Lin T.H. Lipid peroxidation in rats administrated with mercuric chloride // Biol. Trace. Elem. Res. – 1996. – Vol.52, №2. – P. 193–206.
- Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // Toxicology. – 2011. – Vol.283, № 2–3. – P. 65–87.

-
- McMillan D.C., Powell C.L., Bowman Z.S. et al. Lipids versus proteins as major targets of pro-oxidant, direct-acting hemolytic agents // *Toxicol. Sci.* – 2005. – Vol.88 (1). – P. 274–283.
- Miller G.L. Protein determination for large number of samples // *Anal. Chem.* – 1959. – Vol.31, №5. – P. 64–966.
- Mirana M., Uchiyama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric acid on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl₄ intoxication, and vitamin E deficiency // *Bioch. Med.* – 1980. – Vol.23, №3. – P. 302–311.
- Shin Y., Vaziri N.D., Willekes N. et al. Effects of gender on hepatic HMG-CoA reductase, cholesterol 7 α -hydroxylase, and LDL receptor in hereditary analbuminemia // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol.289 (6). – E993–E998.
- Snyder L.M., Fortier N.L., Trainor J. et al. Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics, and spectrin-hemoglobin cross-linking // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol.76, №5. – P. 1971–1977.
- Strehlow K., Rotter S., Wassmann S. et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen // *Circ. Res.* – 2003. – Vol.93. – P. 170–177.
- Wang X., Yang L., Liu Y. et al. Oxidized low-density lipoprotein (Ox-LDL) impacts on erythrocyte viscoelasticity and its molecular mechanism // *J. Biomech.* – 2009. – Vol.42, №14. – P. 2394–2399.
- Woollard K.J., Sturgeon S., Chin-Dusting J.P. et al. Erythrocyte hemolysis and hemoglobin oxidation promote ferric chloride-induced vascular injury // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol.284, №19. – P. 13110–13118.
- Zhang Y.B., Wang X., Meister E.A. et al. The effects of CoCl₂ on HIF-1 α protein under experimental conditions of autoprogressive hypoxia using mouse models // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol.15, №6. – P. 10999–11012.

Представлено: О.П.Білозоров / Presented by: A.P.Belozorov
Рецензент: Н.І.Буланкіна / Reviewer: N.I.Bulankina
Подано до редакції / Received: 12.10.2014