

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

УДК 577.1:547.495.9 + [612.173 + 612.744.24].015.348

**А. И. Арапова, М. А. Фомина**

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Россия

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ СЕРДЕЧНОЙ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СУБСТРАТА СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА**

Целью исследования явилось изучение влияния L-аргинина на окислительную модификацию белков сердца и скелетной мышцы. Исследование было выполнено на крысах-самцах линии Wistar, содержащихся в типовых условиях вивария и разделённых на контрольную и экспериментальную группы, по 12 особей в каждой. Экспериментальные выборки включали группы с введением L-аргинина в дозе 500 мг/кг. Показатели изучали в цитоплазматической фракции гомогената миокарда и скелетной мускулатуры крыс. Окислительную модификацию белков в цитоплазматической фракции оценивали по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой, после осаждения нуклеиновых кислот 10%-ным раствором стрептомицина сульфата. По полученным значениям экстинкций строили спектр окислительной модификации белков и подсчитывали площадь под кривой, выражая значения в условных единицах на грамм белка (у.е./г белка). Оценка резервно-адаптационного потенциала производилась путем подсчета отношения общей площади под кривой карбонильных производных белков при спонтанном окислении протеинов к индуцированному по реакции Фентона, принимая общее количество динитрофенилгидразонов за 100%. Установлено, что воздействие L-аргинина вызывает снижение окислительной модификации белков в скелетной мышце крыс без изменений резервно-адаптационного потенциала; при этом в миокарде отмечено нарастание содержания карбонильных производных белков и истощение резервно-адаптационного потенциала.

**Ключевые слова:** миокард и скелетная мышца крыс; аргинин; маркеры окислительной модификации белков; резервно-адаптационный потенциал.

**A. I. Arapova, M. A. Fomina**

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

**OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN CARDIAC AND SKELETAL MUSCLES OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF THE SUBSTRATE OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS**

The purpose of this study is to examine the effect of L-arginine on oxidative modification of proteins of heart and skeletal muscle. The study was performed on rats male Wistar, contained in standard conditions of animal house and divided into control and experimental groups, 12 animals each. The experimental sample consisted of a group with administration of L-arginine at a dose of 500 mg/kg. The indicators studied in the cytosolic fraction of the homogenate of the myocardium and skeletal muscles of rats. Oxidative modification proteins in cytoplasmic fractions was evaluated by the method of R. L. Levine in modification of E. E. Dubininoj, after precipitation of nucleic acids 10 % solution of streptomycin sulfate. On the obtained values of extinction have built a range of oxidative modification of proteins, and calculated the area under the curve, expressing values in units per gram protein (u.e./g of protein). Estimation of reserve and adaptation capacity were produced by calculating the relationship of the total area under the curve of carbonyl derived proteins in spontaneous oxidation to proteins induced by Fenton's reaction, taking the total number of dinitrophenylhydrazones 100%. Found that exposure of L-arginine causes a decrease in oxidative modification of proteins in skeletal muscle of rats without changes of reserve and adaptive capacity; in the myocardium a significant increase in the content of carbonyl derivatives of proteins and depletion of the reserve of adaptive capacity.

**Key words:** myocardium and skeletal muscle of rats; arginine, markers of oxidative modification of proteins; backup-adaptive capacity.

Одной из актуальных тем для обсуждения в научном сообществе являются механизмы окисления белков на модельных системах и в тканях. Окисление белков является маркером процесса окисли-

тельных повреждений, что связано с достаточно активным образованием карбонильных производных и их стабильностью [Дубинина, Пустыгина, 2008; Абаленихина, Фомина, Исаков, 2013].

Окислительная модификация белков (ОМБ) является одним из наиболее ранних проявлений поражения тканей при свободно-радикальной патологии [Губский и др., 2005]. Процесс старения заметно увеличивает рост чувствительности белков к окислению, в результате чего происходит накопление в тканях их окисленных форм. Достоверно известно, что количество окисляющихся белков в клетке обусловлено генетически и является ее постоянной фенотипической характеристикой [Еременко, Малоштан, 2014].

Накопление окисленных протеинов трактуется в качестве фактора регуляции синтеза и распада белков и активации протеолитических ферментов, которые избирательно разрушают окисленные формы. Этот механизм является проявлением антиоксидантной защиты организма, поэтому оценка степени ОМБ может считаться одним из наиболее надежных индикаторов свободно-радикального повреждения тканей, клеток и мембран [Еременко, Малоштан, 2014].

### Материалы и методы исследований

Работа была выполнена на 24 конвенциональных половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 280–320 г, разделенных на две группы: контрольную и экспериментальную. Содержание лабораторных животных и выведение из эксперимента осуществлялось согласно «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник» от 06.04.1993; и в соответствии с правилами, изложенными Международным Советом Медицинских Научных Обществ (CIOMS) в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985 г.) и приказе МЗРФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животным экспериментальной группы внутрижелудочно вводился раствор L-аргинина («Sigma», США) на 0.9%-ном растворе NaCl в дозе 500 мг/кг [Покровский и др., 2008]. Препарат вводили 1 раз в сутки до утреннего кормления ежедневно в течение 10 дней.

Контрольная группа была сформирована из животных, сопоставимых по возрасту, массе и условиям содержания с экспериментальными особями. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор по схеме, совпадающей с таковой для экспериментальной группы.

После обескровливания под эфирным наркозом при сохраненном дыхании и сердцебиении осуществляли извлечение сердца и скелетной

мышцы передней поверхности бедра с помещением тканей в охлажденный 0.25 М раствор сахарозы. Гомогенизация участков ткани левого желудочка сердца и скелетной мышцы передней поверхности бедра осуществлялась с помощью аппарата «Potter S» (Sartorius, Германия) в охлажденном 0.25 М растворе сахарозы в соотношении 1/10 в течение 60 сек. при скорости вращения тefлонового пестика 1500 об/мин.

Полученные гомогенаты подвергали дифференциальному центрифугированию для получения чистой цитоплазматической (неседиментируемой) фракции, в которой оценивали содержание ОМБ по методу R.L. Levine в модификации [Дубинина и др., 1995], после предварительного осаждения нуклеиновых кислот 10%-ным раствором стрептомицина сульфата.

По полученным результатам строили спектр поглощения продуктов ОМБ и подсчитывали площадь под полученной кривой [Пат., 2014]; значения выражались в условных единицах на грамм белка (у.е./г белка).

Оценка резервно-адаптационного потенциала (РАП) производилась путем подсчета отношения общей площади под кривой карбонильных производных белков при спонтанном окислении протеинов к индуцированному по реакции Фентона, принимая общее количество динитрофенилгидразонов за 100% [Никитина, Мухина, 2009].

Статистическая обработка анализа результатов исследования проведена согласно руководствам по медицинской статистике с использованием программы «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0». Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Поскольку отмечалось отсутствие согласия большинства данных с нормальным распределением, вычисляли характеристики: медиану, минимальное и максимальное значения, результаты представляли в формате Me [min; max], для оценки статистической значимости различий независимых выборок использовали ранговый критерий Манна-Уитни (U-тест).

### Результаты и их обсуждение

В скелетной мышце под влиянием аргинина в дозе 500 мг/кг в экспериментальной группе животных наблюдается незначительное снижение содержания карбонильных производных нейтрального характера по сравнению с контрольными значениями (табл. 1, рис. 1). Статистически значимо уменьшается содержание альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) нейтрального характера в ультрафиолетовой части спектра. Снижение суммарного содержания карбонильных производных белков (статистически значимое) в экспериментальной группе по отношению к контрольным показателям может свидетельствовать о запуске механизмов вторичной антиоксидантной защиты в тканях [Ду-

тканях [Дубинина, Пустыгина, 2008; Абаленихина, Фомина, 2014], с подавлением окислительной мо-

дификации белков в ткани скелетной мышцы передней поверхности бедра.

Таблица 1

**Площадь под кривой спонтанной окислительной модификации белков (у.е./г белка); Me [min; max]**

Показатель		S АДНФГ <sub>uv</sub>	S АДНФГ <sub>vs</sub>	S КДНФГ <sub>uv</sub>	S КДНФГ <sub>vs</sub>	S ОМБ
Скелетная мышца	Контроль	23.17 [22.34; 24.78]	6.30 [5.78; 6.81]	4.26 [4.26; 6.31]	1.06 [1.05; 1.28]	35.01 [33.43; 38.96]
	Эксперимент	17.36 [14.24; 20.21] *	4.04 [2.71; 6.31]	4.50 [2.69; 5.85]	0.88 [0.34; 1.34]	27.08 [21.80; 33.15] *
Сердечная мышца	Контроль	21.28 [19.58; 22.80]	3.25 [2.28; 5.21]	3.28 [0.99; 4.77]	0.44 [0.42; 0.71]	28.23 [23.79; 32.99]
	Эксперимент	18.97 [18.30; 19.10] *	6.23 [5.41; 8.02] *	5.24 [4.79; 7.79] *	0.89 [0.83; 1.27] *	31.33 [29.64; 36.17]

\*- статистически значимые отличия от группы контроля (p<0.05).

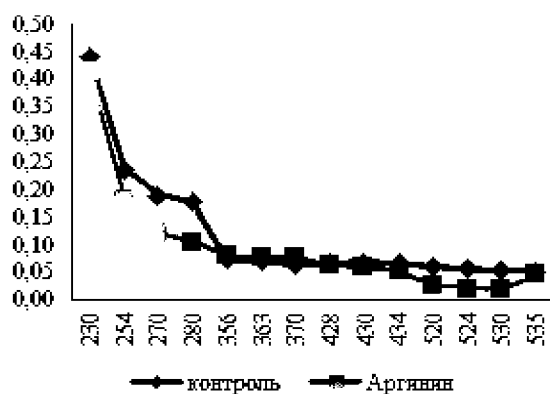


Рис. 1. Сравнительный анализ спектра поглощения продуктов спонтанной окислительной модификации белков и их компонентов в скелетной мышце контрольной и экспериментальной групп животных (у.е./г белка)

Изменения, касающиеся левого желудочка сердца крысы, характеризуются снижением АДНФГ нейтрального характера; нарастанием АДНФГ основного характера и обеих групп кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ), результаты статистически значимо отличаются от контрольной группы крыс (табл. 1, рис. 2).

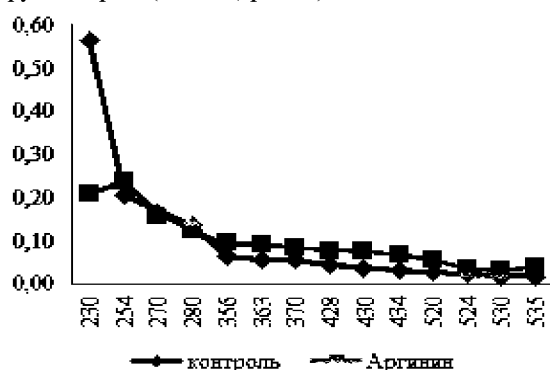


Рис. 2. Сравнительный анализ спектра поглощения продуктов спонтанной окислительной модификации белков и их компонентов в миокарде контрольной и экспериментальной групп животных (у.е./г белка)

В результате последних исследований принято альдегидные производные считать ранними маркерами ОМБ, характеризующими процесс фрагментации, а кетонные – поздними, отражающими агрегацию белков, результатом которой может оказаться нарушение их нативной конформации [Губский и др., 2005].

Образование альдегидов происходит в условиях стимуляции свободно-радикальных превращений в клетках, которые имеют место при окислительном стрессе [Давыдов, Божков, 2014]. Ввиду уже доказанной причинно-следственной связи между карбонильным и окислительным стрессом [Давыдов, Божков, 2014], можно предположить, что в результате воздействия субстрата синтеза оксида азота на сердце и скелетную мышцу крыс происходит статистически значимый рост показателей ранних маркеров карбонильного стресса относительно контрольной группы животных (табл. 2, рис. 3), вследствие активации образования альдегидов.



Рис. 3. Доля первичных и вторичных маркеров относительно общего содержания карбонильных производных белков

В изучаемых образцах мускулатуры крыс наблюдается уменьшение доли вторичных маркеров (КДНФГ), что может свидетельствовать о сниже-

нии степени ОМБ или о повышении скорости утилизации измененного белка (вторичный антиоксидантный эффект) [Владимирский, Бородина, Аба-

шева, 2013]. Статистически значимое отличие от группы контроля наблюдается в ткани сердца крыс под влиянием аргинина.

Таблица 2

Суммарное содержание первичных и вторичных маркеров окислительного стресса экспериментальной и контрольной групп животных (у.е./г белка); Me [min; max]

Показатель/ группа		S АДНФГ <sub>uv</sub> + S АДНФГ <sub>vs</sub>	S КДНФГ <sub>uv</sub> + S КДНФГ <sub>vs</sub>
Скелетная мышца	Контроль	29.48 [28.12; 31.59]	5.33 [5.31; 7.37]
	Эксперимент	21.39 [17.46; 26.06] *	5.38 [3.26; 7.09]
Сердечная мышца	Контроль	24.53 [22.38; 27.50]	3.72 [1.42; 5.48]
	Эксперимент	25.21 [24.02; 27.11]	6.13 [5.62; 9.06] *

\* - статистически значимые отличия от группы контроля (p<0.05).

Оценка содержания динитрофенилгидразонов при спонтанном окислении белков позволяет охарактеризовать степень окислительной деструкции белковой молекулы, а при стимулированном (металл-катализируемом) окислении – описать изменения резервно-адаптационных возможностей организма [Владимирский, Бородина, Абашева, 2013]. Металл-катализируемое окисление в настоящее время рассматривают как посттранскрипционную окислительную модификацию белков [Дубинина, 2006].

Исходя из данных литературы [Давыдов, Божков, 2014], можно сделать следующее предположение: аргинин, являясь донатором синтеза оксида азота, увеличивает степень окислительного/карбонильного стресса [Капелько и др., 2008; Давыдов, Божков, 2014], тем самым уменьшая степень РАП относительно групп контроля (рис. 4, 5).

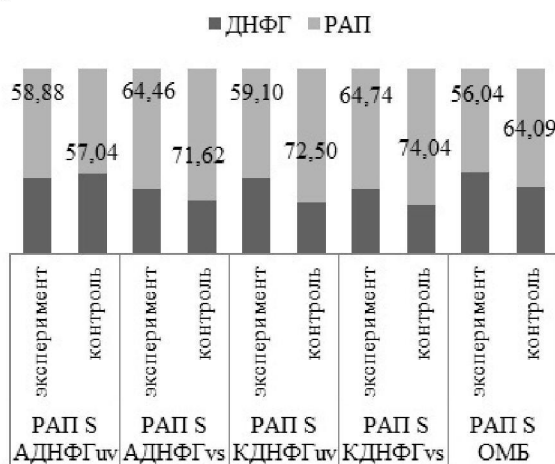


Рис. 4. Оценка резервно-адаптационного потенциала ткани скелетной мышцы аргинин/контроль

Однако в группе воздействия на сердечную мышцу аргинином (рис. 4), РАП S АДНФГ<sub>uv</sub> незначительно статистически значимо увеличился по сравнению с контролем. Возможно, причиной та-

ковых изменений является дефицит нитроксида, при котором динитрозильные комплексы негемового железа (ДНКЖ), содержащие цистеин или глутатион [Шумаев, Космачевская, Топунов, 2008], распадаются, освобождая NO из собственных депо [Капелько и др., 2008; Абаленихина, Фомина, 2014].

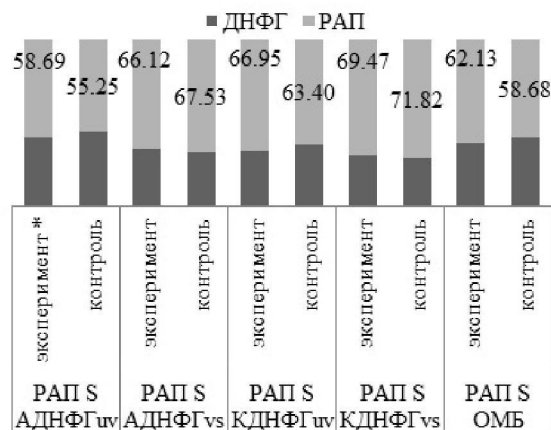


Рис. 5. Оценка резервно-адаптационного потенциала ткани сердечной мышцы аргинин/контроль

\* - статистически значимые отличия от группы контроля (p<0.05)

Динитрозильные комплексы негемового железа обнаружены во многих клетках и тканях, продуцирующих оксид азота. ДНКЖ являются стабильными депо NO, в свою очередь, низкомолекулярные ДНКЖ выполняют функцию его переносчика [Граник, Григорьев, 2004]. Таким образом, динитрозильные комплексы негемового железа могут образовываться в клетках при умеренном окислительном стрессе и тем самым формировать собственный внутриклеточный пул NO как форму запасаения оксида азота. Вместе с тем при снижении уровня NO окислительный стресс активирует его выход из комплексов с последующим демпфиро-

ванием повреждающего действия активных форм кислорода [Капелько и др., 2008].

### Заключение

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что применение аргинина в дозе 500 мг/кг у экспериментальных крыс вызывает снижение окислительной модификации белков в скелетной мышце за счет уменьшения образования альдегид-динитрофенилгидразонов, как первичных маркеров оксидативного стресса без существенных изменений резервно-адаптационного потенциала. Миокард в тех же условиях демонстрирует тенденцию к нарастанию карбонильных производных белков, в большей степени кетон-динитрофенилгидразонов, и истощению резервно-адаптационного потенциала.

### Библиографический список

- Абаленихина Ю.В., Фомина М.А., Исаков С.А. Окислительная модификация белков и изменение активности катепсина L селезенки крыс в условиях моделирования дефицита синтеза оксида азота // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2013. № 1. С. 45–49.
- Абаленихина Ю.В., Фомина М.А. Влияние модуляторов синтеза оксида азота на активность и аутопроцессинг катепсина в иммунокомпетентных органов крыс в условиях *in vitro* // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. № 1. С. 53–59.
- Владимирский Е.В., Бородин Е.Н., Абашева Н.М. Клиническая эффективность и безопасность включения в рацион питания пациентов с сердечно-сосудистой патологией диетического профилактического продукта «масло «Гармоникум с живицей» // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10489> (дата обращения: 15.12.2015).
- Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств: монография. М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
- Губский Ю.И. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Современные проблемы токсикологии. 2005. Т. 8, № 3. С. 20–27.
- Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал НАМН Украины. 2014. Т. 20, № 1. С. 25–34.
- Дубинина Е.Е. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения // Вопросы мед. химии. 1995. Т. 41, № 1. С. 24–26.
- Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. Санкт-Петербург: Медицинская пресса, 2006. С. 276–282.
- Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Окислительная мо-

дификация протеинов, ее роль при патологических состояниях // Укр. біохім. журн. 2008. Т. 80, № 6. С. 5–18.

- Еременко Р.Ф., Малоштан Л.Н. Оценка влияния кортектора белкового обмена экстракта из травы люперны посевной на процессы окисления белков // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 2. URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1351> (дата обращения: 15.12.2015).
- Капелько В.И. и др. Динитрозильные комплексы железа – естественные доноры оксида азота в организме // Патология. 2008. Т. 5, № 3. С. 76. URL: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/pathology\\_2008\\_5\\_3\\_58.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/pathology_2008_5_3_58.pdf) (дата обращения: 15.12.2015).
- Никитина Ю.В., Мухина И.В. Изменения окислительных процессов в ткани головного мозга и крови крыс в раннем онтогенезе // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2009. № 6(1). С. 124–131.
- Пат. 2524667 РФ, МПК G01N33/52. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях/ Фомина М.А. Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В., Терентьев А.А. 2014. Бюл. № 21. 8 с.
- Покровский М.В. и др. Эндотелиопротекторные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71, № 2. С. 29–31.
- Шумаев К.Б., Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Оксид азота – с гемоглобином и не только // Химия и жизнь. 2008. № 4. С. 22–25. URL: [http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/2ef88c65-1ae6-4eb0-d808-7b39a08283b1/22-25\\_04\\_2008.pdf](http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/2ef88c65-1ae6-4eb0-d808-7b39a08283b1/22-25_04_2008.pdf) (дата обращения: 15.12.2015).

### References

- Abalenihiina Yu.V., Fomina M.A., Isakov S.A. [Oxidative modification of proteins and the activity of cathepsin L in the spleen of rats in the simulation of deficiency of nitric oxide synthesis]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*, 2013, N 1, pp. 45-49. (In Russ).
- Abalenihiina Yu.V., Fomina M.A. [Influence of modulators of nitric oxide synthesis and on the activity of cathepsin autoproccessing in immune organs of rats in conditions *in vitro*]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*, 2014, N 1, pp. 53-59. (In Russ).
- Vladimirskij E. V., Borodina E. N., Abasheva N. M. [Clinical efficacy and safety inclusion in the diet of patients with cardiovascular disease dietary preventive product "oil "Harmonicum with SAP]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2013, N 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10489> (accessed: 15.12.2015) (In Russ).
- Granik V. G., Grigoriev N. B. *Oksid azota (NO). Novyj put' k poisku lekarstv: monografiya* [Nitric Oxide (NO). A new path to drug discovery: monograph]. Moscow, University book, 2004. 360 p. (In Russ).
- Gubsky Yi. U., Belenichev I. F., Levitsky E. L., etc. [Toxicological consequences of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (review of literature)]. *Sovremennye problemy toksikologii*, 2005, V. 8, N 3, pp. 20-27. (In Russ).
- Davydov V. V., Bozhkov A. I. [Carbonyl stress as the

- nonspecific factor of pathogenesis (review of literature and own research)]. *Zhurnal NAMN Ukraini*, 2014, V. 20, N 1, pp. 25-34. (In Russ).
- Dubinina E. E., Burmistrov S. O., Moves D. A., Porotov I. S. [Oxidative modification of proteins of human serum, the method of its determination]. *Voprosy medicinskoj himii*, 1995, V. 41, N 1, pp. 24-26. (In Russ).
- Dubinina E. E. *Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty*. [Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical and biochemical aspects]. StPeterburg, Medicinskaya pressa, 2006. Pp. 276-282. (In Russ).
- Dubinina E. E., Pustygina A.V. [Oxidative modification of proteins, its importance in pathological states]. *Ukr. biohim. zhurn*, 2008, V. 80, N 6, pp. 5-18. (In Russ).
- Yeremenko R. F., Maloshtan L. N. [Evaluation of the effect of the corrector of protein metabolism of the extract from the herb alfalfa in the oxidation of proteins]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*, 2014, N 2. Available at: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1351> (accessed: 15.12.2015). (In Russ).
- Kapel'ko V.I., Lakomkin V.L., Timoshin A.A., etc. [Dinitrozyl iron complexes – a natural donor of nitric oxide in the body]. *Patologiya*, 2008, V. 5, N 3, pp. 76. Available at: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/pathology\\_2008\\_5\\_3\\_58.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/pathology_2008_5_3_58.pdf) (accessed: 15.12.2015). (In Russ).
- Nikitina Yu.V., Muhina I.V. [Changes of oxidative processes in brain tissue and blood of rats in early ontogenesis]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*, 2009, N 6(1), pp. 124-131. (In Russ).
- Pat.2524667 RF, MPK G01N33/52. *Sposob kompleksnoj ocenki sodержaniya produktov okislitel'noj modifikacii belkov v tkanyah i biologicheskikh zhidkostyah* [Pat.2524667 OF THE RUSSIAN FEDERATION, IPC G01N33/52. Method of complex assessment of product content of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids]. Fomina M.A., Abalenihina YU.V., Fomina N.V., Terent'ev A.A. 2014. Byul. N 21. 8 p. (In Russ).
- Pokrovskij M. V., Pokrovskaya T. G., Kochkarov V. I., Artyushkova E. B. [Endotheliopathy effects of L-arginine in modelirovaniye deficiency of nitric oxide]. *Ehksperim. i klinich. farmakologiya*, 2008, V. 71, N 2, pp. 29-31. (In Russ).
- Shumaev K. B., Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. [Nitric oxide - hemoglobin and not only]. *Himiya i zhizn'*, 2008, N 4, pp. 22-25. Available at: [http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/2ef88c65-1ae6-4eb0-d808-7b39a08283b1/22-25\\_04\\_2008.pdf](http://files.school-collection.edu.ru/dlrstore/2ef88c65-1ae6-4eb0-d808-7b39a08283b1/22-25_04_2008.pdf) (accessed: 15.12.2015). (In Russ).

Поступила в редакцию 02.02.2016

#### Об авторах

Арапова Анастасия Ивановна, заочный аспирант кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО  
ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9;  
[asiaarapova@mail.ru](mailto:asiaarapova@mail.ru); (905)6905676

Фомина Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО  
ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9;  
[marya.fom@yandex.ru](mailto:marya.fom@yandex.ru)

#### About the authors

Arapova Anastasiya Ivanovna, Graduate student, Department of biological chemistry  
Ryazan State Medical University. 390026, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaya, 9; [asiaarapova@mail.ru](mailto:asiaarapova@mail.ru);  
(905)6905676

Fomina Mariya Alekseevna, candidate of medical Sciences, associate Professor of biological chemistry  
Ryazan State Medical University. 390026, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaya, 9; [marya.fom@yandex.ru](mailto:marya.fom@yandex.ru)