

Мітохондріальні цитохроми й ензими метаболізму гему в печінці щурів за умов різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном

Г.П. Копильчук, З.-М. І. Гриненьків, О.М. Волощук

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича;
e-mail: o.voloschuk@chnu.edu.ua

Досліджували вміст мітохондріальних цитохромів та активність ключових ензимів метаболізму гему в печінці щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою. Вміст мітохондріальних цитохромів визначали методом диференційної спектрофотометрії, δ -амінолевулінатсинтазу активність – спектрофотометрично з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції $0,023 \cdot 10^3 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Гемоксигеназу активність визначали за кількістю утвореного білірубіну. Встановлено, що за умов споживання високосахарозного раціону відмічається достовірне зниження вмісту всіх мітохондріальних цитохромів: вміст цитохромів a_a , b та c_1 зменшується в межах 1,2–1,7 раза, а цитохрому c – вдвічі. За умов надлишкового споживання сахарози на тлі нестачі протеїну вміст цитохромів b і c_1 в печінці щурів статистично не відрізнявся від аналогічних показників групи тварин, яких утримували на високосахарозній дієті. Водночас вміст цитохромів a_a та c достовірно знижувався. Активність δ -амінолевулінатсинтази за умов споживання високосахарозного раціону знижувалася приблизно у 1,5 раза з одночасним зростанням активності гемоксигенази. Таким чином, спостерігалось виражене зниження синтезу гему на тлі посилення його катаболізму, що пояснює зменшення вмісту цитохромів у мітохондріях печінки щурів за умов надлишку сахарози в харчовому раціоні. Максимальне підвищення активності гемоксигенази (практично втричі) спостерігалось у тварин, яких утримували на високосахарозній дієті, дефіцитній за вмістом протеїну. Отже, аліментарна нестача протеїну виступає критичним фактором впливу на метаболізм гему в мітохондріях клітин печінки. Встановлені зміни вмісту мітохондріальних цитохромів та активностей ключових ензимів метаболізму гему в печінці можуть розглядатися як передумови для поглиблення її енергетичного дисбалансу за умов різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном.

Ключові слова: нутрієнти; мітохондрії; цитохроми; δ -амінолевулінатсинтаза; гемоксигеназа.

ВСТУП

Аліментарна протеїнова недостатність, що виникає за умов споживання протеїнів з низькою біологічною цінністю чи одноманітної протеїнової їжі, голодування, дотримання науково необґрунтованих дієт, супроводжується порушенням цілої низки метаболічних процесів [1–3]. Водночас недостатність повноцінних протеїнів у раціоні часто компенсують надлишковим споживанням легкозасвоюваних вуглеводів. За умов надлишкового споживання сахарози на клітинному рівні змінюється функціональна активність

© Г.П. Копильчук, З.-М. І. Гриненьків, О. М. Волощук

мітохондрій, порушується окисно-відновний статус клітини та регуляція ключових метаболічних процесів, а також виникає дисбаланс у системі енергозабезпечення [4–6]. Водночас питання механізмів формування метаболічних порушень та їх наслідків для підтримання фізіологічних функцій у разі надмірного споживання сахарози на тлі аліментарного дефіциту протеїнів залишається відкритим [2]. Критичним фактором для функціонування метаболічно активних органів, зокрема печінки, є формування стану енергодефіциту. Процеси енергозабезпечення

тісно пов'язані з роботою дихального ланцюга, важливими компонентами якого є мітохондріальні цитохроми. Відомо, що цитохроми b , c_I , c , aa_3 є структурними компонентами III і IV комплексів електронно-транспортного ланцюга та забезпечують перенесення електронів від убіхінону до молекулярного кисню [7, 8]. Оскільки цитохроми є гемовмісними протеїнами, то їх кількість значною мірою визначається збалансованістю процесів їх синтезу та катаболізму [9]. Ключовим ензимом метаболічного шляху синтезу гему є δ -амінолевулінатсинтаза (КФ 2.3.1.37), що каталізує першу реакцію біосинтетичного шляху гему – конденсацію гліцину та сукциніл-коензиму А з утворенням δ -амінолевулінової кислоти [10]. Гемоксигеназа (КФ 1.14.99.3) – ключовий ензим деградації гему – забезпечує окисне розщеплення гему з утворенням в еквімолярній кількості монооксиду карбону (СО) та білівердину, що розглядаються як цитопротекторні молекули [11, 12].

Мета нашої роботи – дослідження вмісту мітохондріальних цитохромів і активності ключових ензимів метаболізму гему в печінці щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном і сахарозою.

МЕТОДИКА

Експерименти виконували на білих безпородних щурах масою 120–150 г, віком 2,5–3 міс. Умови утримання та маніпуляції, які проводили з тваринами під час експерименту, відповідали вимогам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також рекомендаціям «Біотичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006). Тварин утримували в пластикових клітках з піщаною підстилкою, доступом до води *ad libitum*.

Тварин було поділено на три групи. До I групи ввійшли інтактні щури, яких утримували на повноцінному напівсинтетичному

раціоні, що містив 14% білка (казеїну), 10% жиру, 10% сахарози, мінеральну та вітамінну суміш. Тварин II групи утримували на високосахарозному напівсинтетичному раціоні, що містив 40% сахарози та був збалансований за всіма іншими нутрієнтами. До III групи ввійшли тварини, які перебували на низькопротеїновому/високосахарозному раціоні [2]. Цервікальну дислокацію експериментальних тварин проводили під легким ефірним наркозом на 29-ту добу експерименту.

Мітохондріальну фракцію печінки виділяли методом диференційного центрифугування в середовищі, що містило 250 ммоль/л сахарозу, 1 ммоль/л ЕДТА, 10 ммоль/л тріс-НСІ; рН 7,4 [2].

Вміст мітохондріальних цитохромів визначали методом диференційної спектрофотометрії, що базується на адсорбції цитохромів у відновленому та окисненому стані в ділянці їх спектральних максимумів [13]. δ -Амінолевулінатсинтазну активність визначали спектрофотометрично з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції $0,023 \cdot 10^3 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ і виражали в наномолях на 1 мг протеїну за 1 хв [14]. Гемоксигеназну активність визначали за кількістю утвореного білірубину і виражали в наномолях на 1 мг протеїну за 1 хв [15].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми «Microsoft Excel». Представляли їх як середнє значення 8 незалежних визначень \pm похибка середнього. Статистичну значимість різниці середніх показників оцінювали, використовуючи стандартний критерій t Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити, що споживання харчового раціону, збалансованого за вмістом протеїну та надмірною кількістю сахарози (II група), призводить до достовірного зниження вмісту всіх мітохондріальних цитохромів: вміст цитохромів aa_3 , b та c_I зменшується в межах 1,2–1,7 раза, а цитохрому c – вдвічі (рис. 1).

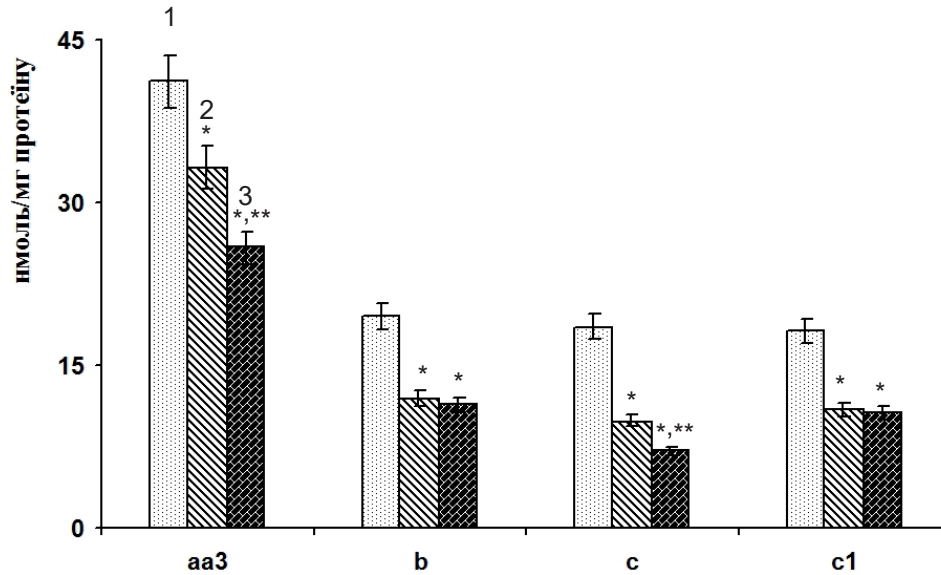


Рис. 1. Вміст мітохондріальних цитохромів aa_3 , b , c , c_1 у печінці щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – високосахарозний раціон; 3 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

З одного боку, зниження вмісту цитохромів може бути зумовлене посиленою окиснювальною модифікацією їх протеїнової частини за умов надмірного споживання сахарози. Так, відомо, що мітохондріальні цитохроми збагачені цистеїновими залишками [16], водночас у наших попередніх дослідженнях показано інтенсифікацію окиснювального ушкодження мітохондріальних протеїнів [2] за вказаних експериментальних умов. З іншого боку, враховуючи, що кількісний вміст мітохондріальних цитохромів значною мірою визначається інтенсивністю розпаду та синтезу їх гемму, то ще однією причиною встановлених змін може бути порушення активності ключових ензимів цих метаболічних процесів.

Результати проведених досліджень показали, що активність δ -амінолевулінатсинтази, яка каталізує реакцію конденсації гліцину та сукциніл-коензиму А з утворенням δ -амінолевулінової кислоти – попередника гемму [17] – за умов споживання високосахарозного раціону знижується приблизно у 1,5 раза (рис. 2) порівняно з показниками

контрольної групи. Відомо, що швидкість утворення δ -амінолевулінової кислоти лімітується двома факторами: біодоступністю гліцину та сукциніл-коензиму А – продукту α -кетоглутаратдегідрогеназної реакції [18, 19].

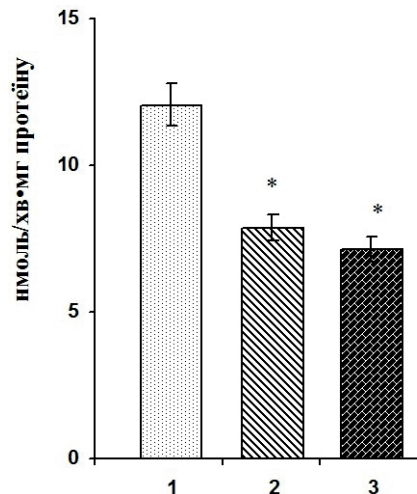


Рис. 2. Активність δ -амінолевулінатсинтази у мітохондріальній фракції печінки щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – високосахарозний раціон; 3 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

У наших попередніх працях [5] показано, що за умов споживання високосахарозного раціону активність α -кетоглутаратдегідрогенази знижується у 2,5 раза. Встановлений факт, імовірно, може розглядатися як одна з причин зниження активності δ -амінолевулінатсинтази за досліджуваних експериментальних умов. Окрім того, підвищення вмісту глюкози у крові, що характерно для тварин за умов надмірного споживання сахарози, пригнічує транскрипцію гену δ -амінолевулінатсинтази [20]. Водночас за досліджуваних умов спостерігалось підвищення у понад 1,5 раза активності гемоксигенази (рис. 3) – ключового ензиму катаболізму гему цитохромів.

Слід зазначити, що при надлишковому споживанні сахарози на тлі аліментарної нестачі протеїну вміст мітохондріальних цитохромів b і c , в печінці щурів статистично не відрізнявся від аналогічних показників тварин II групи, тоді як вміст цитохромів aa_3 та c достовірно знижувався (див. рис. 1.). При цьому саме вміст цитохрому c сягає критично низьких значень (рис. 1), що може бути пов'язано з його посиленням виходом у цитозоль як

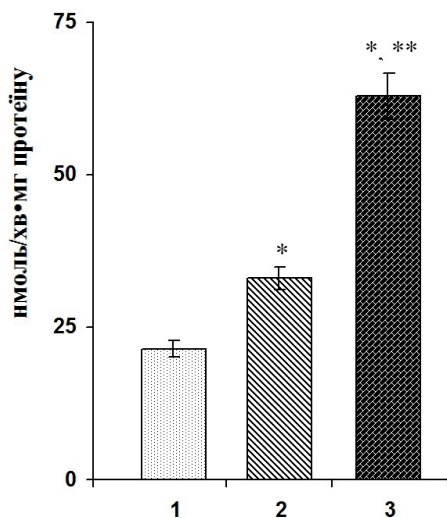


Рис. 3. Гемоксигеназна активність у мітохондріальній фракції печінки щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – високосахарозний раціон; 3 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P \leq 0,05$ порівняно з контролем; ** $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

індуктора мітохондріального шляху апоптозу [21]. Зауважимо, що за умов споживання низькопротеїнового/високосахарозного раціону активність δ -амінолевулінатсинтази зберігається на рівні значень тварин II групи (див. рис. 2), тоді як активність гемоксигенази підвищується втричі порівно з контролем (I група), та вдвічі порівняно з групою тварин, які споживали надлишок вуглеводів на тлі повноцінного забезпечення раціону протеїном (II група) (див. рис. 3).

Враховуючи біологічні ефекти гемоксигенази, встановлене нами зростання її активності, ймовірно, має виражену компенсаторну дію. Можливо, підвищення активності гемоксигенази виникає у відповідь на порушення структурної організації гемопротеїнів дихального ланцюга, щоб попередити накопичення неспецифічно зв'язаного гему, якому властиві прооксидантні властивості. Відомо, що активність гемоксигенази регулюється такими стимулами, як оксидативний стрес, запалення, ендотоксикоз [22]. Продукти гемоксигеназної реакції – білівердин та монооксид карбону (CO) проявляють виражений протекторний ефект за умов гіперглікемії: білівердин та білірубін виступають антиоксидантами [23], підвищують чутливість до інсуліну та пригнічують запальні реакції [24]. Роль CO залишається дискусійною, проте показано, що монооксид карбону посилює секрецію інсуліну, бере участь у регуляції Ca^{2+} -сигналів [25], знижує вміст глюкози та посилює споживання кисню [26]. Крім того, активація гемоксигенази індукує синтез феритину з подальшим хелатуванням вивільненого заліза та зменшенням проявів оксидативного стресу [27].

Отже, за умов надмірного споживання сахарози та аліментарної депривації протеїну знижується синтез гему на тлі посилення його катаболізму, що пояснює зменшення вмісту цитохромів у мітохондріях печінки щурів. Як наслідок – будуть виникати зміни функціональної активності цитохромної ділянки дихального ланцюга з подальшим формуван-

ням енергодефіцитного стану та порушення енергозалежних процесів. При цьому нестача протеїну в харчовому раціоні виступає критичним фактором впливу на метаболізм гему в мітохондріях печінки. Встановлені зміни вмісту мітохондріальних цитохромів та активностей ключових ензимів метаболізму гему в печінці можуть розглядатися як передумови для поглиблення її енергетичного дисбалансу за умов різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном.

Робота виконана у рамках держбюджетної теми “Біохімічні та лазерно-поляриметричні параметри комплексного прогнозування метаболічних порушень”, № держреєстрації 0119U100717.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**Г.П. Копильчук, З.-М. І. Гриненьків,
О.Н. Волошук**

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЦИТОХРОМЫ И ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ГЕМА В ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ РАЦИОНА САХАРОЗОЙ И ПРОТЕИНОМ

Исследовали содержание митохондриальных цитохромов и активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крыс в условиях различной обеспеченности рациона белком и сахарозой. Содержание митохондриальных цитохромов определяли методом дифференциальной спектрофотометрии, δ -аминолевулинатсинтазную активность – спектрофотометрически с учетом коэффициента молярной экстинкции, равной $0,023 \cdot 10^3 \text{ моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Гемоксигеназную активность определяли по количеству билирубина. Установлено, что при употреблении высокосахарозного рациона наблюдается достоверное снижение содержания всех митохондриальных цитохромов: содержание цитохромов a_3 , b и c_1 снижается в пределах 1,2–1,7 раза, а цитохрома c – вдвое. В условиях избыточного употребления сахарозы на фоне дефицита в рационе белка содержания цитохромов b и c_1 статистически не отличается от анало-

гических показателей группы животных, содержащихся на высокосахарозном рационе. При этом содержание цитохромов a_3 и c достоверно снижается. Активность δ -аминолевулинатсинтазы в условиях употребления высокосахарозного рациона снижается приблизительно в 1,5 раза при одновременном повышении активности гемоксигеназы. Таким образом, наблюдается снижения синтеза гема на фоне усиления его катаболизма, что объясняет снижение содержания цитохромов в митохондриях печени крыс в условиях избыточного потребления сахарозы. Максимальное повышение активности гемоксигеназы (практически втрое) отмечено у животных, содержащихся на высокосахарозном рационе, дефицитном по содержанию белка. Итак, алиментарный дефицит белка является критическим фактором влияния на метаболізм гема в митохондриях клеток печени. Установленные изменения содержания митохондриальных цитохромов и активностей ключевых ферментов метаболизма гема могут рассматриваться как предпосылки для усугубления энергетического дисбаланса в условиях различной обеспеченности рациона сахарозой и белком.

Ключевые слова: нутриенты; митохондрии; цитохромы; δ -аминолевулинатсинтаза; гемоксигеназа.

**G.P. Kopylchuk, Z.-M. I. Grynchenkiv,
O.M. Voloshchuk**

CYTOCHROMES OF MITOCHONDRIES AND ACTIVITY OF HEME METABOLISM ENZYMES IN THE LIVER UNDER DIFFERENT NUTRIENT REGIMES

*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University;
e-mail: o.voloshchuk@chnu.edu.ua*

The content of mitochondrial cytochromes and the activity of key enzymes of heme metabolism in the liver of rats under conditions of different dietary supply of protein and sucrose were investigated. The quantitative determination of mitochondrial cytochrome was performed by differential spectrophotometry, δ -aminolevulinic synthase activity was determined spectrophotometrically taking into account the molar extinction coefficient of $0.023 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Hemoxygenase activity was determined using the amount of formed bilirubin. It was found that under conditions of consumption of high-sucrose diet a significant decrease in the content of all mitochondrial cytochromes is noted: the content of cytochromes a_3 , b and c_1 decreases within 1.2-1.7 times, and content of cytochrome c decreases in two times. In the case of excessive consumption of sucrose on the background of alimentary protein deprivation the content of cytochromes b and c_1 in the liver of rats does not differ statistically from similar indicators of the group of animals kept on a high-sucrose diet. At the same time, the content of cytochromes a_3 and c is significantly reduced. According to the activity of δ -aminolevulinic synthase under conditions of consumption of a high-sucrose diet, the

studied enzymatic activity decreases by about 1.5 times with a simultaneous increase in the activity of heme oxygenase. Thus, there is a marked decrease in heme synthesis against the background of increased catabolism, which explains the decrease in the content of cytochromes in the mitochondria of the liver of rats under conditions of excess sucrose in the diet. The maximum increase in the activity of heme oxygenase (almost threefold) is observed in animals that were kept on a high-sugar diet deficient in protein content. Thus, dietary protein deficiency is a critical factor affecting the heme metabolism in the mitochondria of liver cells. The established changes in the content of mitochondrial cytochromes and the activities of key enzymes of heme metabolism in the liver could be considered as prerequisites for deepening its energy imbalance in conditions of different supply of sucrose and protein in diet.

Key words: nutrients; mitochondria; cytochrome; δ -amino-levulinic acid synthase; hemoxygenase.

REFERENCES

- Sinha S, Patro N, Patro IK. Maternal protein malnutrition: current and future perspectives of spirulina supplementation in neuroprotection. *Front Neurosci*. 2018 Dec;12(988):1-18.
- Voloshchuk OM, Kopylchuk GP, Ursatyy MS. The ratio of ubiquinon redox forms in the rat liver mitochondria under conditions of different nutrient supply. *Fiziol Zh*. 2020 Dec;66(6):82-7. [Ukrainian].
- Malta A, de Oliveira JC, Ribeiro TA, Tofolo LP, Barella LF, Prates KV, et al. Low-protein diet in adult male rats has long-term effects on metabolism. *J Endocrinol*. 2014 Apr;221(2):285-95.
- Maciejczyk M, Matczuk J, Zendzian-Piotrowska M, Niklińska W, Fejfer K, Szarmach I, et al. Eight-week consumption of high-sucrose diet has a pro-oxidant effect and alters the function of the salivary glands of rats. *Nutrients*. 2018 Oct;10(10):1530.
- Voloshchuk ON, Kopylchuk GP, Tazirova KA. The features of energy metabolism in hepatocytes of rats that receive diets with different nutrient contents. *Biophysic*. 2020 Apr;65(2):268-71. [Russian].
- Rodríguez-Correa E, González-Pérez I, Clavel-Pérez PI, Contreras-Vargas Y, Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr Diabetes*. 2020 Jul;10(24):1-15.
- Ostojic J, Panozzo C, Lasserre JP, Nouet C, Courtin F, Blancard C, di Rago JP, et al. The energetic state of mitochondria modulates complex III biogenesis through the ATP-dependent activity of Bcs1. *Cell Metab*. 2013 Oct;18:567-77.
- Wu M, Gu J, Zong S, Guo R, Liu T, Yang M. Research journey of respirasome. *Protein Cell*. 2020 Jan;11(5):318-38.
- Swenson SA, Moore CM, Marcero JR, Medlock AE, Reddi AR, Khalimonchuk O. From synthesis to utilization: The ins and outs of mitochondrial heme. *Cells*. 2020 Feb;9: 579.
- Bailey HJ, Bezerra GA, Marcero JR, Padhi S, Foster WR, Rembeza E, et al. Human aminolevulinic synthase structure reveals a eukaryotic-specific autoinhibitory loop regulating substrate binding and product release. *Nat Commun*. 2020 Jun;11:2813.
- Yao H, Peterson AL, Li J, Xu H, Dennery PA. Heme oxygenase 1 and 2 differentially regulate glucose metabolism and adipose tissue mitochondrial respiration: Implications for metabolic dysregulation. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep;21(19):7123.
- Dennery PA. Signaling function of heme oxygenase proteins. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Apr;20(11):1743-53.
- Voloshchuk ON, Marchenko MM, Mudrak MC. The change in the structural and functional organization of the Guerin's carcinoma cytochrome part of respiratory chain in tumor carriers in the conditions of preliminary low-level irradiation. *Biomed Khim*. 2012 Dec;58(6):684-90. [Russian].
- Collins A, Marver H, Tschudy P. δ -Aminolevulinic acid synthetase. *J Biol Chem*. 1966 Oct;241(19):4323-9.
- Converso DP, Taille C, Carreras MS, Jaitovich A, Jaitovich A, Poderoso JJ, et al. HO-1 is located in liver mitochondria and modulates mitochondrial heme content and metabolism. *FASEB J*. 2006 May;20(8):1236-8.
- Kim HJ, Khalimonchuk O, Smith PM, Winge DR. Structure, function, and assembly of heme centers in mitochondrial respiratory complexes. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1604-16.
- Djeridane Y, Lyoumi S, Puy H, Touitou Y. Light pulse induces Ala-S gene expression in the rat harderian gland. *J Physiol Pharmacol*. 2010 Feb;61(1):115-7.
- Alves A, Bassot A, Bulteau A-L, Pirola L, Morio B. Glycine metabolism and its alterations in obesity and metabolic diseases. *Nutrient*. 2019 Jun;11(6):1356.
- Burch JS, Marcero JR, Maschek JA, Cox JE, Jackson LK, Medlock AE, et al. Glutamine via alpha-ketoglutarate dehydrogenase provides succinyl-CoA for heme synthesis during erythropoiesis. *Blood*. 2018 Sep;132(10):987-98.
- Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer A-K, Chin S, Wu P-H, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 α . *Cell*. 2005 Aug;122:505-15.
- van Loo G, Saelens X, van Gorp M, MacFarlane M, Martin SJ, Vandenabeele P. The role of mitochondrial factors in apoptosis: a Russian roulette with more than one bullet. *Cell Death Differ*. 2002 Oct 9(10):1031-42.
- Lee E-M, Lee Y-E, Lee E, Ryu GR, Ko SH, Moon S-D, et al. Protective effect of heme oxygenase-1 on high glucose-induced pancreatic β -cell injury. *Diabetes Metab J*. 2011 Oct;35(5):469-79.
- Morse D, Choi AMK. Heme oxygenase-1: from bench to bedside. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 15;172(6):660-70.
- Dong H, Huang H, Yun X, Kim D, Yue Y, Wu H, et al. Bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through

- suppression of ER stress and chronic inflammation. *Endocrinology*. 2014 Jan;155(3):818-28.
25. Lundquist I, Alm P, Salehi A, Henningsson R, Grapengiesser E, Hellman B. Carbon monoxide stimulates insulin release and propagates Ca²⁺ signals between pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Nov;285(5):E1055-63.
26. Hosick PA, AlAmodi AA, Storm MV, Gousset MU, Pruett BE, Gray W, et al. Chronic carbon monoxide treatment attenuates development of obesity and remodels adipocytes in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes*. 2014 Apr;38(1):132-9.
27. Kaliman PA, Strelchenko KV, Barannik TV, Nikitchenko IV, Inshina NN, Pavichenko OV, et al. Metabolism of heme and hemoproteins and some indices of antioxidant system in erythrocytes and rat tissues under anemia, caused by phenylhydrazine administration. *Fiziol Zh*. 2003 Apr;49(2):66-72. [Ukrainian].

*Матеріал надійшов
до редакції 29.12.2020*