

ВЛИЯНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА НА КОНФОРМАЦИОННОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И УРОВЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПОВРЕЖДЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ НЕРВАХ

С. И. Пиняев, Н. А. Мельникова, А. А. Морозова, Н. В. Ревина,
Ю. П. Спирина, Е. А. Дуленова, В. В. Ревин

*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н. П. Огарёва»
Поступила в редакцию 18.04.2016 г.*

Аннотация. С помощью спектроскопии комбинационного рассеяния установлено, что повреждение седалищного нерва вызывает снижение упорядоченности жирных кислот в миелиновом нервном волокне. В этих же условиях наблюдается интенсификация перекисного окисления липидов и усиление общей пероксидазной активности. Действие ресвератрола в различных концентрациях оказывает стабилизирующий эффект на конформацию жирных кислот миелинового нервного волокна, снижает уровень протекания процессов ПОЛ и общую пероксидазную активность.

Ключевые слова: Ресвератрол, седалищный нерв, конформация жирных кислот, малоновый диальдегид, общая пероксидазная активность, перекисное окисление липидов, спектроскопия комбинационного рассеяния.

Abstract. We found that damage to the sciatic nerve causes a decrease in fatty acid order in myelinated nerve fibers, by raman spectroscopy. Under these conditions, there is an intensification of lipid peroxidation and increased the total peroxidase activity. Action resveratrol at various concentrations have a stabilizing effect on the conformation of fatty acids myelin nerve fibers, reduces level lipid peroxidation and total peroxidase activity.

Keywords: Resveratrol, sciatic nerve, fatty acid conformation, malondialdehyde, total peroxidase activity, Raman spectroscopy.

Заболевания, вызванные последствиями механических повреждений периферической нервной системы в настоящее время составляют около половины неврологических болезней взрослого населения [1]. Основная задача терапии после травмирования нерва – его быстрое восстановление (регенерация). Однако современные методы лечения не дают желаемой скорости регенерации периферических нервов. В связи с этим исследователи активно изучают нейропротекторные свой-

ства новых перспективных веществ, исследуют механизмы их воздействия, позволяющие уменьшать проявления патологической дегенерации и ускорять регенерационные процессы в поврежденном нерве [2,3]. Одним из таких веществ является ресвератрол – полифенол стильбеновой природы, относящийся к семейству флавоноидов.

Ресвератрол обладает широким спектром действия, в том числе, установлен его антиоксидантный эффект, который выражается в снижении уровня малонового диальдегида в мононуклеарных клетках крови [4], в тромбоцитах, поврежденных пероксинитритом [5], окислительного стресса, вызванного цисплатином в тромбоцитах,

плазме и лимфоцитах [6]. Так же показан положительный эффект ресвератрола в предотвращении повреждений нейронов мозга при болезнях Альцгеймера и Паркинсона [7,8,9].

Молекулярный механизм действия полифенолов зависит от их структуры, а также от их взаимодействия с липидными мембранами [10–15]. Структура полифенолов влияет на их интеркаляции в межмембранное пространство, где они взаимодействуют с радикалами, переводя их в неактивную форму и, тем самым, защищая мембраны от окислительного стресса [16,17]. Стильбены преимущественно взаимодействуют с полярными группами липидов, а некоторые из их производных, как сообщается, проникают и во внутренние области мембраны [18,19]. При исследовании характера проникновения ресвератрола в мембраны, установлено, что он за счет полярных групп может взаимодействовать с заряженными группировками фосфолипидов на поверхности мембраны [10], однако большая его часть, более 90 %, проникает в пространство бислоя [19] и взаимодействует с неполярными ацильными цепями [20]. Увеличение количества молекул ресвератрола, проникнувших в мембрану, приводит к возрастанию ее жесткости [12, 20].

Положительное влияние ресвератрола опосредовано и через его воздействие на обмен липидов в мембранах. Установлено, что воздействие ресвератрола на гепатоциты старых крыс, вызывает значительные изменения в составе жирных кислот, уровне церамида, активности сфингомилиназы, а также уровня ПОЛ в плазматических мембранах [21], что также может оказывать влияние на их конформационные свойства.

В настоящее время достаточно подробно описаны процессы взаимодействия ресвератрола с модельными мембранами, но недостаточно исследований, проведенных *in vivo* на различных объектах. Остаются неизвестными механизмы влияния ресвератрола на мембраны клеток при их повреждении.

Исходя из вышеизложенного, в задачи исследования входило изучение изменения конформации жирных кислот миелинового нервного волокна (МНВ), уровня ПОЛ, суммарной пероксидазной активности в нерве при его повреждении и действии ресвератрола.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Эксперименты были проведены на белых половозрелых крысах линии Wistar (200±20 г) в сле-

дующих группах:

- 1) интактные животные (контроль, n= 14);
- 2) животные, у которых проводили раздавливание седалищного нерва (опыт 1, n=12);
- 3) животные, получавшие ресвератрол в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л после раздавливания седалищного нерва в течение 7 дней (опыт 2, n=15);
- 4) животные, получавшие ресвератрол в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л после раздавливания седалищного нерва в течение 7 дней (опыт 3, n=12).

Эксперименты на животных проводили с использованием принципов гуманности и в соответствии с требованиями Женевской Конвенции "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (Geneva, 1990).

Сдавливание седалищного нерва осуществляли в верхней трети бедра (4 мм выше трифуркации) под хлороформным наркозом посредством сжатия незазубренным кровоостанавливающим зажимом в положении первого зубца в течение 30 секунд [22], с последующим послойным наложением швов.

Ресвератрол вводился ежедневно в широкую медиальную мышцу бедра. По истечении 7 суток у наркотизированных крыс проводили извлечение седалищных нервов. Отпрепарированные нервы помещали в раствор Рингера, содержащий NaCl 115 моль/л, KCl 4 моль/л, CaCl₂ 1.8 моль/л, MgCl₂ 1 моль/л, pH=7.4 при 20–22 °С, прежде чем проводили с ними дальнейшие манипуляции. Седалищные нервы разделяли на волокна. Отдельное волокно фиксировали на предметном стекле для проведения спектроскопии комбинационного рассеяния (КР).

Исследование конформации жирных кислот было проведено на спектрометре *in Via Raman Microscope* фирмы Renishaw (Англия) с короткофокусным высокосветосильным монохроматором, фокусное расстояние которого составляло не более 250 мм. Для возбуждения спектра КР нами использовался лазер (532 нм, мощность излучения 5 мВт, объектив 5х). Регистратор данных – CCD детектор (1024x256 пикселей с пельтье-охлаждением до –70°С) с решеткой 1800 штр/мм.

Оцифровка спектров (корректировка базовой линии и сглаживание спектров КР), математическая и статистическая обработка данных производилась в программе Origin 7.1.

Конформационное состояние жирных кислот миелинового нерва оценивали по соотношению интенсивностей полос спектров КР МНВ. Волновые числа и соответствующая им химическая

связь, значения полос спектров представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Волновые числа комбинационного рассеяния, и химическая связь, соответствующая каждой полосе комбинационного рассеяния.

Волновое число (см ⁻¹)	Химическая связь
1076	Гош С-С конформация
1122	Транс С-С конформация
1445	Н – С – Н деформационный изгиб
1650	С=С цис конформация
1270	=С-Н
1300	СН ₂ повороты
2885	СН ₂ ассиметричные колебания
2940	СН ₃ симметричные колебания

Были рассчитаны следующие соотношения интенсивностей полос спектров комбинационного рассеяния:

– соотношение I_{2940}/I_{2885} отражает степень неупорядоченности углеводородной цепи, или снижение степени упорядоченности жирных кислот в мембране [23];

– соотношение I_{1650}/I_{1445} отражает отношение количества С=С связей жирных кислот в цис-конформации к деформационным колебаниям связи С – СН₃ между углеродом полиеновой цепи и углеродом боковой метильной цепи [24];

– соотношение I_{1270}/I_{1300} прямо пропорционально колебаниям С-Н связей при двойных С=С связях ЖК-остатков, при увеличении соотношения, степень упорядоченности ацильных остатков уменьшается [25];

– соотношение I_{1122}/I_{1076} связано с отношением транс- и цис- конформации С-С-связей, было использовано для изучения внутримолекулярной упорядоченности насыщенных углеводородных цепей [26].

Образцы седалищного нерва были промыты ледяным раствором NaCl и гомогенизировали в охлажденном фосфатном буфере (рН=7.4) и использовали для оценки МДА и суммарной пероксидазной активности. Содержание ТБК-продуктов (малоновый диальдегид) определяли по методу Uchiyama et al. [27], а определение содержания суммарной пероксидазной активности осуществляли пероксидазным методом [28] на спектрофотометре UV mini-1240 фирмы SHIMADZU (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Липиды, являясь основными компонентами биологических мембран, производят сильный сигнал комбинационного рассеяния в результате их большого количества. Для изучения конформационного состояния жирных кислот липидов были зарегистрированы спектры КР интактного нерва, поврежденного и нерва после корректирующего действия ресвератрола.

В результате проведенных исследований были установлены изменения конформационных свойств жирных кислот миелинового нервного волокна при его повреждении и после коррекции ресвератролом.

Обнаружено, что соотношение I_{2940}/I_{2885} увеличивается на 29.6 % в нервном волокне, подвергнутом повреждению. В третьей и четвертой группах животных, получавших ресвератрол, соотношение также было выше контрольных значений на 17.4 % и 19.9 %, но достоверно снижалось по отношению к группе с повреждением на 12.2 % при применении ресвератрола в дозе $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л (табл. 2, рис. 1).

Выявленные изменения свидетельствуют о возрастании степени неупорядоченности жирных кислот в липидах МНВ после повреждения и восстанавливающим действии ресвератрола на этот показатель.

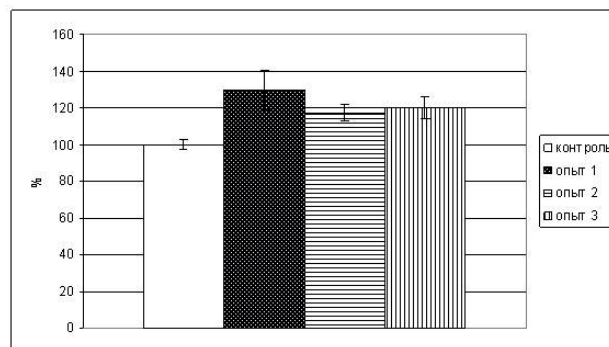


Рис. 1. Изменение соотношения I_{2940}/I_{2885} спектра комбинационного рассеяния миелинового нервного волокна

Были исследованы спектры комбинационного рассеяния, отражающие степень насыщенности ацильных цепей в миелиновом нервном волокне – соотношение I_{1650}/I_{1445} . Установлено, что оно увеличивается при повреждении нерва на 80.7 % по сравнению с контрольной группой, а в третьей и четвертой группах показатели снижаются по сравнению со второй группой, хотя и остаются выше контрольных значений на 25.2 % и 39.7 %

Таблица 2.

Соотношение интенсивностей исследованных пиков комбинационного рассеяния, характеризующих конформацию жирных кислот липидов мембраны седалищного нерва

Название группы животных	I_{2940}/I_{2885} M±m	I_{1650}/I_{1445} M±m	I_{1270}/I_{1300} M±m	I_{1122}/I_{1076} M±m
Контроль, n=14	0.780 ±0.024	0.436±0.016	0.563±0.022	1.96±0.016
Опыт 1, n=12	0.985 ±0.043	0.788±0.022	0.99±0.033	1.03±0.024
Опыт 2, n=15	0.871± 0.034	0.546±0.035	0.693±0.027	1.639±0.058
Опыт 3, n=12	0.911 ±0.035	0.609±0.031	0.771±0.026	1.189±0.06

при использовании исследуемых концентраций ресвератрола (табл. 2, рис.2).

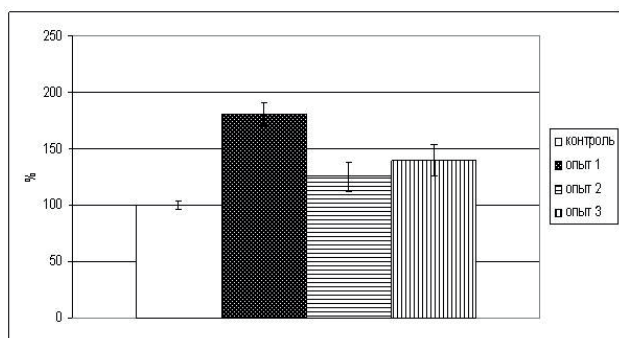


Рис. 2. Изменение соотношения I_{1650}/I_{1445} спектра комбинационного рассеяния миелинового нервного волокна

Таким образом, при повреждении удалось зафиксировать возрастание доли ненасыщенных жирных кислот в миелиновом нервном волокне по отношению к насыщенным, что вероятно способствует разупорядочиванию липидного бислоя. Применение ресвератрола дозозависимо снижает обнаруженный эффект.

При анализе показателя отражающего количество транс- и цис-конформаций С-С-связей – соотношение I_{1122}/I_{1076} , установлено, что оно уменьшается на 47.4 % при повреждении нерва. При действии ресвератрола данный показатель также находится ниже контрольных значений на 17.4 % и 39.3 % соответственно (табл. 2, рис. 3). Однако в этом случае наблюдаются заметные изменения в сторону контрольных значений. Можно предположить, что повреждение нерва приводит к снижению внутримолекулярной упорядоченности насыщенных ацильных цепей, а ресвератрол ослабляет данный негативный эффект. Причем, концентрация $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л оказывает более выраженное действие.

Соотношение I_{1270}/I_{1300} обратно пропорционально степени упорядоченности ацильных остатков, содержащих двойные связи. Установлено, что соотношение I_{1270}/I_{1300} увеличивается при повреждении нерва на 76.8 % по сравнению с контролем, и имеет тенденцию к восстановлению, оставаясь выше контрольных значений на

23.2 и 37.5 % в зависимости от концентрации ресвератрола (табл. 2, рис. 4). Таким образом, ресвератрол в небольших концентрациях восстанавливает степень упорядоченности как насыщенных, так и ненасыщенных жирных кислот в мембранном бислое после повреждения нерва.

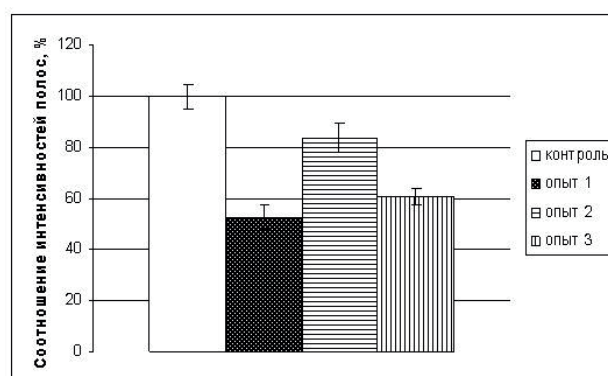


Рис. 3. Изменение соотношения I_{1122}/I_{1076} спектра комбинационного рассеяния миелинового нервного волокна

Результаты собственных исследований согласуются с данными, полученными при изучении особенностей гидрофобного взаимодействия ресвератрола и жирных кислот фосфолипидов модельных мембран [12, 20].

Действие ресвератрола можно объяснить его влиянием на гош-конформацию углеводородных цепей. Согласно теории Трейбле свернутые (гош) ротамеры жирнокислотных цепей трактуются как подвижные структурные дефекты – «кинки», определяющие наличие свободных объемов в углеводной фазе мембраны. Транспорт и взаимодействие с ресвератролом происходит в результате его попадания в свободные объемы. Конформационные изменения играют важную роль во взаимодействии мембраны с различными лигандами [20].

Кроме этого возможен транспорт ресвератрола через липидные рафты, что способствует проникновению больших количеств молекул, а значит и большая выраженность эффекта данного вещества, оказываемого на поврежденное нервное волокно. Этим мы можем объяснить более

выраженное действие концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л над концентрацией $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

В развитии и течении дегенерационных процессов периферических нервов особое значение придается усилению процессов свободнорадикального окисления липидов, вызывающих многочисленные структурные и функциональные нарушения в мембранах миелинового нерва.

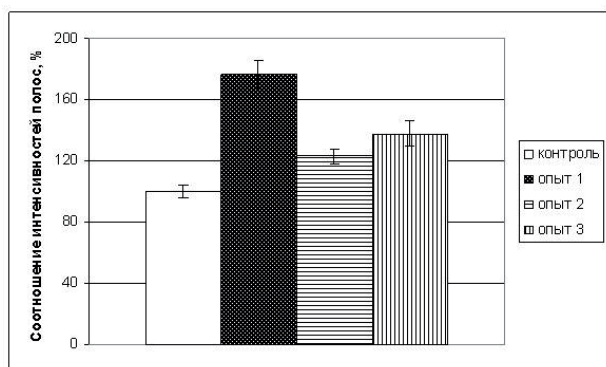


Рис. 4. Изменение соотношения I_{1270}/I_{1300} спектра комбинационного рассеяния миелинового нервного волокна после его повреждения ($P < 0,05$)

Поэтому для оценки эффективности действия ресвератрола на ПОЛ были изучены накопление малонового диальдегида и суммарная пероксидазная активность в поврежденном седалищном нерве и после применения ресвератрола в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л и $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Установлено, что при повреждении нерва содержание малонового диальдегида увеличивается на 80 % по сравнению с контролем. При действии ресвератрола в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л содержание МДА увеличивалось на 40 % по сравнению с контролем, при его действии в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л количество МДА хотя и возрастало, но незначительно – на 10 % по сравнению с контрольными значениями (табл. 2, рис.5).

Следовательно, ресвератрол за счет антиоксидантных свойств способствует снижению интенсивности ПОЛ в поврежденном периферическом нерве, а выраженность эффекта зависит от его концентрации.

Еще одним показателем, отражающим антиоксидантный потенциал нерва, является суммарная пероксидазная активность.

Нами установлено, что суммарная пероксидазная активность в поврежденном нерве увеличивается в 2.36 раза по сравнению с контролем. При применении ресвератрола в концентрации

$1 \cdot 10^{-5}$ моль/л суммарная пероксидазная активность оставалась выше контрольных значений на 18.2 %. Ресвератрол в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л приводил к снижению пероксидазной активности на 15.5 % по сравнению с контролем (табл. 2, рис. 6).

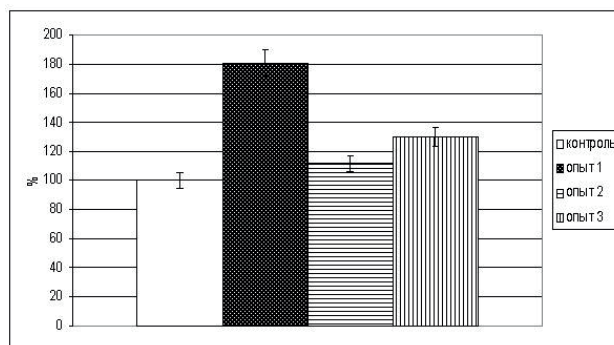


Рис. 5. Изменение содержания малонового диальдегида при повреждении седалищного нерва и действии ресвератрола

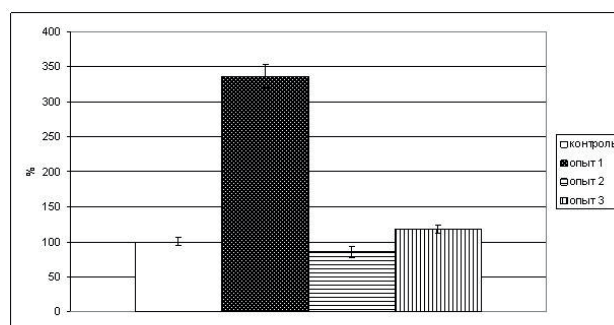


Рис. 6. Изменение суммарной пероксидазной активности при повреждении седалищного нерва и действии ресвератрола

Значительная активация группы ферментов с пероксидазной активностью при повреждении нерва свидетельствует об усилении в нем процессов дегенерации. Применение ресвератрола, по-видимому, приводит к снижению уровня воспалительно-некротических реакций, что отражается в зависимом от концентрации уменьшении уровня общей пероксидазной активности. Таким образом, ресвератрол, обладая высокой степенью сродства к плазматической мембране, за счет своей полифенольной структуры, пассивно диффундирует между липидными слоями, обеспечивая их антиоксидантную защиту, сохранение структурной целостности и функциональной активности мембран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований установлено, что повреждение нерва индуцирует определенные конформационные изменения жирных кислот, уменьшая их насыщенность, количество молекул с транс-конформациями, разупорядочивая концевые сегменты как насыщенных, так и ненасыщенных жирных кислот, что способствует увеличению текучести мембраны. При действии ресвератрола в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л установлено, что исследуемые показатели дозозависимо стабилизируются, хотя и отличаются от контрольных значений.

Предполагается, что обнаруженные эффекты ресвератрола многокомпонентны, и определяются, с одной стороны, его полифенольной природой, способностью связывать и нейтрализовать свободные радикалы, уменьшая концентрацию пероксида водорода, гидроксильных и супероксид анион-радикалов, снижая интенсивность процессов перекисного окисления липидов, усиливая действие антиоксидантных ферментов [29], с другой стороны стабилизирующий эффект ресвератрола может быть опосредован инактивацией мембраносвязанных ферментов, таких как фосфолипаза A_2 и протеинкиназа C [30]. Вполне возможно, что ингибирование данных ферментов под действием ресвератрола сопровождается изменением внутримолекулярного порядка липидов. Не исключено прямое стереохимическое влияние ресвератрола на упорядоченность жирнокислотных цепей в фосфолипидах мембраны, и на снижение количества «кинков» в объеме липидного бислоя [20,31].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Injury to the human median and ulnar nerves in the fore arm—analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patient sins outhern Sweden / H.E. Rosberg [et al.] // *J. Hand Surg. Br.* — 2005. — V. 30. — P. 35-39

2 Исследование влияния гиалуронидазы на изменение липидного состава поврежденных периферических нервов / М. И. Исакина [и др.] // *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация.* — 2014. — № 4. — С. 57-62

3 Влияние экстрактов корня и надземной части Астралага перепончатого (*Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge) на некоторые механизмы деструктивных процессов, протекающих в

нейронах / Шурыгина Л. В. [и др.] // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* — 2014. — №. 4. — С. 149-153.

4 Resveratrol modulates apoptosis and oxidation in human blood mononuclear cells / G.A. Losa [et al.] // *Eur J Clin Invest.* — 2003. — Vol. 33. — P. 818-823

5 Comparative studies of the antioxidant effects of naturally occurring resveratrol analogue trans-3,3',5,5'-tetrahydroxy-4'-methoxystilbene and resveratrol against oxidation and nitration of biomolecules in blood platelets / B. Olas [et al.] // *Cell Biol Toxicol.* — 2007. — Vol. 24. — P.331-340

6 Resveratrol may reduce oxidative stress induced by platinum compounds in human plasma, blood platelets and lymphocytes / B.Olas [et al.] // *Anticancer Drugs.* — 2005. — Vol. 16. — P.659-665

7 Anekonda T.S. Resveratrol – boon for treating Alzheimer's disease? / T.S. Anekonda // *Brain Res Rev.* — 2006. — V. 52. — № 2. — P. 316-326.

8 Benefits from dietary polyphenols for brain aging and Alzheimer's disease / Rossi L. [et al.] // *Neurochem Res.* — 2008. — Vol. 33. — № 12. — P. 2390-2400.

9 Rocha-Gonzalez H.I. Resveratrol: a natural compound with pharmacological potential in neurodegenerative diseases / H.I. Rocha-Gonzalez, M. Ambriz-Tututi, V. Granados-Soto // *CNS Neurosci Ther.* — 2008. — Vol. 14. — № 2. — P. 234-247

10 Interaction Of The Chemopreventive Agent Resveratrol And Its Metabolite, Piceatannol, With Model Membranes / O. Wesolowska, [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol. 1788, — P. 1851–1860.

11 Wang X.Y. Vitamin-E And Its Function In Membranes / X.Y. Wang, P.J. Quinn // *Prog. Lipid. Res.* — 1999. — Vol. 38. — P.309–336.

12 Membrane-Rigidifying Effects Of Anti-Cancer Dietary Factors / H. Tsuchiya [et al.] // *BioFactors.* — 2002/ — Vol. 16, P.45–56.

13 Anti-Platelet And Membrane Rigidifying Flavonoids In Brownish Scale Of Onion / M. Furusawa [etal.] // *J. Health. Sci.* — 2003. — Vol. 49. — P.475-480.

14 Leopoldini M. The Molecular Basis of Working Mechanism of Natural Polyphenolic Antioxidants / M. Leopoldini, N. Russo, M.Toscano // *Food. Chem.* — 2011. — Vol. 125. — P.288-306.

15 Antioxidant Mechanisms of Polyphenolic Compounds: H-Atom Versus Electron Transfer Mechanism / Leopoldini M. [et al.] // *J. Phys. Chem. A.* — 2004. — Vol. 108. — P. 4916-4922.

16 Antioxidant Effect Of Flavonoids After Ascorbate / Fe^{2+} -Induced Oxidative Stress In Cultured

Retinal Cells / F.M. Areias [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 62. — P.111–118.

17 Membrane Cholesterol Contents Influence The Protective Effects Of Quercetin And Rutin In Erythrocytes Damaged By Oxidative Stress / A. Lopez-Revuelta, [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* — 2006. — Vol. 161. — P. 79–91.

18 Interaction Of Resveratrol And Its Trimethyl And Triacetyl Derivatives With Biomembrane Models Studied By Differential Scanning Calorimetry / M.G. Sarpietro [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* — 2007. — Vol. 55. — P. 3720–3728.

19 Antioxidant Properties Of Resveratrol And Piceid On Lipid Peroxidation In Micelles And Monolamellar Liposomes / S. Fabris [et al.]. *Biophys. Chem.* — 2008. — Vol. 135. P. 76–83.

20 Tsuchiya, H. Biphasic Membrane Effects Of Capsaicin, An Active Component In Capsicum Species / H. Tsuchiya // *J. Ethnopharmacol.* — 2001. — Vol. 75. — P. 295–299.

21 Alterations in the content and physiological role of sphingomyelin in plasma membranes of cells cultured in three-dimensional matrix / T. Lupanova [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* — 2010. — Vol. 340. — P.215–222.

22 Nerve Crush Injuries—A Model for Axonotmesis / P.M. Bridge [et al.] // *Exp. Neurol.* — 1994. — V. 127. — Vol. 127. — № 2, P.284–290

23 ATP-induced lipid membrane reordering in the myelinated nerve fiber identified using Raman spectroscopy / N P Kutuzov [et al.] // *Laser Phys. Lett.* — 2013. — Vol. 10. — №7. — P.075606 (5pp)

24 Paranodal myelin retraction in relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis visualized

by coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy / Yan Fu [et al.] // *Journal of Biomedical Optics.* — 2011. — Vol. 16. — № 10. — P. 106006

25 Lippert J. L. Laser Raman characterization of conformational changes in sar-coplasmic reticulum induced by temperature, Ca²⁺, and Mg²⁺ / J. L. Lippert, R. M. Lindsay, R. Schultz // *Journal of Biological Chemistry.* — 1981. — T. 256. — №. 23. — P. 12411–12416.

26 Vibrational spectra and structure of myelin membranes / G. Ayala, [et al.] // *Eur. Biophys. J.* — 1987. — №14, — P. 219–225.

27 Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Mihara // *Analit. Biochem.* — 1978. — V. 86. — P. 271–278.

28 Лукаш А.И. Металлсодержащие соединения плазмы крови при гипербарической оксигенации (Экспериментальные и клинические аспекты) / А.И. Лукаш [и др]. — Ростов н/Д., 1996. — 108 с.

29 Девина Е. А. Сравнительная оценка антиоксидантного действия ресвератрола и эпигаллокатехин галлата при окислительном стрессе, индуцированном сигаретным дымом в альвеолярных макрофагах / Е. А. Девина, А. Д. Таганович // *Лабораторна діагностика.* — 2011. — №. 1. — С. 12–17.

30 Resveratrol alters the lipid composition, metabolism and peroxide level in senescent rat hepatocytes / A. Momchilova [et al.] // *Chem Biol Interact.* — 2014. — Vol. 207.— P. 74 – 80.

31 Effect of Resveratrol on Antioxidant Enzyme Activities in the Brain of Healthy Rat / M. Mokni [et al.] *Neurochem Res.* — 2007. — Vol. 32. — № 6. — P. 981–987.

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва

Пиняев С. И., аспирант кафедры биотехнологии, биоинженерии и биохимии

E-mail: komrad.pinyaev2009@yandex.ru

Тел.: +79276406070

Мельникова Н. А., кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии, биоинженерии и биохимии

E-mail: n_melnicowa@mail.ru

Тел.: +79876924416

Ogarev Mordovia State University

Pinyaev S. I., post-graduate student of the biotechnology, bioengineering and biochemistry Department

E-mail: komrad.pinyaev2009@yandex.ru

Ph.: +79276406070

Mel'nikova N. A., Ph.D., Associate Professor at the Department of the biotechnology, bioengineering and biochemistry

E-mail: n_melnicowa@mail.ru

Ph.: +79876924416

Морозова А. А., магистрант 2-го года обучения кафедры биотехнологии, биоинженерии и биохимии

E-mail: honorikvudi@mail.ru

Morozova A. A, students of the biotechnology, bioengineering, and biochemistry department
e-mail: honorikvudi@mail.ru

Ревина Н. В., студент 4-го курса Медицинского института

E-mail: nadyarev@yandex.ru

Тел.: +79625936151

Revina N. V., 4th year student of the medical institute

E-mail: nadyarev@yandex.ru

Ph.: Тел.: +79625936151

Спирина Ю. П., магистрант 1-го года обучения кафедры биотехнологии, биоинженерии и биохимии

E-mail: y-spirina@mail.ru

Тел.: +79876805885

Spirina J. P., student of the biotechnology, bioengineering and biochemistry Department

E-mail: y-spirina@mail.ru

Ph.: +79876805885

Дуленина Е. А. магистрант 1-го года обучения кафедры биотехнологии, биоинженерии и биохимии

E-mail: Chenja_butenja@mail.ru

Тел.: +79271951300

Duleno E. A., student of the biotechnology, bioengineering and biochemistry Department

E-mail: chenja_butenja@mail.ru

Ph.: +79271951300

Ревин В. В., профессор, зав. кафедрой биотехнологии, биоинженерии и биохимии

E-mail: revinvv2010@yandex.ru

Тел.: +79272760276

Revin V. V., Ph.D., DSci., Full Professor, head of department of biotechnology, bioengineering, and biochemistry

E-mail: revinvv2010@yandex.ru

Ph.: +79272760276