

## АНТИОКСИДАНТНАЯ И АНТИГЛИКИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕНТААМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub>

© 2022 г. Ю. В. Солдатова<sup>1,\*</sup>, А. В. Жиленков<sup>1</sup>, О. А. Краевая<sup>1</sup>,  
П. А. Трошин<sup>1</sup>, И. И. Файнгольд<sup>1</sup>, Р. А. Котельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Москва, Россия

\*E-mail: soldatovayv@gmail.com

Поступила в редакцию 19.05.2022 г.

После доработки 19.05.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

Водорастворимые пентааминокислотные производные фуллерена C<sub>60</sub> (ППФ) исследуются как перспективные соединения для терапии сахарного диабета 2 типа. Методом люминолзависимой хемилюминесценции, а также по изменению содержания малонового диальдегида в гомогенате головного мозга мышей показано, что исследуемые ППФ эффективно ингибируют процесс перекисного окисления липидов *in vitro*, проявляя антиоксидантную активность. Наиболее эффективными антиоксидантами являются калиевые соли фуллеренилпента-N-аминоянтарной кислоты и фуллеренилпента-N-3-гидрокси-L-тирозина. Изучено влияние ППФ на процесс неферментативного гликирования белков и показано, что исследуемые ППФ демонстрируют выраженное антигликирующее действие.

DOI: 10.56304/S1992722322060115

### ВВЕДЕНИЕ

Производные фуллерена C<sub>60</sub> являются перспективными наноматериалами с широким спектром биомедицинских приложений [1–4]. Пентааминокислотные производные фуллерена C<sub>60</sub> (ППФ) имеют амфифильную природу, обладают высокой растворимостью в воде, а также проявляют умеренную или низкую токсичность [2, 5]. Ранее было показано, что соединения ряда ППФ обладают мембранотропными свойствами [6], оказывают эффективное действие на мишени сахарного диабета 2 типа (СД2): на каталитическую активность ферментов полиольного пути метаболизма глюкозы альдозоредуктазу и сорбитолдегидрогеназу [7, 8]. Для калиевой соли фуллеренилпента-N-3-гидрокси-L-тирозина (ППФ-5) было изучено антидиабетическое действие на крысах с экспериментальным СД2 *in vivo*: введение данного соединения вызывало снижение уровня глюкозы в крови животных и восстановление морфологической структуры поджелудочной железы и печени [8]. Таким образом, показана перспективность исследования ППФ в качестве потенциальных антидиабетических средств.

В развитии СД2 важную роль играет окислительный стресс [9–11]. Дисфункция митохондрий и связанная с ней гиперпродукция супероксидных радикалов, которые наблюдаются при гипергликемии, объясняют один из основных меха-

низмов активации повреждения тканей при сахарном диабете [10]. Клеточный редокс-дисбаланс является движущей силой генерации активных форм кислорода (АФК) и развития окислительного стресса при диабете [12]. Окислительный стресс и АФК повсеместно опосредуют повреждение тканей, вызванное гипергликемией и глюколипотоксичностью [13]. При СД2 значительно снижаются содержание и активность антиоксидантных ферментов, а также восстановленной формы глутатиона, тогда как уровень свободных радикалов значительно увеличивается [14]. Показано, что АФК и окислительный стресс входят в число основных факторов, отвечающих за развитие инсулинорезистентности, дисфункции β-клеток поджелудочной железы, повышение производства глюкозы в печени и ее утилизации [15, 16].

Важным механизмом, связанным с патогенезом СД2, является неферментативное гликирование белков свободными сахарами, которое возрастает при гипергликемии, вызывает нарушение структуры и функций белков и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) [17–20]. Ингибиторы процесса образования КПГ оказывают положительный эффект при терапии СД2 и его осложнений [21], в связи с чем активно ведется создание и поиск ингибиторов неферментативного гликирования белков.

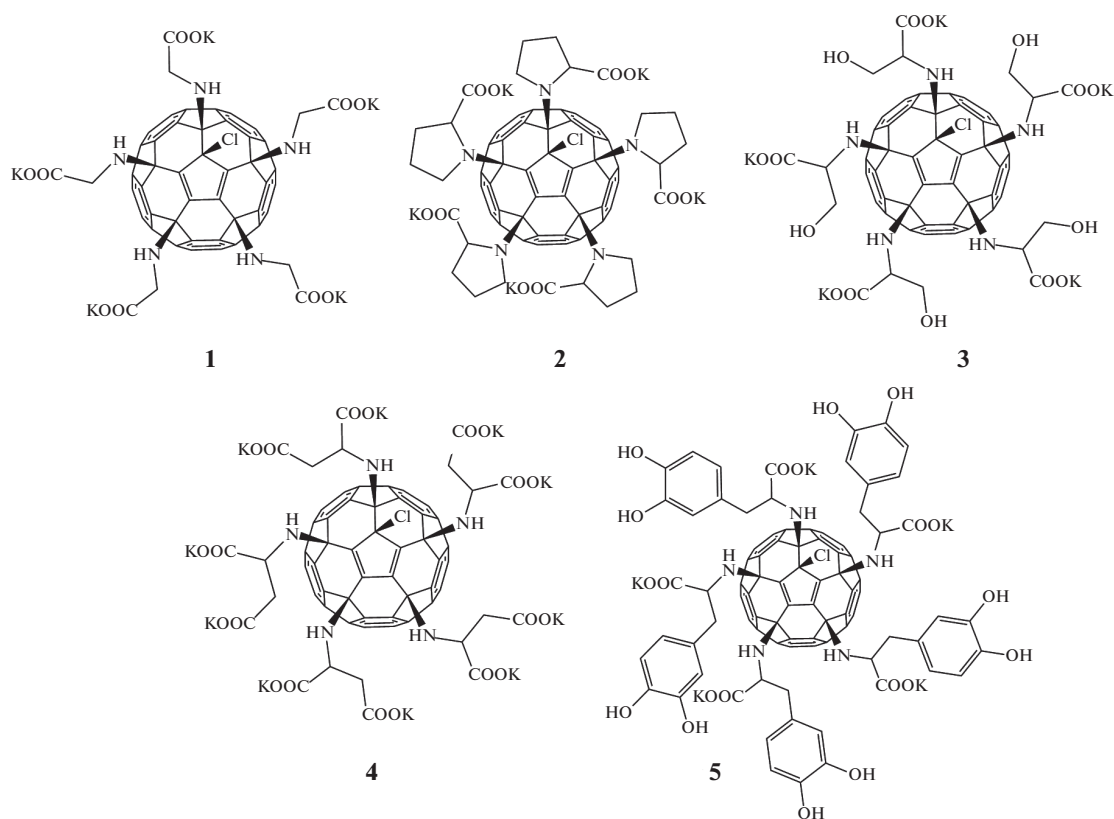


Рис. 1. Водорастворимые пентааминокислотные производные фуллерена C<sub>60</sub>.

Окислительный стресс и гликирование тесно связаны между собой. Неферментативное гликирование белков сопровождается увеличением свободнорадикальной активности [22]. На стадии формирования интермедиатов гликирования образуются АФК (пероксид водорода и гидроксильный радикал), что служит триггером окислительного стресса [12]. При этом окислительный стресс, развивающийся при длительной гипергликемии, также индуцирует процесс гликирования белков [23].

Таким образом, способность одновременно ингибировать процессы перекисного окисления липидов и неферментативного гликирования белков важна для соединений, направленных на терапию СД2 [24]. В связи с этим изучение антиоксидантных и антигликирующих свойств ППФ как потенциальных препаратов для терапии СД2 является актуальной задачей.

## МЕТОДЫ

**Исследуемые соединения.** Пентааминокислотные производные C<sub>60</sub> – калиевые соли фуллеренилпентааминокислоты (ППФ-1), фуллеренилпента-N-пирролидин- $\alpha$ -карбоновой (ППФ-2), фуллеренилпента-2-амино-3-гидроксипропановой (ППФ-3), фуллеренилпента-N-аминоянтарной (ППФ-4) кислот и фуллеренилпента-N-3-гидрокси-1-тирозина (ППФ-5) синте-

зировали согласно опубликованной ранее методике [25, 26]. Структуры показаны на рис. 1. Состав и строение полученных соединений были доказаны с использованием физико-химических методов исследования, спектральные данные сообщались в [5, 8, 25].

**Метод хемилюминесценции люминола.** Влияние исследуемых соединений на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли в гомогенате головного мозга мышей *in vitro* методом хемилюминесценции (ХЛ). Метод основан на определении изменения люминесценции люминола (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндиона), опосредованной взаимодействием хромофора со свободными радикалами, образование которых инициируется трет-бутилгидропероксидом (ТБГП) [27, 28].

Пробы (2 мл) содержали 0.5 мкМ люминола, 10 мкМ исследуемого соединения и гомогенат головного мозга мышей с концентрацией белка 1 мг/мл в трис-НСI буфере (0.1 М, pH = 7.4). В контрольные пробы вместо исследуемых соединений добавляли трис-НСI буфер. Реакцию инициировали добавлением ТБГП (0.073 М). Кинетику изменения ХЛ люминола регистрировали на хемилюминометре Luminometr-1250 (LKB Wallak, Швеция) в течение 15 мин. Измерения проводили при термостатировании (37°C) и барботировании пробы воздухом. Содержание свободных радикалов в системе оценивали по изменению светосум-

мы: площади под кинетической кривой зависимости интенсивности ХЛ люминола от времени при взаимодействии его со свободными радикалами и определяли по формуле

$$S = \int_{30}^{900} A_i dt, \quad (1)$$

где  $S$  – площадь под кривой ХЛ,  $A_i$  – текущее значение интенсивности ХЛ в момент времени  $t$ . Результаты оценивали в процентах относительно контрольных проб.

*Определение содержания малонового диальдегида по ТБК-активному тесту.* Интенсивность ПОЛ в гомогенате головного мозга мышей оценивали по содержанию в образцах малонового диальдегида (МДА) – одного из конечных продуктов окисления липидов [29]. Метод основан на реакции тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с продуктами ПОЛ. Опытные пробы (2 мл) содержали 10 мкМ исследуемых соединений и 1 мл гомогената головного мозга мышей (1 г мозга : 7 мл буфера) в К–Na-фосфатном буферном растворе (0.1 М, рН = 7.2). В контрольные пробы вместо исследуемых соединений добавляли К–Na-фосфатный буфер. Пробы термостатировали 30 мин при 37°C, реакцию приостанавливали добавлением 17%-ного раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Далее пробы центрифугировали 10 мин при 4000 об./мин на центрифуге Ohaus Frontier 5515R (Ohaus, США). Отбирали супернатант, добавляли 1 мл ТБК (0.8%). Пробы помещали на водяную баню (30 мин, 100°C). Оптическую плотность регистрировали на спектрофотометре Agilent Cary 60 (Agilent Technologies, США) при  $\lambda = 532$  нм. Концентрацию белка в гомогенатах определяли по методу Лоури [30].

Концентрацию МДА рассчитывали по формуле

$$C = D/(\varepsilon \cdot b), \quad (2)$$

где  $C$  – концентрация МДА, мкМ;  $D$  – оптическая плотность образца;  $\varepsilon$  – молярный коэффициент экстинкции, равный  $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ;  $b$  – содержание белка в пробе (мг). Результаты выражали в виде мкМ/мг белка, а также оценивали в процентах относительно контрольных проб.

Для оценки кинетики накопления МДА определяли содержание МДА в пробах в пяти кинетических точках с временным интервалом 15 мин (0–60 мин) при термостатировании (37°C).

*Антигликирующая активность соединений.* Влияние на процесс гликирования бычьего сывороточного альбумина (БСА) изучали по изменению специфической флуоресценции, характерной для конечных КППГ ( $\lambda_{\text{ex}} = 370$  нм,  $\lambda_{\text{max/em}} = 440$  нм). Реакцию гликирования воспроизводили по методу [31]. Проба (1 мл) содержала 0.5 мл БСА (4 мг/мл), 0.4 мл D-глюкозы (0.4 М) в Na-фосфатном буфере (рН = 7.4, содержание азид-

натрия – 0.02%) и 0.1 мл исследуемого соединения. В контрольные пробы вместо соединений добавляли буфер. В качестве позитивного контроля использовали аминоксидин [32]. Пробы инкубировали в термостате 48 ч при 60°C. После проведения инкубирования ППФ удаляли из проб путем осаждения белка ТХУ (100%) с последующим центрифугированием на центрифуге Ohaus Frontier 5515R (4 мин, 4°C, 13500 об./мин). Супернатант сливали, а осадок растворяли в 1 мл PBS (рН = 10). Интенсивность специфической флуоресценции гликированного БСА оценивали на спектрофлуориметре (Cary Eclipse, США)  $\lambda_{\text{ex}} = 370$  нм,  $\lambda_{\text{em}} = 440$  нм [31]. Для каждого вещества рассчитывали  $IC_{50}$  (концентрацию полумаксимального ингибирования процесса).

*Статистическую обработку результатов* проводили при помощи статистического пакета программы Microsoft Office. Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Достоверность различий определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Различия между средними значениями считали достоверными при уровне значимости 95% ( $p < 0.05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ППФ являются перспективными соединениями, проявляющими антидиабетическую активность [6–8].

Антиоксиданты способны защищать  $\beta$ -клетки поджелудочной железы от окислительного повреждения, предупреждать и снижать развитие патологических процессов, сопровождающих СД2 [16, 23]. В связи с этим для соединений, направленных на лечение СД2, важным свойством является способность ингибировать процессы ПОЛ [33]. В настоящем исследовании оценивали антиоксидантную активность нового класса ППФ.

Влияние ППФ на процесс индуцированного ПОЛ оценивали методом ХЛ в модельной системе гомогената головного мозга мышей. Количество выделившихся квантов света в процессе ХЛ люминола пропорционально количеству свободных радикалов, образовавшихся в реакциях ПОЛ. В присутствии антиоксидантов количество свободных радикалов снижается и, соответственно, уменьшается интенсивность ХЛ люминола [34].

Установлено, что при действии исследуемых ППФ уменьшается светосумма ХЛ люминола (рис. 2). Это свидетельствует о снижении интенсивности ХЛ люминола, а следовательно, об уменьшении содержания свободных радикалов в системе. Таким образом, наблюдаем ингибирование процесса ПОЛ в присутствии исследуемых ППФ. Снижение светосуммы в пробах при действии ППФ в концентрации 10 мкМ варьирует от 46 до 87% ингибирования относительно контроля.

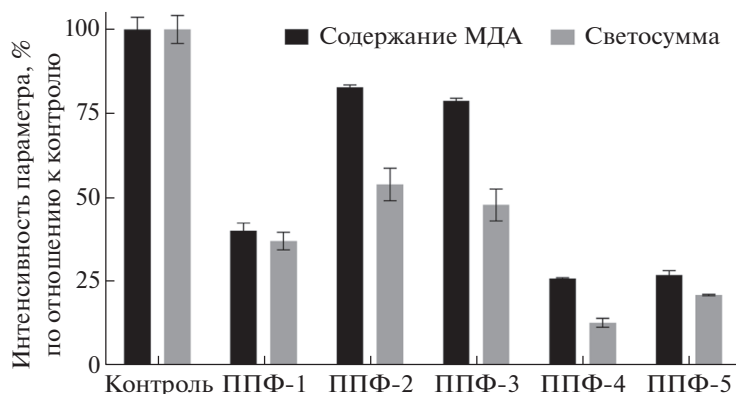


Рис. 2. Влияние ППФ (10 мкМ) на содержание МДА и светосумму хемилюминесценции люминола в процентах от контроля.  $p < 0.05$  относительно контроля.

Наиболее эффективными антиоксидантами являются ППФ-4 и ППФ-5, снижающие светосумму, а следовательно, и содержание свободных радикалов в образцах на 87 и 79% соответственно. ППФ-1 также проявило выраженное антиоксидантное действие, ингибируя процесс ПОЛ на 63% по сравнению с контролем. Таким образом, методом ХЛ показано, все исследуемые ППФ обладают способностью перехватывать свободные радикалы с различной степенью эффективности. Максимальную активность проявили соединения ППФ-4 и ППФ-5.

Антиоксидантную активность соединений также оценивали с помощью метода определения ТБК-активных продуктов спонтанного ПОЛ в гомогенате головного мозга мышей *in vitro* [35]. Как показано на рис. 2, исследуемые ППФ в концентрации 10 мкМ ингибировали образование МДА — одного из конечных продуктов ПОЛ. ППФ-4 и ППФ-5 проявили наиболее сильное антиоксидантное действие, ингибируя накопление МДА на 74 и 73% относительно контроля (проб, в которых определяли содержание МДА при спонтанном ПОЛ). ППФ-1 снижает содержание МДА на 60% относительно контроля и также является хорошим ингибитором процесса ПОЛ.

Кинетические кривые накопления МДА в гомогенате головного мозга мышей при спонтанном ПОЛ (контроль) и в присутствии ППФ в концентрации 10 мкМ представлены на рис. 3. Как видно из графика, под влиянием ряда ППФ снижалась скорость накопления МДА. Наиболее эффективно снижали процесс накопления продуктов ПОЛ в течение 60 мин ППФ-4 и ППФ-5. В присутствии ППФ-4 накопление МДА достоверно снижалось на 86 и 87% по сравнению с контролем при  $t = 45$  и 60 мин соответственно. ППФ-5 ингибировало накопление МДА на 88 и 90% при  $t = 45$  и 60 мин относительно контроля.

Аддендом ППФ-4 является производное янтарной кислоты, которая является известным антиоксидантом [36]. Адденд ППФ-5 — L-допа (L-3,4-дигидроксифенилаланин) также проявляет

антиоксидантные свойства в тестах *in vitro* [37]. Исходя из этого, антиоксидантные свойства ППФ-4 и ППФ-5 можно объяснить не только акцепторными свойствами сфероидов фуллерена, но и активностью аддендов [38].

Антиоксидантные свойства исследуемых ППФ подтверждают перспективность их дальнейшего изучения в качестве антидиабетических средств. Можно предположить, что антиоксидантная активность является одним из механизмов, благодаря которому наблюдали эффект восстановления морфологической структуры поджелудочной железы у крыс с экспериментальной моделью СД2, получавших инъекции ППФ-5.

Неферментативное гликирование белков многократно усиливается при СД2 вследствие гипергликемии и развития окислительного стресса и является одним из основных процессов патогенеза диабета, приводящих к развитию диабетических осложнений. Именно исследование влияния способности ингибировать процесс образования КПГ является актуальным при изучении потенциальных антидиабетических средств.

Влияние ППФ на процесс неферментативного гликирования БСА изучали *in vitro* по изменению специфической флуоресценции КПГ [31]. Концентрации ППФ, вызывающие ингибирование процесса гликирования БСА на 50% ( $IC_{50}$ ) представлены в табл. 1. Показано, что все изучаемые ППФ проявляют антигликирующую активность *in vitro*. Самым эффективным ингибитором гликирования БСА оказался ППФ-5 с  $IC_{50} = 15.1$  мкМ. Другие исследуемые соединения (ППФ-1, ППФ-2, ППФ-4) проявили значительную антигликирующую активность с  $IC_{50}$  от 30 до 63.5 мкМ. Наиболее слабые антигликирующие свойства показало соединение ППФ-3 ( $IC_{50} = 419.9$  мкМ). При этом все изучаемые ППФ превышают по эффективности аминоксидин ( $IC_{50} = 1294.4$  мкМ), известный стандартный ингибитор гликирования, который используется в

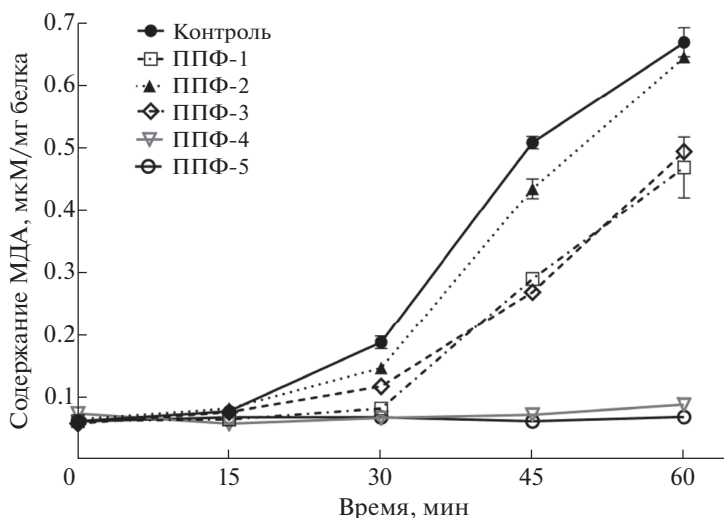


Рис. 3. Влияние ППФ (10 мкМ) на кинетику накопления малонового диальдегида в гомогенате головного мозга мышей. \*  $p < 0.05$  относительно контроля.

экспериментах *in vitro* в качестве позитивного контроля [39–41]. ППФ-5 в 86 раз эффективнее ингибирует процесс гликирования, чем аминокетонин.

Ингибиторы образования КПГ, обладающие антиоксидантной активностью, рассматривают как перспективные синергические средства против диабетических осложнений, связанных с усилением процесса гликирования [31, 42]. Среди исследованных ППФ сильное антигликирующее действие проявляют соединения, которые также обладают выраженными антиоксидантными свойствами: ППФ-1, ППФ-4 и ППФ-5. Исходя из этого, данные ППФ можно рекомендовать для дальнейшего исследования их антидиабетических свойств как *in vitro*, так и на экспериментальных моделях *in vivo*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано, что пентааминокислотные производные фуллерена  $C_{60}$  обладают антиоксидантной и антигликирующей активностью. Способность ППФ ингибировать процесс перекисного окисления липидов была исследована *in vitro* двумя методами: методом хемилюминесценции люминола по влиянию на инициированный ТБГП процесс ПОЛ; методом определения содержания МДА по ТБК-активному тесту при спонтанном ПОЛ. Показано, что исследуемые

ППФ проявляют выраженные антиоксидантные свойства. Наиболее эффективными антиоксидантами являются калиевая соль фуллеренилпента-N-аминоянтарной (ППФ-4) кислоты и калиевая соль фуллеренилпента-N-3-гидрокси-L-тирозина (ППФ-5). Влияние ППФ на процесс гликирования изучено по изменению специфической флуоресценции, характерной для конечных продуктов гликирования. Показано, что исследуемые ППФ демонстрируют выраженное антигликирующее действие, значительно превышающее (для ППФ-5 – в 86 раз) эффективность стандартного ингибитора аминокетонина.

Полученный результат указывает на перспективность дальнейшего изучения ППФ с целью создания на их основе лекарственных препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа.

Работа выполнена по теме Государственного задания, № государственной регистрации АААА-А19-119071890015-6. Работы по синтезу водорастворимых производных фуллеренов выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-43-08005). В работе использовано научное оборудование Научно-образовательного центра МГОУ в г. Черноголовка.

Таблица 1. Влияние ППФ на процесс гликирования БСА: концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ )

	ППФ-1	ППФ-2	ППФ-3	ППФ-4	ППФ-5	Аминокетонин
$IC_{50}$ , мкМ	30.0	63.5	419.9	40.2	15.1*	1294.4

\*Данные для ППФ-5 опубликованы в [7].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petrovic D., Seke M., Srdjenovic B., Djordjevic A. // J. Nanomater. 2015. V. 16. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2015/565638>
2. Hsieh F.Y., Zhilenkov A.V., Voronov I.I. et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. V. 9. № 13. P. 11482. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b01077>
3. Vorobyov V., Kaptsov V., Gordon R. et al. // J. Alzheimer's Dis. 2015. V. 45. № 1. P. 217. <https://doi.org/10.3233/JAD-142469>
4. Rašović I. // Mater. Sci. Technol. 2017. V. 33. № 7. P. 777. <https://doi.org/10.1080/02670836.2016.1198114>
5. Wong C.-W., Zhilenkov A.V., Kraevaya O.A. et al. // J. Med. Chem. 2019. V. 62. № 15. P. 7111. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00652>
6. Kotelnikova R.A., Smolina A.V., Zhilenkov A.V. et al. // Russ. Chem. Bull. 2018. V. 67. № 2. P. 366. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2082-y>
7. Soldatova Y.V., Kotelnikova R.A., Zhilenkov A.V. et al. // Dokl. Biochem. Biophys. 2019. V. 488. № 1. P. 320. <https://doi.org/10.1134/S1607672919050089>
8. Soldatova Y.V., Areshidze D.A., Zhilenkov A.V. et al. // J. Nanoparticle Res. 2021. V. 23. № 9. P. 202. <https://doi.org/10.1007/s11051-021-05313-2>
9. Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A. // Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus / Oxidative Stress in Aging. Eds. Miwa S. et al. Totowa, NJ: Humana Press, 2008. P. 191. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-420-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-420-9_11)
10. Brownlee M. // Diabetes. 2005. V. 54. № 6. P. 1615. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
11. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. // Trends Endocrinol. Metab. 2017. V. 28. № 9. P. 645. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>
12. Yan L.J. // J. Diabetes Res. 2014. V. 2014. P. 1. <https://doi.org/10.1155/2014/137919>
13. Shah M.S., Brownlee M. // Circ. Res. 2016. V. 118. № 11. P. 1808. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306923>
14. Demircan N., Gurel A., Armutcu F. et al. // Med. Sci. Monit. 2008. V. 14. № 2. P. 97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227768>
15. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. // Endocr. Rev. 2002. V. 23. № 5. P. 599. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039>
16. Rehman K., Akash M.S.H. // J. Cell. Biochem. 2017. V. 118. № 11. P. 3577. <https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
17. Ahmed N. // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005. V. 67. № 1. P. 3. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>
18. Takeuchi M., Yamagishi S. // Curr. Pharm. Des. 2008. V. 14. № 10. P. 973. <https://doi.org/10.2174/138161208784139693>
19. Wei Q., Ren X., Jiang Y., Jin H. et al. // BMC Cardiovasc. Disord. 2013. V. 13. № 1. P. 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-13>
20. Byun K., Yoo Y., Son M. et al. // Pharmacol. Ther. 2017. V. 177. P. 44. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.030>
21. Singh V.P., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. // Korean J. Physiol. Pharmacol. 2014. V. 18. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
22. Ansari N.A., Rasheed Z. // Biomeditsinskaya Khimiya. 2010. V. 56. № 2. P. 168. <https://doi.org/10.18097/pbmc20105602168>
23. Nowotny K., Jung T., Höhn A. et al. // Biomolecules. 2015. V. 5. № 1. P. 194. <https://doi.org/10.3390/biom5010194>
24. Meenatchi P., Purushothaman A., Maneemegalai S. // J. Tradit. Complement. Med. 2017. V. 7. № 1. P. 54. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.01.002>
25. Kornev A.B., Khakina E.A., Troyanov S.I. et al. // Chem. Commun. (Camb). 2012. V. 48. № 44. P. 5461. <https://doi.org/10.1039/c2cc00071g>
26. Трошин П.А., Корнев А.Б., Хакина Е.А., Разумов В.Ф. Аминофуллерены и способ их получения. Пат. 2460688 (Россия). 2010.
27. Васильев П.Ф. // Успехи физ. наук. 1966. Т. 89. № 3. С. 409.
28. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. Уфа: БГМУ, 1995. 90 с.
29. Slater T.F. // Methods Enzymol. 1984. V. 105. P. 273.
30. Lowry O., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. // Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265.
31. Chen Y.F., Roan H.Y., Lii C.K. et al. // J. Med. Plants Res. 2011. V. 5. № 11. P. 2322. <https://doi.org/10.5897/JMPR.9001080>
32. Matsuura N., Aradate T., Sasaki C. et al. // J. Heal. Sci. 2002. V. 48. № 6. P. 520. <https://doi.org/10.1248/jhs.48.520>
33. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. V. 39. № 1. P. 44. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
34. Владимиров Ю.А., Прокурнина Е.В. // Успехи биологической химии. 2009. Т. 49. С. 341.
35. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физико-химическими агентами. Воронеж: изд-во Воронеж. ун-та. 2000. 296 с.
36. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. V. 153. № 3. P. 336. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1709-5>
37. Gülçin İ. // Amino Acids. 2007. V. 32. № 3. P. 431. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0379-x>
38. Kotelnikova R.A., Faingol'd I.I., Poletaeva D.A. et al. // Russ. Chem. Bull. 2011. V. 60. № 6. P. 1172. <https://doi.org/10.1007/s11172-011-0184-x>
39. Jagdale A.D., Bavkar L.N., More T.A. et al. // J. Diabetes Complications. 2016. V. 30. № 3. P. 398. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.01.001>
40. Ramkissoon J.S., Mahomoodally M.F., Subraty A.H., Ahmed N. // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2016. V. 6. № 6. P. 492. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.01.016>
41. Grzegorzczak-Karolak I., Gołab K., Gburek J. et al. // Molecules. 2016. V. 21. № 6. P. 739. <https://doi.org/10.3390/molecules21060739>
42. Séro L., Sanguinet L., Blanchard P. et al. // Molecules. 2013. V. 18. № 11. P. 14320. <https://doi.org/10.3390/molecules181114320>