

ІНСТИТУТ GERONTOLOGII  
AKADEMII MEDYCHNYKH NAUK UKRAINI

*На правах рукопису*

СІВАЧЕНКО Оксана Єфремівна

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ФЕРМЕНТНИХ  
СИСТЕМ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ З УРАХУВАННЯМ  
ЇХ ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНОВАНОСТІ

03.00.04 - біохімія

**Автореферат**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Київ - 1994

АВ 29.590

Дисертацією в рукопис

Робота виконана в Інституті фтизіатрії та пуль-  
монології АМН України

Науковий керівник - доктор медичних наук  
КОРЖОВ Віталій Іванович

Офіційні опоненти - доктор біологічних наук,  
професор  
ЖИЛА Віра Антонівна

доктор медичних наук  
КУЛЬЧИЦЬКИЙ Олег Костянтинович

Провідна установа - Київський державний інститут удоско-  
налення лікарів

Захист відбудеться "26" травня 1994 року о .. годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 001.28.01. в  
Інституті геронтології АМН України (252114, м.Київ, вул.Вишго-  
родська, 87).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту

Автореферат розісланий "16" квітня 1994 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  Поталенко Р.І.

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00777805 (Y)

### Актуальність проблеми

Вивчення процесів біотрансформації коенобіотиків, в тому числі лікарських речовин, є одним з актуальних напрямків досліджень, що ведуть до більш повного розуміння механізмів дотримання гомеостазу. Широке застосування вибірково токсичних сполук у вигляді ліків, гербіцидів, пестицидів є важливим фактором впливу на внутрішнє середовище організму.

Чужорідні речовини можуть проявляти цитотоксичність у вихідній формі, або у вигляді активних метаболітів ще більшої токсичності /Лакін К.М., Крилов Ю.Ф., 1981; Тіунов Л.А., 1990/. Крім того, дія коенобіотиків може бути спрямована на утворення активних форм кисню і породжувати велику кількість продуктів вільнорадикального окислення /Арчаков А.И., 1983/. Знешкодження цих сполук відбувається, головним чином, у печінці, яка володіє великим набором ферментних систем високої потужності та відносно низької специфічності /Guengeuch F.P., 1990/.

Вивчення властивостей ферментних систем біотрансформації, пов'язаних з певними генетичними ознаками, заслуговує особливої уваги. В літературі описані випадки генетично обумовлених ферментопатій, які спричиняють до небажаних наслідків вживання лікарських речовин - інтоксикацій, т.і. /Шалошников А.М., 1975; Скаун Н.П., 1981; Kirilin W.G., 1989/. Серед них такі випадки особливе місце належить "швидким" та "повільним" ацетиляторам ізоніаїду /Evans D.A., 1971; Соколова Г.В., 1983/ Метаболізм цієї сполуки, а також ряду інших, забезпечується, головним чином, функціонуванням ацетилтрансферази, ферменту, розподіл активності якого в організмі генетично детермінований /Смірнов Г.А., 1981, 1982; Шаралов В.И. и др., 1993/.

Важливе місце в сучасних наукових дослідженнях посідає

вивчення особливостей детоксикаційних процесів, що виникають у відповідь на перебіг патологічних процесів /Луківнюк П.І., Бушма П.І., 1988/. Для успішного проведення фармакотерапії необхідно враховувати комплекс факторів, до яких належать, як генетичні, так і надбані, супутні тій чи іншій патології. В літературі висвітлені питання щодо змін процесів біотрансформації при захворюваннях печінки /Жумадилов Ш.Ш., 1991/, опіках /Хакимов З.З., 1989/, порушеннях серцево-судинної діяльності /Девєв Л.І. та ін., 1988/. В зв'язку з цим, постає питання пошуку засобів корекції порушених функцій ферментних систем біотрансформації.

Однак, до цього часу невідомо, чи бімодальний розподіл ацетилтрансферазної активності в межах популяції супроводжується особливостями функціонування інших ферментів, що беруть участь у метаболіах хімічних речовин. Лишається недостатньо вивченими аміни, що відбуваються у ферментних системах біотрансформації коенобіотиків при бронхолегеневій патології.

*Мета дослідження.* Вивчити залежність процесів біотрансформації від генетичного поліморфізму ацетилтрансферази в нормі та при експериментальній бронхолегеневій патології та можливість регулювання детоксикаційних процесів.

#### Задачі дослідження.

1. Вивчити основні показники системи ферментів мікросомального окислення печінки - НАДФН цитохром Р-450-редуктази, вміст цитохромів Р-450 та b<sub>5</sub>, N - деметилазу та р - гідроксилазу активності у груп тварин з різною ацетилтрансферазною активністю.

2. Вивчити деякі показники другої фази метаболізму коенобіотиків, процесу кон'югації, - активність глутатіон-S-трансферази в мікросомальній фракції та в цитозолі печінки тварин з

різними фенотипами ацетилювання.

3. Вивчити кореляцію між генетичною належністю організму до певного типу інактиваторів та особливостями функціонування ферментів мітросомального окислення та ферментів кон'югації в нормі та при бронхоспазі.

4. Вивчити вплив флавоноїда рослинного походження кверцетина на процеси біотрансформації ксенобіотиків та можливості його застосування як засобу корекції метаболізму екзогенних хімічних речовин.

#### Новизна роботи.

Встановлені суттєві відмінності в активності ферментів біотрансформації ксенобіотиків у тварин, які належать до різних фенотипових груп за ознакою швидкості ацетилювання ізоніаїду. Результати проведених дослідів свідчать про вплив бронхоспазму на перебіг детоксикаційних процесів, що може бути додатковим джерелом дестабілізації гомеостазу.

Науково обгрунтована доцільність застосування кверцетину для активації окремих ферментів кон'югації, що може виявитися необхідним при явищах інтоксикації, які супроводжуються пригніченням активності цих ферментів.

Практична значимість результатів. Отримані в роботі дані розширюють уявлення про особливості процесів детоксикації та біотрансформації ксенобіотиків, а також можуть бути обгрунтуванням для пошуку та розробки засобів корекції метаболізму хімічних речовин, що має значення для терапії, фармакології, токсикології.

Апробація роботи. Матеріали дисертаційної роботи були викладені та обговорені на VI Українському біохімічному з'їзді (Київ, 1992 р.); на Симпозиумі "Актуальні проблеми анімало-

гії" (Москва, 1992 р.); на конференції "Актуальні проблеми клінічної фармакології" (Рінниця, 1993 р.); на Міжнародному симпозіумі "Системно-антисистемная регуляція в нормі и при патології" (Київ, 1993 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 104 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження та чотирьох розділів власних досліджень. Список використаних літературних джерел містить 167 найменувань. У дисертації 5 таблиць, 9 малюнків.

Публікації. По темі дисертації опубліковано 6 робіт.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проводили на 180 гвінейських свинках. Тварини підлягали розподілу на три групи за належністю до типу ацетилювання, який визначали по вмісту ізоніазиду в крові тварин через три години після введення. Вміст ізоніазиду визначали полярографічним методом Пилипчук Н.С./1986/. До I групи були віднесені тварини із швидким типом ацетилювання, до II - із середньою швидкістю ацетилювання, III групу складали повільні ацетилятори.

Об'єктом дослідження слугували мікросоми печінки та цитозоль, які отримували на ультрацентрифугі VAC - 801 за методикою /Карузіна І.І., Арчаков А.І., 1977/. Про стан ферментних систем метаболізму коензотиків судили виходячи з вимірювання вмісту цитохромів P-450 та b<sub>5</sub>, активності амінопірин-N-деметилази, анілін-p-гідроксилази, глутатіон-трансферази та гамма-глутамілтранспептидази.

Визначення вмісту цитохромів P-450 та b<sub>5</sub> проводили за методом Omura і Sato /1964/ спектрофотометрично на двопробнево-

му спектрофотометрі "Spereord", в середовищі інкубації, яке містило 100 ммоль Tris-HCl буфера (pH - 7,4 ). Вміст мікросомного білку в пробі складав 1-2 мг/мл.

Активність НАДФН-цитохром Р-450-редуктази визначали спектрофотометрично методом Карузіної І.І. та Арчакова А.І./1977/. Інкубаційна суміш містила 100 ммоль НАДФН, 50 ммоль цитохрома, 330 ммоль NaCN , 100 ммоль Tris-HCl буфера (pH 7,4).

Швидкість N-деметилування амінопіріну визначали по кількості утвореного формальдегіду в середовищі інкубації, що містило в 1 мл 3 ммоль НАДФН, 8 ммоль амінопіріну, 5 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 50 ммоль Tris-HCl буфера (pH 7,4 ), 1,5 мг білку мікросом /Карузіна І.І., Арчаков А.І., 1977/

Швидкість р-гідроксилювання аніліну визначали по кількості утвореного р-амінофенола в середовищі інкубації, яке містило в 1 мл 3 ммоль НАДФН, 3 ммоль аніліну, 16 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 40 ммоль Tris-HCl буфера (pH 7,4 ), 2 мг білку мікросом /Карузіна І.І., Арчаков А.І., 1977/.

Активність глутатіон-трансферази визначали спектрофотометрично по методу Jakoby W.B./1986/ по кольоровій реакції відновленого глутатіону з 1-хлор 2,4-динітробензолом.

Активність гамма-глутамілтрансферази визначали по швидкості утворення р-нітроаніліна в середовищі інкубації, яке містило в 1 мл 100 ммоль Tris буфера, 4,4 ммоль L-гамма-глутаміл-р-нітроанілід, 70 ммоль глицилгліцина, (pH 8,2) /Rosalky S.B. and Tarlow D. 1974/

Модель бронхоспазму формували інгаляційним методом /H.Friebel, 1954, Комісар О.К., 1987/. Тварин було сенсibilізовано внутрішньочеревинним введенням яєчного альбуміну. Повторну сенсibilізацію проводили через 48 годин. Через 6 тижнів той же

алерген вводили інгаляторно в розведенні 1:10 на протязі 30 секунд.

Для дослідження впливу кверцетину його вводили тваринам на протязі 7 днів з розрахунку 0,07 г/кг живої ваги.

Вміст білку визначали за методом Lowry O.H. et al./1951/. Статистичну обробку результатів досліджень проводили використовуючи t-критерій Ст'юдента та критерій  $\chi^2$ -квадрат /Камінський Л.С., 1964; Алмарин И.П. та ін., 1971/.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вимірювання вмісту неметаболізованого ізоніазиду в крові тварин та статистична обробка результатів з застосуванням критерія погодження  $\chi^2$ -квадрат показали, що в межах досліджуваної вибірки тварин відсутній нормальний розподіл показників швидкості метаболізму ізоніазиду. Це дозволило виділити три групи ацетиляторів: I група - сильні інактиватори (вміст ізоніазиду 0 - 4,5 мкг/мл крові), II група - середні і III група - слабкі інактиватори (вміст ізоніазиду відповідно 5 - 8,5 та більше 9 мкг/мл крові), що відображено на малюнку 1.

Центральне місце в процесах біотрансформації коензимів належить мікросомальній гідроксилуючій системі, що містить цитохром P-450, як термінальну оксидазу. Проведені нами дослідження показали існування розподілу вмісту цього гемопротейду між виділеними групами тварин: у сильних ацетиляторів -  $(0,75 \pm 0,02)$  нмоль/мг білку; у середніх -  $(0,67 \pm 0,01)$  нмоль/мг білку, а у слабких -  $(0,54 \pm 0,2)$ . Вміст цитохрому

б<sub>5</sub>, який вважається середньою ланкою НАДФН - залежного редокс-ланцюга, розподілявся таким чином: I група - (0,43 - 0,02) нмоль/мг білку; II група - (0,35 - 0,02) нмоль/мг білку; III група - (0,28 - 0,02) нмоль/мг білку.

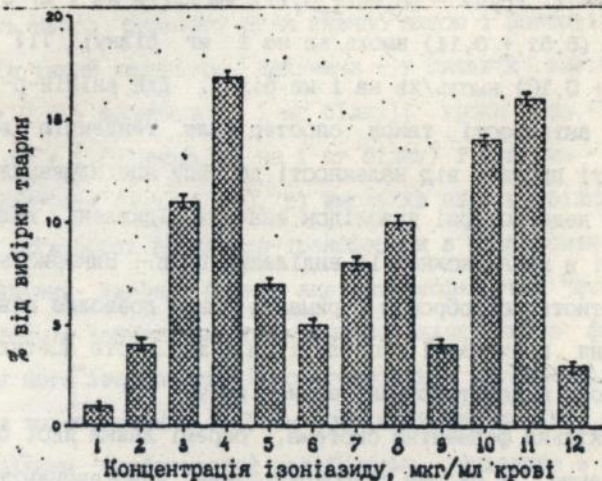


Рис.1. Гістограма розподілу вибірки гвінейських свинків по вмісту ізоніазиду (нормальний розподіл відкидається по критерію  $\chi^2$ -квдрат)

Подальші дослідження показали, що для активності НАДФН цитохром Р-450- редуктази також існує подібний розподіл. У тварин I групи цей показник становив 5,9 нмоль/хв на 1 мг білку; II - 5,6 нмоль/хв на 1 мг білку; III - 5,1 нмоль/хв на 1 мг білку.

Аналіз даних літератури дає змогу припустити, що такий розподіл можна пояснити або різним вмістом гемопротеїдів у клітинах печінки тварин з різними фенотипами ацетилювання, або існуванням конформаційних особливостей ферментних білків, які спричиняли б до підвищення активності за рахунок зміни місцепо-

ложення активного центру /Тиунов Л.А., 1988; Шаратов В.И., 1993/.

Проведені нами вимірювання амінопірин- N-деметилазної активності мікросом печінки тварин показали існування суттєвих відмінностей цього показника у тварин з різними типами ацетилювання: I група -  $(5,96 \pm 0,11)$  нмоль/хв на 1 мг білку; II група -  $(5,51 \pm 0,11)$  нмоль/хв на 1 мг білку; III група -  $(4,41 \pm 0,10)$  нмоль/хв на 1 мг білку. Для анілін-р-гідроксилазної активності також спостерігали тенденцію залежності швидкості процесу від належності до типу ацетилювання, але ці відміни недостовірні внаслідок значних відхилень величин активності в межах кожної із виділених груп. Використання методів статистичної обробки отриманих даних дозволяє говорити про існування позитивної кореляції між швидкістю ацетилювання та активністю N-деметилування амінопірину.

Оскільки ферментна система, окремі ланки якої були розглянуті вище, є місцем гідроксилювання найрізноманітніших по своїй природі сполук, в тому числі лікарських речовин, існування встановлених нами відмінностей, які корелюють з належністю тварин до різних фенотипів ацетилювання, може спричинити до непередбачених відмінностей метаболізму цих речовин.

Вивчення процесів біотрансформації хімічних речовин передбачає вивчення механізмів I та II фази цього процесу, їх взаємозв'язку та взаємовпливу. Реакції кон'югації належать до II фази біотрансформації і є істинно реакціями детоксикації.

Кон'югація з глутатионом є характерною для багатьох ендотоксичних субстратів і забезпечується глутатіон-S-трансферазами - родиною ферментів, які характеризуються досить низькою субстратною специфічністю.

Проведені нами дослідження показали, що тварини з різними

фенотипами ацетилювання мають різну активність глутатіон-S-трансферази в мікросомах печінки. У представників I групи вона дорівнює  $(13,71 \pm 0,08)$  нмоль/хв на 1 мг білку; II -  $(8,29 \pm 0,18)$  нмоль/хв на 1 мг білку; III -  $(6,82 \pm 0,11)$  нмоль/хв на 1 мг білку. В той же час, в цитозольній фракції активність цього ферменту була значно вищою і розподіл її носив зовсім інший характер: найнижча - у сильних ацетиляторів  $((34,20 \pm 0,63)$  нмоль/хв на 1 мг білку); трохи вище - у середніх  $((35,10 \pm 1,23)$  нмоль/хв на 1 мг білку) і найвище - у слабких ацетиляторів  $((38,41 \pm 0,72)$  нмоль/хв на 1 мг білку). Такий розподіл активності глутатіон-трансферази в мікросомах та цитозолі печінки тварин різних ацетиляторських "фенотипів" можна пояснити існуванням поліморфного складу цього ферменту, розподілу його ізоформ та різною генетичною обумовленістю. Переважання вмісту певних ізоформ може мати вирішальне значення для формування особливостей метаболізму. Виходячи з принципу зворотнього зв'язку в живому організмі, можна припустити, що деякі метаболіти можуть бути додатковими індукторами активності певних ізоформ фермента.

Поряд з вивченням глутатіон-трансферазної активності, проводили дослідження активності гамма-глутамілтранспептидази (КФ 2.3.2.2.) - фермента, який каталізує реакцію кон'югації гамма-глутамільного радикала глутамілової кислоти з акцепторним пептидом, або амінокислотою. Цей фермент грає важливу роль в обміні глутатіону і локалізований на зовнішньому боці мембрани. У представників I групи активність цього ферменту складала  $(6,59 \pm 1,05)$  нмоль/хв на 1 мг білку, що на 32 % нижче, ніж у слабких ацетиляторів  $((9,63 \pm 2,5)$  нмоль/хв на 1 мг білку). У тварин II групи вищегадана активність складала  $(6,01 \pm 0,70)$  нмоль/хв на 1 мг білку, що на 37 % вище, ніж у слабких

ацетиляторів, але майже не відрізняється від активності цього ферменту у мікросомах печінки сильних ацетиляторів.

Таким чином, тваринам з низькою ацетилтрансферазною активністю властиві вищі значення активностей мікросомальних глутатіонтрансферази та гамма-глутамілтрансферази. Маючи адатність каталізувати реакції кон'югації різноманітних електрофільних субстратів, глутатіонтрансфераза є важливою ланкою процесів детоксикації. Тому існування різних рівнів глутатіонтрансферазної активності в печінці розглянутих фенотипів має велике значення для реалізації активності лікарських препаратів та процесів детоксикації.

З метою вивчення впливу бронхо-легеневої патології на процеси біотрансформації була використана модель алергічного бронхоспазму /Friebel, 1954/. Відомо, що розвиток алергії негайного типу супроводжується виникненням ферментопатій, які відображають порушення кофермент-ферментних взаємозв'язків /Ющик Л.В., 1986/.

Результати проведених експериментів показали, що бронхоспазм обумовлює достовірне зниження вмісту цитохрома b<sub>5</sub> на 59 - 68 %. Поряд з цим, спостерігається підвищення вмісту цитохрома P-450 в середньому на 40 - 50 % незалежно від типу ацетилювання, всупереч очікуваному зниженню характерному для гіпоксичних станів. Використана модель патологічного стану обумовила збільшення анілін-р-гідроксилазної активності у всіх описаних вище фенотипів ацетилювання. У тварин з II групи цей показник збільшився в 3,7 раз, у сильних ацетиляторів - в 1,9 раз, а у слабких - в 2,4 рази, що відображено на рисунку 2.

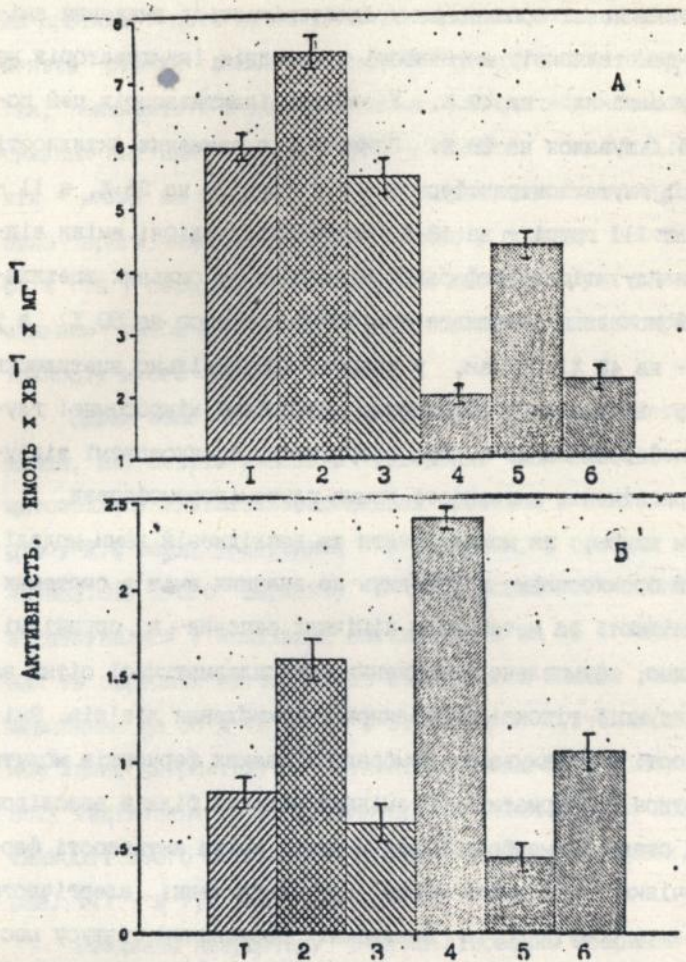


Рис. 2 Зміни ферментативної активності:

А - N-деметилування амінопірину,

Б - р-гідроксилування аніліну.

1,2 - сильні ацетилятори, 3,4 - середні ацетилятори, 5,6 - слабкі ацетилятори. 1,3,5 - норма, 2,4,6 - бронхоспази.

При виникненні бронхоспазму спостерігається зниження амінопірин-N-деметилазоної активності у середніх інактиваторів на 64 % та у слабких - на 49 %. У сильних інактиваторів цей показник збільшувався на 26 %. Показовим є зниження активності цитозольної глутатіонтрансферази: в I групі - на 25 %, в II - на 55 % і в III групі - на 48 %. Одночасно, подібні зміни відбувалися з глутатіонтрансферазою мікросом: у сильних ацетиляторів цей показник зменшився порівняно з нормою на 50 %, а у середніх - на 42 %. Однак, у тварин, що повільно ацетилюють ізоніазид, відбувалося збільшення активності мікросомної глутатіонтрансферази на 35 %. При алергічному бронхоспазмі відбувається пригнічення активності гамма-глутамілтрансферази.

Таким чином, як можна бачити на дослідженій нами моделі, алергічний бронхоспазм призводить до значних змін в системах, які відповідають за метаболізм хімічних речовин в організмі. Це, очевидно, обумовлено ушкодженням ендоплазматичної сітки за рахунок індукції гіпоксією перекидного окислення ліпідів. Зміни активності досліджуваних мембранованих ферментів можуть зумовлюватися конформативними змінами молекул білків внаслідок порушення стану біомембран. Поряд з цим, зміни активності ферментів печінки, які мають місце при виникненні алергічного бронхоспазму, можуть бути викликані порушенням статусу месенджерних систем і опосередковані впливом останніх на системи білкового синтезу.

Описані вище порушення, які виникають у ферментних системах біотрансформації коензимів при розглянутій патології, можуть бути додатковим патогенним фактором і мати вирішальне значення у формуванні небажаної відповіді організму до введення екзогенних хімічних речовин, зокрема, ліків.

Подальші дослідження показали, що застосування кверцетину на протязі 7 днів призводило до помітних змін діяльності ферментів різних ланок процесу біотрансформації ксенобіотиків. Так, активність N-деметилування амінопіріну зменшувалась у сильних ацетиляторів на 87 %, у слабких - на 63 %, а у середніх - майже на 80 %. Анілін-p-гідроксилана активність також була пригнічена порівняно з нормою у сильних інактиваторів на 64 % та у середніх - на 32 %. При цьому у групі тварин з повільним типом ацетилювання спостерігали значне зростання активності цього ферменту.

Однак найбільш суттєвим виявився вплив кверцетину на ферменти, які беруть участь в утворенні кон'югатів. Активність цитозольної глутатіонтрансферази зростала у сильних ацетиляторів у 2,4 рази, у середніх - в 3,1 рази, у слабких - 2,6 рази. Активність цього ферменту в мікросомальній фракції печінки збільшувалась у повільних ацетиляторів на 15 % проте, у сильних та середніх ацетиляторів відбувалося значне зниження цього показника на 66 % та на 45 % відповідно. Суттєвим виявився також вплив кверцетину на активність гамма-глутамілтрансферази у всіх виділених груп ацетиляторів. Спостерігали зростання активності цього ферменту у тварин I групи в 4,3 рази, II - 8,8 раз, III - в 7,1 раз.

Введення кверцетину сенсибілізованим тваринам на протязі декількох днів, які передували бронхоспазу, призводило до пом'якшення дії алергена на сенсибілізований організм, що втілювалось у зменшенні кількості випадків виникнення бронхоспазму. В зв'язку з цим процент літальності знижувався майже на 20%. При цьому спостерігали збільшення активності цитозольної глутатіонтрансферази у тварин всіх типів ацетилювання: у швидких

ацетиляторів в 2,6 рази, у середніх - у 5,3 рази, у повільних - 4,2 рази. У мікросомах печінки активність цього ферменту також зростала у середніх та слабких ацетиляторів (у 2,5 - 2,7 рази), але зменшувалася у сильних - на 13 % порівняно із значеннями цих показників при модельованому бронхоспазмі без застосування кверцетину.

Таким чином, можна говорити про нормалізуючий вплив флавоноїду на порушені функції окремих ланок процесу детоксикації, якими, зокрема, є діяльність глутатіонтрансфераз.

#### ВИСНОВКИ

1. Фенотипові відмінності ацетилтрансферазної активності супроводжуються відмінностями вмісту цитохромів b<sub>5</sub> та P-450 в мікросомах печінки.

2. Тваринам з високою швидкістю метаболізму ізоніазиду властиві вищі показники амінопірин-N-деметилазної, цитохром P-450-редуктазної, анілін-p-гідроксилазної активності.

3. Слабкі ацетилятори, головним чином, мають нижчу активність і інших ферментів біотрансформації, ніж сильні та середні, крім гамма-глутамілтранспептидази та цитозольної глутатіонтрансферази, показники активності яких найвищі саме у слабких ацетиляторів.

4. Експериментальний бронхоспазм спричинює зниження рівня цитохрому b<sub>5</sub> та активності цитозольної глутатіонтрансферази в печінці тварин всіх фенотипових груп.

5. Застосування кверцетину приводить до зниження амінопірин-N-деметилазної, анілін-p-гідроксилазної та глутатіонтрансферазної активності в мікросомах печінки, але підвищує активність гамма-глутамілтрансферази та цитозольної глутатіонтранс-

ферази.

6. Введення кверцетину сенсibiliзаованим тваринам приводить до підвищення активності  $\gamma$ -глутамілтрансферази та глутатіонтрансферази, які в умовах перебігу бронхоспазму, навпаки, мають знижену активність.

7. Результати проведених досліджень служать експериментальним обґрунтуванням для розробки оптимальних схем фармако-терапії з урахуванням належності до типу ацетилювання.

#### СПИСОК РОБИТ,

що опубліковані по темі дисертації

1. Активність процесів біотрансформації в залежності від генетичних особливостей /Коржов В.І., Рудя Н.В., Сомирко Т.О., Сиваченко О.Е. //Матеріали VI Українського біохімічного з'їзду.- Київ.- 1992.-Ч.І.-С. 123-125.
2. Изучение активности ферментов биотрансформации в качестве прогностического теста для оценки эффективности лекарственных препаратов / Рудая Н.В., Сиваченко О.Е., Алферов А.Н., Коржов В.И.// Актуальные проблемы клинической фармакологии, Тез. докл. конф., Винница, октябрь, 1993, -33.
3. Сиваченко О.Е., Рудая Н.В., Сердюк Т.М. и др. Влияние флавоноида кверцетина на систему ферментов детоксикации//Системно-антисистемная регуляция функций в норме и патологии. Сб. науч. трудов III Международного симпозиума "Системно-антисистемная регуляция в живой и неживой природе". Под ред. проф. В.Т. Антоненко, Киев, 1993.-С.70.

ЛНБ ім. В. Стефанька  
АН України

4. Сердюк Т.М., Храмов А.В., Сиваченко О.Е. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных хроническим бронхитом в зависимости от фенотипического варианта  $\alpha_2$ -ингибитора протеиназа // Системно-антисистемная регуляция функций в норме и при патологии. Сб. науч. трудов III международного симпозиума "Системно-антисистемная регуляция в живой и неживой природе". Под ред. проф. В.Т. Антоненко, Киев, 1993. - С. 69-70.
5. Нарушения в системе биотрансформации коенобиотиков при модельном процессе бронхоэпазма / Сиваченко О.Е., Рудая Н.В., Алферов А.Н. и Коржов В.И. // Там же. С. 71
6. Рудая Н.В., Сиваченко О.Е., Алферов А.Н. и др. Состояние системы ферментов микросомального окисления в зависимости от ацетилтрансферазной активности // Укр. биохим. журн., 1993, N 6, С. 108-112.

*O. Sivas*

461810

AB 29.598

**AB 29.598**