УДК 616.1

Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин

Ю.Ю. Лавришин¹, І.С. Вархоляк¹, Т.В. Мартишук², З.А. Гута¹, Л.Б. Іванків¹,
О.Р. Паладійчук³, С.Д. Мурська⁴, Б.В. Гутий¹, Д.Ф. Гуфрій¹
bvh@ukr.net

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького,
вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010, Україна;

²Інститут біології тварин НААН, вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна;

³Вінницький національний аграрний університет, вул. Сонячна, 3, м. Вінниця, 21008, Україна;

⁴Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

В огляді літератури узагальнено дані про класифікацію та характеристику системи антиоксидантного захисту організму тварин. Дана модель об'єднує в собі низку різних за своєю природою речовин. Кожен із компонентів антиоксидантної системи діє у тісному взаємозв'язку з іншими її структурними елементами, гармонійно доповнює, а в багатьох випадках – підсилює дію один одного. Функціональну основу системи антиоксидантного захисту формує глутатіонова система, складовими елементами якої є власне глутатіон і ензими, що каталізують реакції його зворотнього перетворення (окиснення ↔ відновлення). До даних ензимів відносять глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу.

Більшість дослідників умовно розподіляють систему антиоксидантного захисту на ензимну та неензимну. До ензимної ланки системи антиоксидантного захисту належать: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза та інші ензими. До неензимної системи належать жиророзчинні вітаміни А, Е і К, водорозчинні вітаміни С і РР, біогенні аміни, глутатіон, каротиноїди, убіхінон, стерини. Як ензимна, так і неензимна системи антиоксидантного захисту є наявні у кров'яному руслі. Активність ензимної антиоксидантної системи є дуже добре регульована і залежить від віку тварин, фізіологічного стану, динаміки гормонів, інтенсивності синтезу антиоксидантного ензиму, рН середовища, наявності кофакторів, інгібіторів, активаторів та інших чинників. Неензимна ланка антиоксидантної системи не потребує стільки багатьох регуляторів так, як сама хімічна речовина – антиоксидант – вступає у хімічну реакцію з радикалом. Змінюватись може хіба що швидкість реакції.

Ключові слова: фармакологія, система антиоксидантного захисту, антиоксиданти, ензимна та неензимна ланки

Биологическое значение системы антиоксидантной защиты организма животных

Ю.Ю. Лавришин¹, И.С. Вархоляк¹, Т.В. Мартышук², З.А. Гута¹, Л.Б. Иванкив¹,
Е.Р. Паладийчук³, С.Д. Мурська⁴, Б.В. Гутий¹, Д.Ф. Гуфрий¹
bvh@ukr.net

¹Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого,
ул. Пекарская, 50, г. Львов, 79010, Украина

²Институт биологии животных НААН, ул. В. Стуса, 38, г. Львов, 79034, Украина

³Винницкий национальный аграрный университет, ул. Солнечная, 3, г. Винница, 21008, Украина

Citation:

Lavryshyn, Y.Y., Varkholyak, I.S., Martyschuk, T.V., Guta, Z.A., Ivankiv, L.B., Paladisichuk, O.R., Murska, S.D., Gutij, B.V., Gufriy, D.F. (2016). The biological significance of the antioxidant defense system of animals body. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S.Z. Gzhytskyj*, 18, 2(66), 100–111.

⁴Государственный научно–исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок, ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

В обзоре литературы обобщены данные о классификации и характеристике системы антиоксидантной защиты организма животных. Данная модель объединяет в себе ряд различных по своей природе веществ. Каждый из компонентов антиоксидантной системы действует в тесной взаимосвязи с другими ее структурными элементами, гармонично дополняет, а во многих случаях – усиливает действие друг друга. Функциональную основу системы антиоксидантной защиты формирует глутатионовая система, составными элементами которой являются собственно глутатион, энзимы, которые катализируют реакции его обратного преобразования (окисления ↔ восстановления). К данным ферментам относят глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глюкозо–6–фосфатдегидрогеназы.

Большинство исследователей условно распределяют систему антиоксидантной защиты на ферментную и неферментную. До ферментного звена системы антиоксидантной защиты относятся: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансферазы и другие энзимы. К неферментной системы относятся жирорастворимые витамины А, Е и К, водорастворимые витамины С и РР, биогенные амины, глутатион, каротиноиды, убихинон, стероиды. Активность ферментной антиоксидантной системы очень хорошо регулируется и зависит от возраста животных, физиологического состояния, динамики гормонов, интенсивности синтеза антиоксидантных ферментов, рН среды, наличия коферментов, ингибиторов, активаторов и других факторов. Неферментное звено антиоксидантной системы не требует стольких многих регуляторов так, как химическое вещество – антиоксидант – вступает в химическую реакцию с радикалом. Меняться может разве что скорость реакции.

Ключевые слова: фармакология, система антиоксидантной защиты, антиоксиданты, ферментное и неферментное звено

The biological significance of the antioxidant defense system of animals body

Y.Y. Lavryshyn¹, I.S. Varkholyak¹, T.V. Martyschuk², Z.A. Guta¹, L.B. Ivankiv¹,
O.R. Paladischuk³, S.D. Murska⁴, B.V. Gutyj¹, D.F. Gufriy¹
bvh@ukr.net

¹Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytskyi,
Pekarska Str., 50, Lviv, 79010, Ukraine

²Institute of Animal Biology NAAS, V. Stus Str., 38, Lviv, 79034, Ukraine

³Vinnytsya National Agrarian University, Soniachna Str.,3, Vinnytsya, 21008, Ukraine

⁴State scientific research control institute of veterinary medicinal products and feed additives,
Donets'ka Str., 11, Lviv, 79019, Ukraine

In the review of the literature it was generalized the data due to the classification and characterization of antioxidant protection system of animals body. This model combines a number of different by its nature substances. Each of the components of the antioxidant system operates in close relationship with its other structural elements, harmoniously, and in many cases complements and in many cases – enhances the action of each other. Glutathione system forms functional basis of antioxidant defense system, constituent elements of which has its own glutathione and enzymes, which catalyze the reaction of its reverse transformation (oxidation ↔ recovery). Glutathione peroxidase, glutathione reductase and glucose–6–phosphate dehydrogenase are attributed to these enzymes.

Most researchers conventionally distributed antioxidant defense system in enzyme and non–enzyme. Catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase and other enzymes are included to enzymatic link of antioxidant defense system. Fat–soluble vitamins A, E and K, water–soluble vitamins C and PP, biogenic amines, glutathione, carotenoids, ubiquinone, sterols are included to non–enzyme system. As the enzyme, as non–enzyme antioxidant defense system is present in the bloodstream. The activity of enzymatic antioxidant system is well regulated and depends on the age of the animals, physiological condition, the dynamics of hormone, synthesis intensity of antioxidant enzyme, pH medium, the presence of coenzymes, inhibitors, activators, and other factors. Non–enzyme link of antioxidant system does not need so many regulators as the most chemical substance – antioxidant – enters into chemical reaction with the radical. The rate of reaction may be only changed.

Key words: pharmacology, antioxidant protection system, antioxidants, enzyme and non–enzyme link.

Вступ

Антиоксидантна система захисту організму тварин контролює і гальмує всі етапи реакцій утворення вільних радикалів, починаючи від їх ініціації і закінчуючи утворенням гідроперексидів та малонового діальдегіду (Danchuk, 2001; Bjelenichev et al., 2002; Akymyshyn et al., 2014).

Основний механізм контролю даних реакцій пов'язаний із ланцюгом оборотних окисно–відновних реакцій іонів металів, аскорбату, токоферолу, глутатіону та інших речовин. До того ж значення цих методів,

особливо, важливо для збереження довго існуючих макромолекул нуклеїнових кислот і білків, деяких складових мембран (Bjelenichev et al., 2002).

Дана система об'єднує в собі низку різних за своєю природою речовин. Кожен із компонентів антиоксидантної системи діє у тісному взаємозв'язку з іншими її структурними елементами, гармонійно доповнює, а в багатьох випадках – підсилює дію один одного. Функциональну основу системи антиоксидантного захисту формує глутатіонова система, складовими елементами якої є власне глутатіон і ензими, що каталізують реакції його зворотного перетворення

(окиснення ↔ відновлення). До даних ензимів відносять глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу. Окрім вказаних антиоксидантів відносять також каталазу, пероксидазу та супероксиддисмутазу, які, здатні каталізувати

реакції прямого руйнування пероксидних сполук в організмі людини і тварин (Dvinskaja and Shubin, 1986; Antonjak et al., 2000; Bjelenichev et al., 2002).

Рис. 1. Схема взаємозв'язків між структурно-функціональними компонентами системи антиоксидантного захисту організму тварин (Zavijs'kyj, 2005).

Глутатіон (L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин) — біологічно активний трипептид, який виявляють у всіх організмах. Він складається із залишків γ-глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину.

Після взаємодії з кислотами, глутамінова кислота, що входить до складу глутатіону, утворює пептидний зв'язок із цистеїном за рахунок γ-карбоксильної групи (Kulinskij and Kolesnichenko, 1990).

Глутатіон виконує в організмі тварин багатогранні і дуже важливі функції: бере участь у знешкодженні ксенобіотиків; захищає від активних кисневих сполук; підвищує резистентність клітин до негативного впливу стресфакторів; відновлює і ізомеризує дисульфідні зв'язки; виконує коензимні функції; впливає на біоси-

нтез нуклеїнових кислот; спричиняє вплив на проліферацію клітин та підтримує функціональний стан біологічних мембран. Глутатіон відновлений є основним сірковмісним антиоксидантом в організмі тварин (Vishhur, 2006). Він захищає сульфгідрильні групи глобіну, мембрани еритроцитів, двовалентне залізо від дії окиснювачів.

Встановлено, що низька концентрація глутатіону в клітинах, зокрема, в еритроцитах, призводить до активації перекисного окиснення ліпідів, що встановлено за деяких форм гемолітичних анемії (Bjelenichev et al., 2002; Vasylyv and Gnatush, 2011; Akumyshyn et al., 2014).

Глутатіон є центральним компонентом антиоксидантних систем майже всіх клітин і органів (Ponkalo, 2012). Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп. За активності глутатіонпероксидази він перетворюється на дисульфід. Глутатіонредуктаза переводить глутатіон у відновлену форму (Kava et al., 2012). Глутатіон-S-трансфераза здійснює дезінтоксикацію токсичних сполук у гепатоцитах шляхом перенесення на них атомів сірки.

Глутатіонпероксидаза – є одним з ключових ензимів антиоксидантної системи організму тварин, основною функцією якого є руйнування і інактивація перекису водню і гідроперексидів (пероксидних радикалів) – токсичних сполук кисню. ГП є тетрамером, що складається з чотирьох ідентичних сферичних субодиниць. Кожна субодиниця містить по одному атому селену, на тетрамер є два активних GSH-зв'язувальних центрів. За зменшення активності ГП знижується стійкість організму до окиснювального ураження, що може призводити до розвитку вільнорадикальної патології. Даний ензим є двох типів: селен залежний (ГП-I) і селен незалежний (ГП-II) (Dubinina et al., 1983; Vorobec', 2004). Понад 70% ГП локалізується у цитозолі та 25–30% – у матриксі мітохондрій (Baglaj et al., 2011). Даний ензим виявлено у всіх тканинах еукаріот і більшості прокаріот, у яких відбуваються окисні процеси.

Глутатіонпероксидаза забезпечує захист мембран клітин від руйнівної дії пероксидних радикалів. До того ж вона каталізує розпад перекису водню і окиснює глутатіон (Kulinskij and Kolesnichenko, 1993; Mohazzab et al., 1999).

ГП каталізує реакцію відновлення глутатіоном нестійких органічних гідроперексидів, включає гідропероксиди поліненасичених жирних кислот, стабільні сполуки – оксикислоти:

Усі ГП, подібно каталази, здатні також утилізувати перекис водню:

Також ГП-I бере участь у нейтралізації пероксинітриду:

Спорідненість ГП до H_2O_2 вища, ніж у каталази, тому перша ефективніше працює за низьких концентрацій перекису водню, в той же час у захисті клітин окисного стресу, викликаного високими концентраціями H_2O_2 , ключова роль належить каталазі. В цілому ж, ГП значно важливіша, ніж каталаза, так як каталаза знаходиться в мікосоммах, а ГП – в цитозолі і мітохондріях, спорідненість ГП до перекису водню значно вища, тому H_2O_2 виводиться ГП. Ензим відіграє головну роль у валовому метаболізмі H_2O_2 . Спільно з токоферолом ГП гідроперексидів фосфоліпідів практично повністю пригнічує ПОЛ у біомембранах (Vishhur, 2006).

Глутатіонредуктазна / Глутатіонпероксидазна (ГР / ГП) система є найважливішим компонентом антиоксидантного захисту організму, яка підтримує на стаціонарному рівні інтенсивність перебігу вільнорадикального окиснення (Vlasova et al., 1990). Завдяки функціонуванню ГР / ГП системи у клітинах ссавців забезпечується дезінтоксикація гідроперексидів та перекисів, які є основним джерелом гідроксильного радикала, що утворюється в реакції Фентона за наявності іонів Fe^{2+} .

Глутатіонредуктаза – ензим класу оксидоредуктаз, що каталізує відновлення окисненого глутатіону. ГР широко поширений флавіновий ензим, який підтримує високу внутрішньоклітинну концентрацію GSH, каталізує оборотне NADP^+H – залежне відновлення GSSG з утворенням двох молекул GSH (Guberuk et al., 2012).

ГР міститься, в основному, в розчинній частині клітини.

Глутатіонредуктаза має високу специфічність до глутатіону, проте з низькою швидкістю може каталізувати відновлення низки інших сполук, що містять дисульфідні зв'язки, і крім основної, глутатіонвідновлювальної активності здатна проявляти трансгідрогеназну, електронтрансферазну і діафразну активності, хоча і в значно меншому ступені (Bjelenichev et al., 2002).

Глутатіонредуктаза являє собою димер із молекулярною масою 105 кДа, що складається з двох ідентичних субодиниць, кожна з яких містить чотири структурних домени. Субодиниці пов'язані між собою дисульфідним зв'язком, що є центром симетрії молекули глутатіонредуктази. Кожний поліпептидний ланцюг містить одну молекулу FAD, 30% – альфа-спіральних ділянок і 30% бета-складчастих структур (Vlasova et al., 1990).

На одній стороні кожної субодиниці у складі FAD – домена знаходиться FAD – зв'язувальна ділянка, а на протилежній в складі NADPH – домена – ділянка зв'язування NADPH. За цих умов ділянки зв'язування динуклеотидів забезпечують максимальне зближення функціонально активних флавінових і нікотинамідних частин молекул коензимів у глибокій кишені, тоді як аденілові залишки розташовуються ззовні і віддалені один від одного на відстань 2,9 нм (Bjelenichev et al., 2002). Г.Шульц припускає, що динуклеотидзв'язува-

льні домени молекули глутатіонредуктази утворюються в результаті дуплікації гена, тобто еволюційно споріднені (Vlasova et al., 1990; Bjelenichev et al., 2002).

Глутатіонтрансферази відносять до ензимів, які нейтралізують токсичний вплив різних гідрофобних і електрофільних сполук шляхом їх кон'югації з відновленим глутатіоном. Даний ензим локалізований переважно в цитозолі клітин. Основна функція глутатіонтрансферази – захист клітин від ксенобіотиків та продуктів ПОЛ за допомогою їх відновлення, приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп (Bjelenichev et al., 2002):

ГТ здатні відновлювати гідропероксидні-групи окиснених фосфоліпідів безпосередньо в мембранах без їх попереднього фосфоліпідного гідролізу вільними жирними кислотами. Цей ензим кон'югує з глутатіоном токсичні продукти ПОЛ і таким чином сприяють їх виведенню з організму (Bjelenichev et al., 2002). Саме таким чином, ГТ є важливим компонентом антиоксидантного захисту, особливо від ендогенних метаболітів, що утворюють після окиснювального стресу.

Глутатіонтрансферази відіграють важливу роль в ендогенному метаболізмі: вони пов'язують і транспортують жовчеві кислоти, білірубін, захищають організм від окиснювального стресу шляхом відновлення гідропероксидів жирних кислот і нуклеотидів. Глутатіонтрансферази беруть участь в утворенні та метаболізмі гормонів (простагландинів, лейкотрієнів, естрогенів) (Vishhur, 2006).

Розрізняють глутатіонтрансферази, які взаємодіють з катіонами (у печінці, нирках та кишечнику) і аніонами (головний мозок, легені, селезінка, еритроцити, плацента). Залежно від специфічності субстрату також розрізняють глутатіонтрансферазу, яка взаємодіє з алкенами, епоксидами, алкіленами, арилами, алканами, ентеротоксинами. Максимальна концентрація глутатіонтрансферази виявлена в печінці (Bjelenichev et al., 2002). В основному глутатіонтрансферази локалізовані в цитозолі і ендоплазматичному ретикулумі, але також виявляються в ядрах і мітохондріях.

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа – пусковий ензим пентозофосфатного циклу окиснення вуглеводів. Для відновлення окисненого глутатіону ГР в якості донора водню використовується NADPH, який утворюється в пентозофосфатному циклі (Bjelenichev et al., 2002). Ензим, що каталізує початкову реакцію пентозофосфатного циклу: відновлення глюкозо-6-фосфату в 6-фосфоглюконат. Вона складається з двох типів субодиниць, які утворюються з 479 амінокислотних залишків та мають один і той же COOH – кінцева ділянка, але різні NH₂ – кінці. Ці субодиниці розрізняються за довжиною і послідовністю амінокислот. Реакцію, яку каталізує Г-6-ФДГ, з кінетичної

точки зору можна розглядати як двосубстратну реакцію, що протікає за участю субстрату і коензиму, який виконує роль другого субстрату. Ензим дуже сильно інгібується NADPH і ATP, за типом конкурентного інгібування (Bjelenichev et al., 2002).

Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа – ензим цитоплазми, який входить до шляху перетворення глюкози, що забезпечує утворення клітинного NADPH з NADP⁺. NADPH необхідний для підтримки рівня відновленого глутатіону в клітині, синтезу жирних кислот і ізопреноїдів.

Г-6-ФДГ – ензим обміну вуглеводів, велика кількість ензиму міститься в еритроцитах. За відсутності Г-6-ФДГ в еритроцитах відбувається порушення функціонування гемоглобіну. Вроджений дефіцит Г-6-ФДГ еритроцитів відноситься до поширених спадкових аномалій (ензимопатій) і проявляється клінічно у вигляді гемолітичної анемії (Bjelenichev et al., 2002).

Супероксиддисмутази – металовмісні ензими, які каталізують реакцію інактивації тобто дисмутації супероксидних радикалів. Як правило, ензими, що володіють СОД-активністю знаходяться всередині клітини (Dubinina et al., 1983).

Механізм дії супероксиддисмутази можна представити за схемою (E-Cu²⁺ – ензим):

Він є основним із ензимів внутрішньоклітинного антирадикального захисту аеробних організмів, каталізує реакцію дисмутації супероксидних радикалів з утворенням перекису водню і кисню, і таким чином бере участь у регуляції вільно радикальних процесів у живих клітинах на початковій стадії. СОД має кілька ізоензимних форм. СОД є внутрішньоклітинним ензимом і в міжклітинних рідинках (лімфа, плазма, синовіальна рідина) швидко руйнується (Duh and Vovk, 2010).

Супероксиддисмутаза в крові умовно ділиться на ізоензими і часто називається металоензимом, розрізняють три форми: Fe-, Zn-Cu- та Mn-залежні СОД. Метали виконують каталітичну функцію, які послідовно відновлюються і окиснюються в активному центрі ензиму (Сehmistrenko, 1999).

Незважаючи на високу специфічність, у певних умовах СОД може взаємодіяти з перекисом водню і виступати як прооксидант, ініціюючи утворення супероксидного аніону і гідроксильного радикалу. Важливо відзначити, що як зниження, так і підвищення активності СОД є причиною розвитку патологічних процесів. У першому випадку внаслідок недостатнього захисту від активних форм кисню, у другому – в результаті посилення цитотоксичної дії перекису водню, що утворюється в результаті дисмутації супероксиду (Bjelenichev et al., 2002).

Супероксиддисмутаза в крові як первинний антиоксидант підтримує та контролює рівень вільних радикалів і таким чином створює умови нормального використання кисневого середовища організму. Крім того СОД успішно деактивує один з найнебезпечні-

ших для клітин токсинів – АФК, тобто активні форми кисню. Після розпаду АФК утворюються перекис водню, який здатний пошкодити супероксиддисмутаза (її молекули), з цієї причини СОД завжди функціонує разом із каталазою. Каталаза досить швидко розщеплює шкідливу для СОД перекис на воду і кисень (Сehmistrenko, 1999).

Супероксиддисмутаза з каталазою та іншими антиоксидантними ензимами захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів.

Каталаза – ензим класу оксиредуктаз, що бере участь у дезінтоксикації нерадикальної активної форми кисню – H_2O_2 . Хромопротеїд, складається з чотирьох ідентичних субодиниць з молекулярною масою 62 000. Каталізує розкладання H_2O_2 до води і кисню (Bjelenichev et al., 2002; Nazaruk et al., 2015).

Молекула каталази складається з 4-х субодиниць, кожна містить гем, який входить до складу активного центру і пов'язаний з молекулою NADPH. До активного центру йде вузький канал, який запобігає проникненню значно великих молекул, ніж H_2O_2 . За дисоціації субодиниць каталаза втрачає свою активність. До активного центру каталази входить тривалентне залізо, протопорфірин, який взаємодіє з перекисом водню за каталазним, або за пероксидазним механізмом,

залежно від концентрації субстрату (Bjelenichev et al., 2002; Nazaruk et al., 2016).

Ензим, локалізований переважно в пероксисомах клітин. Велика молекулярна маса ензиму перешкоджає його проникненню через клітинну мембрану (Bjelenichev et al., 2002). Розкладання H_2O_2 каталазою здійснюється у два етапи.

За цих умов в окисненому стані каталаза працює і як пероксидаза, яка каталізує окиснення спиртів або альдегідів:

Каталітична швидкість каталази досить висока і складає приблизно 45 тис. молекул H_2O_2 за секунду. Найбільша концентрація каталази у печінці. У пероксисомах гепатоцитів частина каталази становить 40% всіх білків, також висока її концентрація в мітохондріях і ендоплазматичному ретикулумі.

Таблиця 1

Система антиоксидантного захисту організму (Zavij's'kyj, 2005)

№ п/п	Компоненти САЗ	Біоорганічна сполука	Біохімічні ефекти
1.	Глутатіон	Трипептид: у-глутамініл-цистеїніл-гліцин	Знешкодження ОП: перенесення водню в пероксидазних і редуктазних реакціях.
2.	Ензими	Глутатіонпероксидаза Глутатіонредуктаза Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа Каталаза Пероксидази Супероксиддисмутаза	Каталізує реакції взаємодії глутатіону з гідропероксидом. Каталізує реакції зворотнього відновлення глутатіону. Генератор NADPH для функціонування глутатіонредуктази. Каталізує розщеплення пероксиду водню. Каталізують руйнування пероксиду водню. Каталізує реакції знешкодження пероксидних сполук.
3.	Вітаміни	а-токоферол (вітамін Е) Ретинол (вітамін А) L-аскорбінова кислота (вітамін С) Рутин (вітамін Р) Нікотинамід (вітамін РР, вітамін В ₃) Біотин (вітамін Н) Піридоксин Ціанокобаламін (вітамін В ₁₂)	Інгібітор вільних радикалів; стабілізація біологічних мембран (протидія їх перекисному окисненню); захист селену від окиснення; участь в синтезі убіхінону. Акцептор перекисних радикалів; участь в синтезі L-цистеїну (активного компонента глутатіону). Активатор каталази; участь в окисно-відновних реакціях в організмі; регенерація відновленої форми Fe. Захист вітаміну С від окиснення. У складі NADP та NADPH забезпечує каталітичну діяльність глутатіонредуктази. Перехоплення гідроксильних радикалів. Перехоплення (акцептор) гідроксильних груп. Синтез ретинолу з провітамінів (а-, β- і γ- каротинів).
4.	Вітаміно-подібні речовини	Убіхінон а-ліпоєва кислота	Перенесення атомів водню від дегідрогеназ системи β-окиснення жирних кислот. Знешкодження органічних пероксидів.
5.	Метали-мікроелементи	Селен (Se) Ферум (Fe) Купрум (Cu) Цинк (Zn) Кобальт (Co) Марган (Mn)	Активатор ГПО. Активатор каталази, пероксидаз. Активатор мідьоксидази і СОД; стимуляція засвоєння Fe і Мп. Активатор пероксидази і СОД; стимуляція засвоєння Мп. Активатор каталази; участь в депонуванні в тканинах вітамінів А, С, РР і синтезі вітаміну В ₆ ; стимуляція засвоєння Fe, Мп. Стимуляція біологічних ефектів вітамінів А, Е, С.

Ефективне функціонування АОС забезпечують також вітаміни (А, Е, С, Р, РР, Н, В₆, В₁₂), вітаміноподібні речовини (убіхінон, ліпоєва кислота), а також окремі мікроелементи–метали (селен, купрум, кобальт, ферум, цинк і марган) (Bjelenichev et al., 2002; Nazaruk et al., 2016). Механізми антиоксидантної дії окремо взятих вітамінів, вітаміноподібних речовин та мікроелементів зумовлені особливостями їх хімічної структури, а також специфікою участі в процесах метаболізму. Про роль вітамінів і вітаміноподібних речовин у забезпеченні нормальної роботи АОС вказують наступні факти.

Вітамін А є потужним акцептором перекисних радикалів, що пов'язано із його здатністю активно перехоплювати пероксидні сполуки (Bjelenichev et al., 2002; Leshovs'ka et al., 2007; Nazaruk et al., 2016). Антиоксидантні ефекти даного вітаміну мають також і опосередкований характер, оскільки ретинол, як відомо, бере активну участь у синтезі сірковмісних амінокислот в організмі, зокрема L–цистеїну. Останній є, водночас, структурним компонентом глутатіону і, завдяки наявності у її складі функціонально високоактивної сульфгідрильної групи – визначальною в реалізації його антиоксидантних ефектів. Характеризуючи антиоксидантні властивості ретинолу, слід згадати і про його природні харчові попередники тобто провітаміни А – α –, β – і γ –каротини, з яких в у клітинах печінки синтезується вітамін А. Стимулятором біологічних у тому числі і антиоксидантних ефектів ретинолу є йони маргану, а йони кобальту сприяють депонуванню вітаміну А у тканинах (Bjelenichev et al., 2002).

Вітамін А бере активну участь в окисно–відновних процесах, регуляції синтезу білків, сприяє нормальному обміну речовин, функції клітинних і субклітинних мембран. Крім того, відіграє важливу роль у формуванні кісток і зубів, а також жирових відкладень. До того ж необхідний для росту нових клітин, сповільнює процес старіння (Guberuk et al., 2015).

Синтез вітаміну А відбувається в ентероцитах і регулюється ферментом β –каротин–15,15–діоксигеназою, на активність останньої, а відповідно і швидкість трансформації каротиноїдів у вітамін А, впливає інший фермент слизової оболонки кишечника – NADP (Bjelenichev et al., 2002).

Вітамін А бере участь у процесах обміну речовин організму: синтез білка родопсину, нуклеїнових кислот і білків, зокрема, білків сироватки крові (Порук, 2012). За виникнення А–вітамінозу гальмується синтез альбумінів у печінці, послаблюється включення амінокислот у білки. Ретинол необхідний для нормального обміну ліпідів. У мітохондріях печінки, за дефіциту цього вітаміну, знижується вміст ліпідів і фосфоліпідів, ненасичених жирних кислот за одночасного збільшення холестеролу і тригліцеролів (Bjelenichev et al., 2002; Leshovs'ka et al., 2005; Gromova and Rebrov, 2007).

Вітамін Е (токоферол) охороняє вітамін А від окиснення як в кишечнику, так і в тканинах. Якщо є нестача вітаміну Е, то вітамін А не буде засвоюватись у відповідній кількості, і тому ці два вітаміни потріб-

но приймати разом (Danchenko, 2002; Bilash et al., 2011).

Механізм фармакологічної дії вітаміну Е полягає у тому, що він запобігає окисненню жирів, жирних кислот та стеринів. Антиоксидантна дія вітаміну зберігається за високих концентрацій активних форм кисню (Evstigneeva, 1998; Droshnev et al., 2005). Вітамін Е стабілізує клітинні мембрани та внутріклітинні утворення, що є необхідною передумовою захисту ядерного хроматину та ДНК від руйнівної дії вільних радикалів (Duh and Vovk, 2009).

Найбільшою антиоксидантною активністю володіють α – та γ –токоферолі, причому антирадикальна активність є вищою для α –токоферолу, а антиоксидантна – γ –токоферолу. α –токоферол володіє 60% антирадикальної дії всіх жиророзчинних ендogenous антиоксидантів (Bjelenichev et al., 2002). Крім антирадикальної дії, α –токоферол має також здатність стабілізувати мембрани і утворювати комплекси з жирними кислотами, які сприяють до підвищення стійкості мембран до вільнорадикального окиснення (Kurtjak and Janovych, 2006). Крім стабілізуючої дії мембран, вітаміну Е притаманна також генозахисна активність, виходячи з наведених вище даних про значну кількість цієї сполуки у ядрі клітини та у складі ядерного хроматину (Bjorneboe et al., 1990). Згідно даних літератури було доведено, що як за умов *in vitro*, так і *in vivo* цей антиоксидантний вітамін спричиняє значний вплив нормалізації та здійснювати корекцію на структурно–функціональну організацію ядерного хроматину, ушкодженого внаслідок дії вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (Gromina, 2001). Зокрема, у досліджах *in vitro* було доведено, що екзогенний коротколанцюговий α –токоферол, взаємодіючи з елементами ядерного матриксу клітин печінки інтактних та отруєних тетрахлоретаном щурів, сприяє значному підвищенню у ньому тотальної ДНК–полімеразної активності (Gromina, 2001). Правдоподібно, цей ефект лежить в основі доступності сайтів–мішеней на молекулах ДНК та білків ядерних структур для нормалізуючої взаємодії з α –токоферолом.

Вітамін С будучи могутнім антиоксидантом, оберігає організм від бактерій і вірусів, володіє протизапальною і протиалергічною дією, зміцнює імунну систему і підсилює вплив інших антиоксидантів, таких як селен і вітамін Е (Bjelenichev et al., 2002; Staryk et al., 2012). Також вітамін С впливає на синтез ряду гормонів, у тому числі антистресових, регулює процеси кровотворення і нормалізує проникність капілярів, бере участь у синтезі білка колагену, який необхідний для росту клітин, тканин, кісток і хрящів організму, покращує здатність організму засвоювати кальцій, виводить токсини, регулює обмін речовин (Gultekin et al., 2001; Gutyj, 2015).

Антиоксидантні властивості вітаміну С реалізуються в організмі двома шляхами (Bjelenichev et al., 2002). Перший шлях зумовлений тим, що аскорбінова кислота, активно впливає на перебіг більшості окисно–відновних реакцій, є потужним балансстабілізуючим модулятором метаболічних процесів у тканинах організму. Другий шлях антиоксидантної дії віта-

міну С реалізується в опосередкованій участі вітаміну в руйнуванні пероксиду водню і пов'язаний із досить сильним стимулювальним впливом на каталазну активність (Gunchak et al., 2010).

Позитивна дія аскорбінової кислоти на активність каталази зумовлена конфігурацією активного центру цього ензиму. Каталаза належить до категорії ферум-вмісних ензимів (Fe^{2+} – Fe^{3+}), а антиоксидантна дія аскорбінової кислоти реалізується завдяки активній участі цього вітаміну в процесах регенерації відновленої форми феруму на шляху знешкодження в організмі високоактивної молекулярної структури (Fe^{3+} – O^-). Антиоксидантні ефекти вітаміну можуть виявлятися і опосередкованим чином через його позитивний вплив на метаболізм феруму в організмі тварин, зокрема – стимуляцію процесів засвоєння цього металу шляхом створення оптимальних умов для його всмоктування у травному каналі. Слід зазначити, що йони маргану підсилюють біологічні ефекти вітаміну С, а йони кобальту сприяють її депонуванню в тканинах (Gromova and Rebrov, 2007).

За наявності відповідної кількості вітаміну С значно збільшується стійкість вітамінів А, Е, В₁, В₂, фолієвої та пантенової кислот. Після застосування антиоксидантів вітаміну Е і селену разом з вітаміном С посилюється їх дія.

Вітамін Р відносять до речовин, які не синтезуються в організмі, тому він повинен надходити з кормом. У кишечнику, розчинившись у воді, флавоноїди швидко всмоктуються у кров. Антиоксидантна дія вітаміну Р тобто рутину, реалізується, аналогічно вітаміну С, шляхом його прямого регуляторного впливу на перебіг багатьох окисно-відновних реакцій в організмі. З іншого боку, вітамін Р є досить ефективним стабілізатором вітаміну С в організмі людини: рутин захищає L-аскорбінову кислоту від окиснення, зберігаючи таким чином її тканинні резерви (Bjelenichev et al., 2002). Це, у свою чергу, сприяє пролонгуванню біохімічних ефектів, у тому числі антиоксидантних властивостей вітаміну С в організмі людини.

Рутин та кверцетин володіють ефективною антиоксидантною дією, так як і вітамін Е (Bjelenichev et al., 2002). Однак на відміну від останнього вони можуть зв'язуватися з іонами металів і надавати ще вираженішу захисну дію. Наприклад, комплекс «рутин плюс ферум» у п'ять разів активніше самого рутина. Саме таким чином, ці сполуки є захисниками клітин організму. Тому що перешкоджають руйнівному впливу шкідливих окиснених речовин, зберігають молодість організму, зміцнюють імунітет, попереджають виникнення різних хвороб (Gutyj, 2013).

Селен – біологічно активний мікроелемент, що входить до складу ряду гормонів і ензимів. Виробляє глутатіонпероксидазу, яка сприяє підтримці антиоксидантної активності за цих умов нейтралізує вільні радикали. Вкрай важливий для утворення білків в організмі, підтримує нормальну роботу печінки і захист щитоподібної залози, зміцнює імунну систему, є компонентом сперми, необхідний для підтримки репродуктивної функції (Gutyj, 2013).

Мікроелемент селен концентрується в організмі, головним чином, у нирках, печінці, кістковому мозку, серці, підшлунковій залозі, легенях, шкірі, нігтях і волоссі (Nazaruk et al., 2016).

Селен виконує такі функції в організмі: підсилює імунітет організму тобто стимулює утворення антитіл, білих кров'яних клітин, клітин-кілерів, макрофагів та інтерферону, бере участь у виробленні еритроцитів. Крім того є сильним антиоксидантом (перешкоджає розвитку пухлинних процесів і старіння організму, нейтралізує і виводить чужорідні речовини, активує вітамін Е) (Bilash et al., 2011). До того ж знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань; запобігає м'язову дистрофію серця, нейтралізує токсини, стимулює синтез гемоглобіну, бере участь у виробленні еритроцитів; запобігає і призупиняє розвиток злоякісних пухлин. Крім того входить до складу більшості гормонів, ензимів і деяких білків; стимулює процеси обміну речовин в організмі; захищає організм від токсичних проявів гідріргіуму, кадмію, плумбуму, талію та аргентуму; стимулює репродуктивну функцію (входить до складу сперматозоїдів); зменшує гострий розвиток запальних процесів; стабілізує роботу нервової системи; нормалізує роботу ендокринної системи (Mel'nuchuk et al., 2003).

Селен є одним із найпотужніших антиоксидантів, основна функція якого – інгібування процесу перекисного окиснення ліпідів (Velychko, 2014). Він захищає клітини від руйнівної дії вільних радикалів, сприяє утворенню антитіл, білих кров'яних тілець, «Клітин-Убивць», які знищують бактерії і рак. Забезпечує утворення макрофагів, інтерферону (найважливішого противірусного білка), запобігає гепатиту, важких інфекційних захворювань (Khariv et al., 2016; Martyschuk et al., 2016).

Антиоксидантні властивості селену виявляються на шляху активації одного з ключових ензимів системи функціонування глутатіону – глутатіонпероксидази. За недостатності цього металу в організмі порушується утворення активної форми глутатіонпероксидази, що, у свою чергу, супроводжується суттєвими перебоями в роботі всієї глутатіонової системи (Bilash et al., 2010; Gutyj, 2013).

Цинк є одним із життєво важливих мікроелементів для правильного функціонування імунної системи. Він бере участь у метаболізмі жирних кислот. Як сильний антиоксидант, захищає організм від руйнівної дії вільних радикалів (Kropyvka, 2010). Цинк, володіючи сам по собі антиоксидантними властивостями, входить до складу антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази (Sen'kiv, 2008). Він також необхідний для підтримання нормального рівня вітаміну Е у крові та сприяє абсорбції вітаміну А. Іншою важливою функцією цього мінералу є підтримка нормальної функції залоз внутрішньої секреції та імунітету (Danchuk et al., 2001).

Убіхінон відіграє важливу роль у процесах синтезу енергії в організмі, бере участь в окисно-відновних реакціях в організмі, нормалізує обмін речовин в організмі, регулює рівень холестеролу, необхідний для розвитку ембріону, відновлює антиоксидантну активність вітаміну Е (Bjelenichev et al., 2002).

Також слід відзначити, що убіхінон сприяє утворенню еритроцитів, стимулює процес кровотворення, відіграє важливу роль у процесі скорочення серцевого м'яза і роботі скелетної мускулатури (Bjelenichev et al., 2002).

Убіхінон є єдиним антиоксидантом, який регенується організмом. Як антиоксидант захищає клітинні мембрани, ліпопротеїдні частинки і ДНК від руйнівної дії агресивних форм кисню. Убіхінон напряму пов'язує з ефективністю роботою імунної системи і уповільненням процесів старіння організму в людей (Bjelenichev et al., 2002).

Церулоплазмін – багатфункціональний ензим, який у своєму складі містить купрум. Він являє собою глікопротеїд альфа-глобулінової фракції плазми крові. Згідно сучасної класифікації церулоплазмін є купруммісною оксидазою, яка бере участь у транспорті купруму. Він зв'язує більше 95% загальної кількості купруму, що міститься в сироватці крові. Молекула церулоплазміну складається з 1046 амінокислотних залишків, містить близько 8% вуглеводів і 6–7 атомів міді (Bjelenichev et al., 2002; Gutj, 2013).

Основна фізіологічна роль церулоплазміну визначається його участю в окисно-відновлювальних реакціях. Діючи як ферроксидоза, церулоплазмін виконує найважливішу роль у регуляції іонного стану феруму – окисненні Fe^{2+} в Fe^{3+} . Це робить можливим включення феруму в трансферин без утворення токсичних продуктів феруму. Підтримання нормального транспорту і метаболізму феруму – життєво важлива функція церулоплазміну. Останнім часом була доведена його антиоксидантна роль (Bjelenichev et al., 2002). Церулоплазмін може діяти як прооксиданти або як антиоксидант залежно від різних факторів. За наявності супероксиду, він виступає каталізатором окиснення ліпопротеїдів низької щільності. На підставі результатів епідеміологічних досліджень, церулоплазмін розглядається як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань (Gutj, 2013).

Церулоплазмін є одним з основних антиоксидантів плазми крові. Особливістю даного білка є висока стабільність до токсичної дії активних форм кисню, що дозволяє йому зберігати біологічну активність в умовах інтенсивної генерації активних форм кисню (Bjelenichev et al., 2002).

Даний білок проявляє як специфічну, так і неспецифічну антиоксидантну активність. Специфічна активність, пов'язана зі зниженням рівня активних метаболітів кисню, може бути реалізована за декількома шляхами. У плазмі крові церулоплазмін окиснює Fe^{2+} до Fe^{3+} , після чого окиснені йони феруму зв'язуються з трансферрином і транспортуються в гепатоцити і ретикулоцити (Bjelenichev et al., 2002).

Окиснення заліза церулоплазміном, на відміну від неензимного окиснення Fe^{2+} за наявності кисню, не супроводжується утворенням супероксидного аніон-радикала, який є пусковим продуктом вільнорадикальних реакцій та процесів перекисного окиснення ліпідів. Саме тому, в окисних реакціях за участю йонів феруму церулоплазмін виявляється антиоксидантом (Bjelenichev et al., 2002). Церулоплазмін має здатність знешкоджувати супероксидні аніон-радикали. Неспецифічна антиоксидантна активність церулоплазміну обумовлена утворенням комплексних сполук із купрумом.

Отже, однією з важливих захисних систем організму є система антиоксидантного захисту. Вона підтримує оптимальний рівень окисно-відновних процесів та забезпечує максимальну нейтралізацію побічних продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Бібліографічні посилання

- Akymyshyn, M.M., Kuz'mina, N.V., Sachko, R.G. (2014). Aktivnist' enzymiv antyoksydantnoho zahystu v reproduktyvnyh organah koriv za normy ta patologii'. Nauk. visnyk LNUVMBT im. S.Z. G'zhyck'ogo. L'viv. 16, 2(59), 3–9 (in Ukrainian).
- Antonjak, G.L., Babych, N.O., Sologub, L.I. (2000). Utvorennja aktivnyh form kysnju ta systema antyoksydantnoho zahystu v organizmi tvaryn. Biologija tvaryn. 2(2), 34–43 (in Ukrainian).
- Baglaj, O.M., Murs'ka, S. D., Gutj, B.V., Gufrij, D.F. (2011). Systema antyoksydantnoho zahystu ta perekysne oksnennja lipidiv organizmu tvaryn. Naukovyj visnyk L'vivskogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij im. G'zhyck'ogo. 13, 4(2), 3–11 (in Ukrainian).
- Baraboj, V.A., Shestakova, E.N. (2004). Selen: biologichna rol' ta antyoksydantna aktivnist'. Ukr. biohim. zhurn. 76(1), 23–32 (in Ukrainian).
- Bilash, Ju.P., Cisaryk, O.J., Vudmaska, I.V. (2011). Biohimichnyj profil' plazmy krovi vidgodivel'nyh bugajciv za riznogo vmistu seleni i vitaminu E u racioni. Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. G'zhyck'ogo. 13, 4(50), 35–38 (in Ukrainian).
- Bilash, Ju.P., Didovych, A.P., Vudmaska, I.V. (2010). Vplyv kil'kosti seleni i vitaminu E u racioni koriv na zhymnokyslotnyj sklad moloka. Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. G'zhyck'ogo. 12, 3(45), 8–13 (in Ukrainian).
- Binkevych, V.Ja., Gutj, B.V., Myktyyn, L.Je., Novotni, F., Lesho, B. (2012). Biohimichni funkci' helatnyh z'jednan' mikroelementiv u organizmi tvaryn. Naukovyj visnyk L'vivskogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij im. G'zhyck'ogo. 14, 2(3), 3–7 (in Ukrainian).
- Bjelenichev, I.F., Kovalenko, S.I., Dunajev, V.V. (2002). Antyoksydanty: suchasne ujavlennja, perspektyvy stvorennja. Liky. 1, 25–29 (in Ukrainian).
- Bjelenichev, I.F., Levyc'kyj, E.L., Guns'kyj, Ju.I. (2002). Antyoksydantna systema zahystu organizmu: ogljad. Suchasni problemy toksykologii'. 3, 5–17 (in Ukrainian).

- Bjelenichev, I.F., Levyc'kyj, Je.L., Kovalenko, S.I. (2002). Antyoksydantna systema zahystu organizmu (ogljad). *Sovremennue problemu toksykologyy*. 3, 29–31 (in Ukrainian).
- Bjrneboe, A., Bjrneboe, G.E., Drevon, C.A. (1990). Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J. Nutr.* 120(3), 233–242 (in Russian).
- Cehmistrenko, S.I. (1999). Ontogenetychni zminy aktyvnosti superoksyddysmutazy v organah travlennja kurchat. *Visn. Bilocerkiv. derzhagrar. un–tu*. 8(2), 189–194 (in Ukrainian).
- Danchenko, G.V. (2002). Novi aspekty mehanizmu biologichnoi' dii' vitaminu E, jogo aktyvnyh metabolitiv ta pohidnyh. *Ukrai'ns'kyj biohimichnyj zhurnal*. 74(4), 8–12.
- Danchuk, V.V. (2001). Aktyvnist' systemy antyoksydantnogo zahystu ta zhyrnokyslotnyj sklad membran erytrocytiv u syvnej rann'ogo viku. *Peredgirne ta girs'ke zemlerobstvo i tvarynnystvo*. 43(II), 52–58 (in Ukrainian).
- Danchuk, V.V., Snityns'kyj, V.V., Smoljaninov, K.B. (2001). Intensyvnist' syntezy lipidiv ta aktyvnist' antyoksydantnyh fermentiv u legenjah porosjat pid vplyvom cynku. *Zb. nauk. prac' Odes'kogo derzh. s.–g. in–u «Agrarnyj visnyk prychnomor'ja»*. Odesa, 4(14), 33–37 (in Ukrainian).
- Droshnev, A.E., Borisova, M.N., Kostromitinov, N.A. (2005). Vlijanie vitamina E na pokazateli perekysnogo okislenija lipidov i antioksidantnoj zashhity u ryb pri stresse. *Mizhvidomchij tematichnij naukovij zbirnik «Veterinarna medicina»*. Harkiv. 1, 395–398 (in Russian).
- Dubinina, E.E., Sal'nikova, L.Ja., Efimova, L.F. (1983). Aktivnost' i izofermentnyj spektr superoksyddysmutazy jeritrocytov. *Lab. delo*. 10, 30–33 (in Russian).
- Duh, O.I., Vovk, S.O. (2009). Vmist produktiv perekysnogo okyslennja lipidiv i vitaminu E v krovi kurej vzalezhnosti vid rivnja vitaminu A v racioni. *Biologichni i tehnologichni aspekty vyrobnyctva ta pererobky produkciiv tvarynnystva v konteksti jevointegracij': materialy mizhnarodnoi' naukovy konferencii'*. Kamjanec'–Podil's'kyj, 44–45 (in Ukrainian).
- Duh, O.I., Vovk, S.O. (2010). Zminy aktyvnosti katalazy, superoksyddysmutazy ta rivnja ceruloplazminu v pechinci kurej i i'nhni embrioniv zalezho vid karotynoi'div u racioni. *Ukr.biohim. zhurn.* 82(4), 249–250 (in Ukrainian).
- Dvinskaja, L.M., Shubin, A.A. (1986). Ispol'zovanie antioksidantov v zhivotnovodstve. L.: Agropromizdat (in Russian).
- Evstigneeva, R.P., Volkov, I.M., Chudinova, V.V. (1998). Vitamin E kak universal'nyj antioksidant i stabilizator biologicheskikh membran. *Biolog.membr.* 65(2), 119–135 (in Russian).
- Gromina, G.A. (2001). Rol' vitaminu E v organizmi tvaryn. *Vet. vrach.* 3, 40–41 (in Ukrainian).
- Gromova, O.A., Rebrov, V.G. (2007). Vitaminy i karcenogenez: mify i real'nost'. *Trudnyj pacient*. 5(3), 5–13 (in Russian).
- Guberuk, V.O., Gutyj, B.V., Gufrij, D.F. (2015). Vplyv Ursovit–ADES ta selenitu natriju na aktyvnist' enzy-
miv glutationovoi' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bychkiv pry gostromu nitratno–nitrytnomu toksykozi. *Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo universytetu. Serija : Veterynarna medycyna*. 1, 151–154 (in Ukrainian).
- Guberuk, V.O., Gutyj, B.V., Gufrij, D.F. (2015). Vplyv ursovit–ades ta selenitu natriju na riven' neenzymnoi' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bychkiv za gostrogo nitratno–nitrytnogo toksykozu. *Naukovyj visnyk L'vivs'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij im. G'zhyck'kogo*. 17, 1(1), 3–10 (in Ukrainian).
- Guberuk, V.O., Gutyj, B.V., Murs'ka, S.D., Gufrij, D.F. (2012). Riven' nefermentnoi' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bychkiv pry gostromu nitratno–nitrytnomu toksykozi. *Biologija tvaryn*. 14(1–2), 300–305 (in Ukrainian).
- Gultekin, F., Delibas, N., Yasar, S. (2001). In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos–ethyl in rats. *Arch. Toxicol.* 75(2), 88–96 (in Russian).
- Gunchak, V.M., Gufrij, D.F., Gutyj, B.V., Vasiv, R.O., Hariv, I.I., Homyk, R.I., Guberuk, V.O. (2010). Vplyv gostrogo nitratno–nitrytnogo toksykozu na aktyvnist' systemy antyoksydantnogo zahystu ta intensyvnist' perekysnogo okysnennja lipidiv u krovi bugajciv. *Naukovyj visnyk L'vivs'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij im. G'zhyck'kogo*. 12, 3(1), 35–43 (in Ukrainian).
- Gunchak, V.M., Gufrij, D.F., Gutyj, B.V., Vasiv, R.O., Hariv, I.I., Homyk, R.I., Murs'ka, S.D., Guberuk, V.O. (2010). Vplyv nitratu natriju u toksychnykh dozah na systemu antyoksydantnogo zahystu ta perekysne okysnennja lipidiv u krovi bugajciv. *Biologija tvaryn*. 12(1), 151–158 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vplyv hlorydu kadmiju u toksychnykh dozah na glutationovu systemu antyoksydantnogo zahystu organizmu bychkiv. *Veterynarna biotehnologija*. 22, 112–116 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2012). Vplyv hlorydu kadmiju na intensyv-
nist' procesiv perekysnogo okysnennja lipidiv ta stan systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu shhuriv. *Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo universytetu. Serija: Veterynarna medycyna*. 7, 31–34 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Riven' pokaznykiv nefermentnoi' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bychkiv za umov kadmijevogo navantazhennja. *Naukovyj visnyk L'vivs'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotehnologij im. G'zhyck'kogo*. 15, 1(4), 40–45 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vmist vitaminiv A i E u krovi bychkiv za umov kadmijevoi' intoksykacii'. *Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo universytetu. Serija : Veterynarna medycyna*. 2, 31–33 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vplyv E–selenu na aktyvnist' glutationovoi' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bugajciv pry kadmijevomu navantazhenni. *Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo*

- universytetu. Serija: Veterynarna medycyna. 9, 70–73 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vplyv E–selenu na vmist vitaminiv A i E u krvi bychkiv za umov kadmijevoi' intoksykacii'. Naukovyj visnyk L'viv's'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotekhnologij im. G'zhyck'kogo. 15, 3(3), 311–314 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vplyv meveselu na vmist vitaminiv A i E u krvi bychkiv za umov kadmijevoi' intoksykacii'. Naukovyj visnyk L'viv's'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotekhnologij im. G'zhyck'kogo. 15, 3(1), 78–82 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vplyv meveselu ta E–selenu na riven' pokaznykiv ne fermentnoi' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bugajciv pry kadmijevomu navantazhenni. Veterynarna medycyna. 97, 419–421 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2013). Vplyv preparatu «Mevesel» na aktyvnist' enzymnoi' ta neenzymnoi' lanok antyoksydantnoi' systemy organizmu bugajciv za umov hronichnogo kadmijevogo toksykozu. Biologija tvaryn. 15(4), 39–46 (in Ukrainian).
- Gutyj, B.V. (2015). Aktyvnist' systemy antyoksydantnogo zahystu organizmu bychkiv za gostrogo kadmijevogo toksykozu. Naukovyj visnyk L'viv's'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotekhnologij im. G'zhyck'kogo. 17, 1(1), 31–36 (in Ukrainian).
- Kava, S.J., Dmytriv, O.Ja., Ivashkiv, R.M. (2012). Aktyvnist' oksydnih procesiv i vyzyvannja spermiiv bugajv za dii' vidnovlenoi' formy glutationu. Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. G'zhyck'kogo. 14, 3(53), 100–103 (in Ukrainian).
- Khariv, M., Gutyj, B., Butsyak, V., Khariv, I. (2016). Hematological indices of rat organisms under conditions of oxidative stress and liposomal preparation action. Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University. 6(1), 276–289.
- Kropyvka, S.J. (2010). Aktyvnist' fermentiv u krvi telyc' za zgodovuvannja solej selenu, cynku i kadmiju. Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. G'zhyck'kogo. 12, 3(45), 89–92 (in Ukrainian).
- Kulinskij, V.I., Kolesnichenko, L.S. (1990). Biologicheskaja rol' glutationa. Uspehi sovremennoj biologii. 110(1), 20–33 (in Russian).
- Kulinskij, V.I., Kolesnichenko, L.S. (1993). Struktura, svojstva, biologicheskaja rol' i reguljacija glutationperoksidazy. Uspehi sovremennoj biologii. 113(1), 107–122 (in Russian).
- Kurtjak, B.M., Janovych, V.G. (2006). Vmist vitaminiv A i E ta produktiv perekysnogo oksyennja lipidiv u plazmi krvi koriv pry parenteral'nomu vvedeni tryvitu i insolvitu v kinci stjloвого periodu. Nauk.–tehn. bjul. In–tu biol. tvaryn. 212–214 (in Ukrainian).
- Leshov's'ka, N.M., Mamchuk, N.A., Matlah, I.J. (2007). Vplyv vitaminiv A, D3, E, selenu ta interferonu na systemu antyoksydantnogo zahystu ta procesy peroksydnoi' oksydacii' lipidiv u glybokotil'nyh koriv ta i'h teljat. Biologija tvaryn. 9(1–2), 186–189 (in Ukrainian).
- Leshov's'ka, N.M., Vishhur, O.I., Sologub, L.I. (2005). Vplyv vitaminiv A, D3, E, selenu ta interferonu na procesy perekysnogo oksyennja lipidiv ta antyoksydantnyj status teljat. NT Bjuleten' In–tu biologii' tvaryn, DNDKI veterynarnyh preparativ ta kormovyh dobavok. 6(1), 73–77 (in Ukrainian).
- Martyshuk, T.V., Gutyj, B.V., Vishchur, O.I. (2016). Level of lipid peroxidation products in the blood of rats under the influence of oxidative stress and under the action of liposomal preparation of «Butaselmavit», Biological Bulletin of Bogdan Chmelnytsky Melitopol State Pedagogical University. 6(2), 22–27.
- Mel'nychuk, D.O., Mel'nykova, N.M., Kalinin, I.V. (2003). Vplyv selenu na vmist kadmiju u tkanyh tvaryn : mizhvidomchyj tematychnyj naukovyj zbirnyk «Aktual'ni problemy veterynarnoi' medycyny v umovah suchasnogo vedennja tvarynnyctva». Veterynarna medycyna. Feodosija. 82, 393–395 (in Ukrainian).
- Mohazzab, K.M., Agarwal, R., Wolin, M.S. (1999). Influence of glutathioneperoxidase on coronary artery responses to alterations in of PO2 of and of H2O2. J. Physiol. 276(2), 11235–11241.
- Nazaruk N.V., Gutyj, B.V., Gufrij, D.F. (2015). Vplyv metifenu ta vitamixu se na aktyvnist' aminotransferaz syrovatky krvi bychkiv za nitrarno–kadmijevogo navantazhennja. Naukovyj visnyk L'viv's'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotekhnologij im. G'zhyck'kogo. 17, 1(1), 121–126 (in Ukrainian).
- Nazaruk, N.V., Gutyj, B.V., Murs'ka, S.D., Gufrij, D.F. (2016). Vplyv metifenu ta vitamixu Se na riven' vitaminiv A i E u krvi bychkiv za nitrarno–kadmijevogo navantazhennja. Visnyk Sums'kogo nacional'nogo agrarnogo universytetu. Serija Veterynarna medycyna. 6, 27–30 (in Ukrainian).
- Ponkalo, L.I. (2012). Intensyvni procesy peroksydnogo oksyennja lipidiv ta aktyvnist' glutationovoi' systemy antyoksydantnogo zahystu u til'nyh koriv ta i'h teljat za dii' novyh imunotropnyh zasobiv u vygljadi liposomal'noi' emul'sii'. Naukovyj zhurnal. Biologija tvaryn. L'viv, 14(1–2), 551–557 (in Ukrainian).
- Popyk, I.M. (2012). Vplyv riznyh doz vitaminu A na stan pro– j antyoksydantnoi' system u krvi koropa. Naukovyj zhurnal. Biologija tvaryn. L'viv. 14(1–2), 184–188 (in Ukrainian).
- Sen'kiv, O. M. (2008). Vplyv cynku na aktyvnist' fermentiv antyoksydantnoi' systemy v krvi porosjat pry vidluchenni i'h vid svynomatok. Naukovo–tehnichnyj bjul. 9(1, 2), 58–61 (in Ukrainian).
- Saryk, L.I., Gutyj, B.V., Vasiv, R.O., Gufrij, S.D., Murs'ka, D.F. (2012). Vplyv skupnogo vvedennja pirdoksynu gidrohlorydu z askorbinovoju kyslotu na biokhimichni ta morfologichni pokaznyky krvi bychkiv pry gostromu nitrarno–nitrytnomu toksykozi. Naukovyj visnyk L'viv's'kogo nacional'nogo universytetu veterynarnoi' medycyny ta biotekhnologij im. G'zhyck'kogo. 14, 2(1), 306–312 (in Ukrainian).
- Vasylyv, O., Gnatush, S. (2011). Vplyv spoluk ferumu ta manganu na vmist glutationu u klitynah sirkovidnovljuval'nyh bakterij Desulfuromonas acetoxidans. Biologichni studii'. 5(1), 5–10 (in Ukrainian).

- Velychko, V.O. (2014). Rol' mikroelementiv u formuvanni systemy antyoksydantnogo zahystu porosjat pry stresovyh stanah. Nauk. visnyk LNUVMBT im. S.Z. G'zhyc'kogo. L'viv. 16, 2(59), 57–63 (in Ukrainian).
- Vishhur, O.I. (2006). Vplyv preparatu «Antoksan» na procesy perekysnogo okysnennja lipidiv ta glutathionovu systemu antyoksydantnogo zahystu porosjat pislja vidluchennja vid svynomatok. Veterynarna biotekhnologija. Bjuleten' IVM UAAN. K. : Agrarna nauka, 9, 32–42 (in Ukrainian).
- Vlasova, S.N., Shabunina, E.I., Pereslegina, I.A. (1990). Aktivnost' glutathionzavisimyh fermentov jeritrocytov pri hronicheskikh zabolevanijah pecheni u detej. Lab. delo. 8, 19–22 (in Russian).
- Vorobec', N.M. (2004). Glutathionperoksydaza aktyvnist' roslin za dii' ioniv svyncju. Nauk.–tehn. bjul. In–tu biol. tv. UAAN. 5(1–2), 111–114 (in Ukrainian).
- Zavijs'kyj, Ju. (2005). Antyoksydanty i antyoksydantna systema organizmu ljudyny. Visnyk Prykarpats'kogo nacional'nogo universytetu imeni Vasylja Stefanyka. Serija biologija. 5, 107–118 (in Ukrainian).

Стаття надійшла до редакції 5.09.2016