

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА
Біологічний факультет
Кафедра біохімії

Д и п л о м н а р о б о т а

_____ на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»
на тему «Активність каталази в гіпокампі і корі головного мозку щурів різного віку після введення рибофлавіну та його метаболітів»
« Activity of catalase in the hippocampus and cortex of the brain of the thyroid gland during the introduction of riboflavin and its metabolites»

Виконала: студентка денної форми навчання
Спеціальність 091 Біологія
ОП Біологія
Качуєвська Катерина Андріївна

Науковий керівник:
кандидат біологічних наук, доцент
Федорко Наталія Леонідівна

Рецензент:
кандидат біологічних наук, доцент
Сьомік Лідія Іванівна

Захищено на засіданні ЕК № 1

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

Протокол № _____ від «___»
_____ р.

№ _____ від «___»
_____ р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

_____ Петров С.А.
(підпис) (прізвище та ініціали)

_____ Філіпова Т. О.
(підпис) (прізвище та ініціали)

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Проведено дослідження активності каталази в тканинах кори і гіпокампі головного мозку у статевозрілих і старих щурів після введення рибофлавіну, ФАД, ФМН і люміхрому.

Більша активність каталази в досліджених структурах мозку відзначена у старих щурів. Після введення рибофлавіну суттєво збільшилась активність каталази у статевозрілих щурів. З коферментних форм рибофлавіну більший вплив на активність каталази проявляв ФМН в усіх структурах мозку обох груп тварин. Відзначена участь люміхрому в метаболізмі нервової тканини, окремо в регуляції активності каталази.

Дипломну роботу викладено на 50 сторінках, вона містить 8 рисунків. Наведено посилання на 72 джерела літератури (22 кирилицею та 50 латиницею).

Ключові слова: *рибофлавін, ФАД, ФМН, люміхром, активність каталази, старіння, окиснювальний стрес.*

A study of catalase activity in the tissues of the cortex and hippocampus of the brain in adult and old rats after administration of riboflavin, FAD, FMN and lumichrome.

Greater catalase activity in the studied brain structures was observed in older rats. After administration of riboflavin, catalase activity was significantly increased in adult rats. Of the coenzyme forms of riboflavin, FMN had a greater effect on catalase activity in all brain structures of both groups of animals. The participation of lumichrome in the metabolism of nervous tissue, separately in the regulation of catalase activity.

Thesis is presented on 50 pages, it contains 8 figures. References are made to 72 sources of literature (22 in Cyrillic and 50 in Latin).

Key words: *riboflavin, FAD, FMN, lumichrome, catalase activity, aging, oxidative stress*

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Основні теорії старіння.	7
1.2. Антиоксидантний стан організму при старінні	8
1.3. Структура і біохімічна роль каталази.....	13
1.4. Роль рибофлавіну і його метаболітів в організмі.....	16
1.4.1 Рибофлавін і окислювальний стрес	19
2. МІСЦЕ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
2.1. Місце і матеріали досліджень	21
2.1.1. Підготовка тканин до досліджу	21
2.2. Матеріали та методи	22
2.2.1. Визначення активності каталази	22
2.2.2. Статистична обробка результатів	23
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	26
3.1. Активність каталази в корі і гіпокампі головного мозку щурів різного віку після введення рибофлавіну	26
3.2. Активність каталази в корі і гіпокампі головного мозку щурів різного віку після введення коферментних форм рибофлавіну	31
3.3. Активність каталази в корі і гіпокампі головного мозку щурів різного віку після введення люміхрому	34
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	37
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ЦИТОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	42

ПЕРЕЛІК ТЕРМІНІВ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АК – активність каталази

АОЗ – антиоксидантний захист

АОС – антиоксидантна система

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активні форми кисню

ГПО – глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіонредуктаза

КАТ – каталаза

ЛХ – люміхром

МДА – малоновий диальдегід

НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид

НАДФН – нікотинамідадениндинуклеотидфосфат відновлений

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

ФАД – флавінаденіндинуклеотид

ФМН – флавінмононуклеотид

GSH – глутатіон відновлений

ВСТУП

Процес старіння є складовою частиною у механізмах розвитку будь-якого організму. У онтогенезі відбувається перерозподіл в субстратах та інтенсивності метаболізму. З розвитком організму відбувається процес пристосування до цих змін, змінюється сам характер формування внутрішньоклітинного гомеостазу, що може супроводжуватися дезінтеграцією метаболізму і зниженням адаптивної можливості організму.

Рибофлавін грає ключову роль в енергетичному обміні, а також у метаболізмі жирів, кетонів, вуглеводів і білків. Метаболізм рибофлавіну вивчений одностороннє. Добре відомі його коферментні форми та ферменти, що приймають участь в утворенні флавіннуклеотидів [Goncalves, 2016].

У складі флавінових ферментів коферментні форми вітаміну – ФАД і ФМН – беруть участь в численних окисно-відновних реакціях в клітинах [Northrop-Clewes, 2012]. Важлива роль флавінових дегідрогеназ полягає в забезпеченні клітин енергією [Cobley, 2018].

Катаболізм рибофлавіну до некоферментних форм в організмі майже не вивчений, але в останній час дослідження в галузі синільних захворювань вказують на участь некоферментних форм в розвитку цих патологій.

Істотні порушення у діяльності органів та систем органів, зменшення пристосувальних можливостей старіючого організму відбувається через порушення метаболізму, структури та функцій головного мозку.

Існує багато теорій старіння, але вагомою є теорія вільнорадикальних пошкоджень, основою якої є окислювальний стрес. Рибофлавін може захищати організм від окислювального стресу винятково через глутатіон, а коферментні похідні рибофлавіну – ФАД і ФМН приймають участь у функціонуванні електронно-транспортної ланцюгу мітохондрій та вносять вагомий вклад в енергетичний обмін [Hayes, 1999].

В останній час приділяється особлива увага некоферментним похідним вітамінів [Petrov 2019]. На кафедрі біохімії виконується науковий напрям по розробці комплексу вітамінів з їх метаболітами, так званих «Вітаболомів» для корекції порушень метаболізму [Федорко и др., 2017; Петров и др., 2018, 2019; Петров та інш., 2019].

У зв'язку з вищесказаним метою наших досліджень було вивчення активності каталази в структурах головного мозку щурів різного віку.

Для виконання даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Визначити активність каталази в корі головного мозку щурів різного віку за умов введення рибофлавіну, ФАД, ФМН і люміхрома.
2. Визначити активність каталази в гіпокампі головного мозку щурів різного віку за умов введення рибофлавіну, ФАД, ФМН і люміхрома.

Об'єкт дослідження: функціонування нервової системи.

Предмет дослідження: активність каталази в головному мозку.

ВИСНОВКИ

1. Активність каталази в корі і гіпокампі головного мозку щурів відзначена більшою у старих тварин .
2. Після введення рибофлавіну активність каталази суттєво збільшилась в гіпокампі головного мозку статевозрілих щурів.
3. За умов введення щурам різного віку коферментів рибофлавіну відзначено найбільша активність каталази у статевозрілих щурів у гіпокампі, а у старих щурів – у корі головного мозку.
4. ФМН більш дієво збільшував активність каталази в структурах головного мозку обох вікових груп щурів.
5. Після введення тваринам люміхрому активність каталази суттєво зменшилась у старих щурів у корі і гіпокампі головного мозку відповідно на 47% та 29%.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вороненко Ю. В. Загальні питання геронтології. / Ю. В. Вороненко, О. Г. Шекера, Л. А. Стаднюк та інші. // Актуальні питання геронтології і гериатрії у практиці сімейного лікаря. – 2015. – С. 28.
2. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей / Страсбург, 18 березня 1986 року: Збірка договорів Ради Європи: Українська версія / Є.М. Вишневський // Парламентське видавництво. – 2000. С. – 654
3. Войков В. Л. Биофизико-химические аспекты старения и долголетия / В. Л. Войков // Успехи геронтол. – 2002. – № 9. – С. 261– 275.
4. Габитова Д. М. Антиоксидантная защитная система организма / Д. М. Габитова, В. О. Рыжикова, М. А. Рыжикова // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13. – № 2. – С. 94–96.
5. Гланс С. Медико-биологическая статистика./ С. Гланс// Практика. – 1999. – С. 459.
6. Давыдов В. В Биохимия нервной ткани / В. В. Давыдов, О.С. Комаров // Учебно-методическое пособие. – 2018. С. – 57.
7. Зайцев В. Г. Маркеры окислительного повреждения и состояния антиоксидантной системы для использования в клинической лабораторной диагностике. / В. Г. Зайцев, О. В. Островский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9 – С. 61.
8. Зайчик А. Ш. Патохимия / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб : ЭЛБИ, 2007. – 768 с.
9. Казимирский А. Н. Витамины и коферменты : методическое пособие / А.Н. Казимирский // М.: Наука. – 2006. С – 43.
10. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В. К. Кольтовер // Успехи геронтологии. – 1998. – Вып. 2. – С. 37–42.

- 11.Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
- 12.Кричковская Л. В. Химия и биохимия антиоксидантной системы организма при старении. Учебное пособие для вузов / Л. В. Кричковская, Ю. В. Никитченко, В. Н. Дзюба // Харьков: НТУ "ХПИ", 2012. – 153 с.
- 13.Латюшин Я. В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмином при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса / Я. В. Латюшин, В. И. Павлова, Н. В. Мамылина // Вестник ЧГПУ. – 2009. – № 12. – С. 319–326.
- 14.Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков, И. А. Бондарь, Н. Ф. Круговых, В. А. Труфакин. – Москва: Слово, 2006. – 556 с.
- 15.Никитченко Ю. В. Роль прооксидантно-антиоксидантной системы в процессах старения и экспериментальные подходы к регуляции продолжительности жизни / Ю. В. Никитченко // VII международный симпозиум биологические механизмы старения: сборник материалов научно-практической конференции – Харьков. – 2006. – С. 4.
- 16.Петров С. А. Тиаминовый витаболом, множественность функций/ С. А. Петров, В. Е. Якименко, С. С. Чернадчук, Н. Л. Федорко, О. К. Будняк, А. В. Сорокин, А. М. Андриевский, А. В. Захаров, К. В. Николаенко, А. В. Задерей, А. В. Байдан, И. В. Заровная, С. О. Черепнева-Хлюстова, И. С. Горбенко // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии: сборник статей II Белорусского биохимического конгресса (г. Гродно, 18 мая 2018 г.) / НАН Беларуси; РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»; под. общ. ред. И.Н. Семенени, А. Г. Мосеенка. – Минск: ИВЦ Минфина. – 2018. – С. 463 – 468.

- 17.Петров С. А. Тиаминовый витаболом. Особенности функционирования / С. А. Петров, В. Е. Якименко, С. С. Чернадчук, Н. Л. Федорко, О. К. Будняк, А. В. Сорокин, А. М. Андриевский, А. В. Захаров, О. О. Кокошкіна, К. В. Николаенко, А. В. Задерей, А. В. Байдан // Сборник научных трудов «Биохимия и молекулярная биология» – Минск: ИВЦ Минфина. – 2019. – Т. 3. – С. 233– 236.
- 18.Петров С.А. Біохімічні функції катаболітів тіаміну в організмі / С. А. Петров, В. Е. Якименко, С. С. Чернадчук, Н. Л. Федорко, О. К. Будняк, А. В. Сорокин, А. М. Андриевский, А. В. Захаров, О. О. Кокошкіна, О.В. Задерей // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т 21, №3 (додаток). – С. 123.
- 19.Рязанцева Л. Т. Ферменты-антиоксиданты: структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов / Л. Т. Рязанцева // Вестн. Воронежского гос. техн. ун-та. – 2011. Т. 7. – № 2. – С. 126–129.
- 20.Федорко Н. Л. Вміст рибофлавіну та його коферментних форм в мозку щурів різного віку / Н. Л. Федорко, С. А. Петров, К. М. Николаенко // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – V.7 (7). – P.800-812.
- 21.Фролова М. С. Дефлавоинизация и окислительный стресс в деградирующих митохондриях печени крысы : дис. ... канд. біол. наук : 03.01.02 / М.С.Фролова; Институт Биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУ ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН» – Пушкино, 2020. – 116 с.
- 22.Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андел, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
- 23.Anayt U. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. /U. Anayt, K. M. Mustafe, S. Biswajit. // BMC Pharmacology and Toxicology. – 2017. – V. 18(1) – P. 1–10.

24. Biala A. K. Mitochondrial dynamics: Orchestrating the journey to advanced age / A. K. Biala, R. Dhingra, L. A. Kirshenbaum // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2015. – V. 83. – P. 37–43.
25. Birk A. V. Targeting mitochondrial cardiolipin and the cytochrome c/cardiolipin complex to promote electron transport and optimize mitochondrial ATP synthesis / A. V. Birk, W. M. Chao, C. Bracken, J. D. Warren, H.H. Szeto // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – V. –171(8). – P. 2017–2028.
26. Bonglee K. Caspase-9 as a therapeutic target for treating cancer./ K. Bonglee, K. S. Sanjay, K. Sung-Hoon // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2015. – V. – 19(1). – P. 113–127.
27. Cadenas E. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. / E. Cadenas, K. J. Davies // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – V. 29, № 3–4. – P. 222– 230.
28. Castelli V. Neuronal cells rearrangement during aging and neurodegenerative disease: Metabolism, oxidative stress and organelles dynamic // *Front. Mol. Neurosci. Frontiers Media S.A.* – 2019. V. 12. – P. 132.
29. Cobley J. N. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress / J. N. Cobley, M. L. Fiorello, D. M. Bailey // *Redox Biology*. – 2018. – V. 15. – P. 490–503.
30. Czerska M. Today's oxidative stress markers / M. Czerska, K. Mikolajewska, M. Zielinski, J. Gromadzinska, W. Wasowicz. // *Med. Pr.* – 2015. – P. 393–405.
31. Demin E. M. Antioxidant effect of DHQ and rutin in peroxidase reactions catalyzed by cytochrom C / E. M. Demin, E. V. Proskurnina, Y. Vladimirov // *Moscow University Bulletin Chemistry*. – 2008. – V. – 49(3). – P. 354–360.
32. Donghong L. Apoptosis of hela cells induced by a newtargeting photosensitizer-based PDT via a mitochondrial pathway and ER stress./ L. Donghong, L. Lei // *OncoTargets and Therapy*. – 2015. – V. 7(8). – P. 703–711.
33. Dringen R. Glutathione metabolism in brain / R. Dringen, J. M. Gutterer, J.

- Hirrlinger // *Eur J Biochem.* – 2000. – V. 267. – P. 4912–4916.
34. Dyomshina, O. O. The effect of biologically active feed additives of humilid substances on the antioxidant system in liver mitochondria of gerbils // O.O. Dyomshina, G. O. Ushakova, L. M. Stepchenko // *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* – 2017. – V. 8(2). – P. 185–190.
35. Espinet C. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a neurotrophic approach / C. Espinet, H. Gonzalo, C. Fleitas et al. // *Curr. Drug. Targets.* – 2015. – V. 16. – P. 20–30.
36. Fulgenzi A. Improvement of oxidative and metabolic parameters by cellfood administration in patients affected by neurodegenerative diseases on chelation treatment // *Biomed Res. Int.* – 2014. – V. 204. – P. 28151 – 28160.
37. Gallagher M. L. Intake: the nutrients and their metabolisms / M. L. Gallagher // *Krause's Food & the Nutrition Care Process.* – 2012. – V. 13. – P. 32–128.
38. Gianazza E. Coordinated and reversible reduction of enzymes 20 involved interterminal oxidative metabolism in skeletal muscle mitochondria from a riboflavin-responsive, multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency patient / E. Gianazza, L. Vergani, R. Wait, et al. // *Electrophoresis.* – 2006. – V. 27. – P. 1182–1198.
39. Gill R. M. Protein S-glutathionylation lowers superoxide/hydrogen peroxide release from skeletal muscle mitochondria through modification of complex I and inhibition of pyruvate uptake / R. M. Gill et al. // *PLoS One. Public Library of Science.* – 2018. – V. 13. – № 2. – P. 19–28.
40. Goncalves R. L. S. Production of superoxide/hydrogen peroxide by the mitochondrial 2-oxoadipate dehydrogenase complex / R. L. S. Goncalves, V. I. Bunik, M. D. Brand // *Free Radic. Biol. Med. Pergamon.* – 2016. – V. 91. – P. 247–255.
41. Grimm A. Mitochondrial dysfunction: the missing link between aging and sporadic Alzheimer's disease / A. Grimm, K. Friedland, A. Eckert // *Biogerontology.* – 2016. – V. 17. – № 2. – P. 281–296.

42. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. M.C. Gutteridge. // Version details - Trove. 5th ed. / ed. Oxford University Press. Oxford, 2015.
43. Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span / D. Harman // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1994. – V. 717. – P. 1–15.
44. Hayes J. D. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a coordinately regulated defence against oxidative stress / J. D. Hayes, L. I. McLellan // Free Radic Res. – 1999. – V. 31. – P. 273–300.
45. Ibanez P. Causal relation between α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease / P. Ibanez, A. M. Bonnet, B. DeBarges et al. // The Lancet. – 2004. – V. 364. – № 9440. – P. 1169–1171.
46. Ikeda Y. New insights into the role of mitochondrial dynamics and autophagy during oxidative stress and aging in the heart / Y. Ikeda, S. Sciarretta, N. Nagarajan // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – ID 210934.
47. Indo H. P. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging / H. P. Indo, H. C. Yen, I. Nakanishi et al. // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2015. – V. 56. – № 1. P. 1–7.
48. Jakopitsch Ch. Redox Intermediates in the Catalase Cycle of Catalase-Peroxidases from *Synechocystis* PCC 6803, *Burkholderia pseudomallei*, and *Mycobacterium tuberculosis* / Ch. Jakopitsch, J. Vlasits, B. Wiseman, P. C. Loewen, C. Obinger // Biochemistry. – 2007. – V. 46. – P. 1183–1193.
49. Kahl A. Critical Role of Flavin and Glutathione in Complex I-Mediated Bioenergetic Failure in Brain Ischemia/Reperfusion Injury // Stroke. – 2018. – V. 49, № 5. – P. 1223–1231.
50. King M.S. Reduction of hydrophilic ubiquinones by the flavin in mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase (Complex I) and production of reactive oxygen species / M. S. King, M.S. Sharpley, J. Hirst // Biochemistry. – 2009. – V. 48, № 9. – P. 2053–2062.

51. Kishida K. T. Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory / K. T. Kishida, E. Klann // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2007. – V. 9. – № 2. – P. 233–244.
52. Lekli I. Autophagy: An adaptive physiological countermeasure to cellular senescence and ischaemia / reperfusion-associated cardiac arrhythmias / I. Lekli, D. Haines, G. Balla, A. Tosaki // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2017. – V. 21(6). – P. 1058–1072.
53. Lionaki E. Mitochondria, autophagy and age-associated neurodegenerative diseases: New insights into a complex interplay / E. Lionaki, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – V. 1847. – P. 1412–1423.
54. Marques G. L. Oxidative damage in the aging heart: An experimental rat model / G. L. Marques, F. F. Neto, C. A. Oliveira. // *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2015. – V. 9. – P. 78–82.
55. Massey V. The chemical and biological versatility of riboflavin // *Biochem. Soc. Trans.* – 2000. – V. 28, № 4. – P. 283–296.
56. Miquel J. Mitochondrial role in cell aging / J. Miquel, A. C. Economos, J. Fleming et al. // *Exp Gerontol*. – 1980. – N 15. – P. 575–591.
57. Mulherin D. M. Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis / D. M. Mulherin, D. I. Thurnham, R. D. Situnayake // *Ann Rheum Dis*. – 1996. – № 55. – P. 837–840.
58. Niccoli T. Ageing as a risk factor for disease / T. Niccoli, L. Partridge // *Current Biology*. – 2012. – V. 22. – N 17. – P. 741–752.
59. Northrop-Clewes C. A. The discovery and characterization of riboflavin / C. A. Northrop-Clewes, D. I. Thurnham // *Ann Nutr Metab*. – 2012. № 61. – P. 224–230.
60. O'Brien M. Protein S-glutathionylation alters superoxide/hydrogen peroxide emission from pyruvate dehydrogenase complex / M. O'Brien // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – V. 106. – P. 302–314.

61. Payne B. A. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions. / B. A. Payne, P. F. Chinnery. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – V. 1847(11). – P. 1347–1353.
62. Payne, B. A. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions // B. A. Payne, P. F. Chinnery // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – V.11. – P. 1347–1353.
63. Petrov S. A. Vitabolonica. New Direction In The Vitaminology / S. A. Petrov, N. L. Fedorko, A. K. Budnyak et al. // *Journal of Integrated OMICS*. – 2019. – V 9. – No 1. – P.17–22.
64. Powers H.J. Riboflavin (vitamin B-2) and health / H.J. Powers // *Am J Clin Nutr*. – 2003. – V. 77. – P. 1352–1360.
65. Rodrigues J. V. Mechanism of superoxide and hydrogen peroxide generation by human electron-transfer flavoprotein and pathological variants / J. V. Rodrigues, C.M. Gomes // *Free Radic. Biol. Med*. – 2012. – V. 53. – № 1. – P. 12–19.
66. Roy D. Associations of estimated D-5-desaturase and D-6-desaturase activities with stroke risk/ D. Roy, K. Sudhir, T. Tomi-Pekka, K. V. Jyrki. // *Regul. Mech. Biosyst*. – 2017. – V. 8(4).
67. Said H. M. Riboflavin. In *Modern Nutrition in Health and Diseases* / H. M. Said, C. Ross. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – V. 11. – 330 p.
68. Schönfeld P. Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? - Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain / P. Schönfeld, G. Reiser // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2013. – V. 33. – N 10. – P.1493–1499.
69. Serova D. Biological activity of humic substances in the liver of Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). / D. Serova, O. Taran, O. Dyomshin // *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology*. – 2016. – N 24. – P. 410–415.

70. Shukla, S.P. Teleconnections in a warmer climate: The Pliocene perspective / S. P. Shukla, M.A. Chandler, D. Rind, L.E. Sohl, J. Jonas, J. Lerner. / – 2011. – V. 37. – P. 1869-1887.
71. Siassi F. Riboflavin deficiency and esophageal cancer: a case control-household study in the Caspian Littoral of Iran / F. Siassi, P. Ghadirian // Cancer Detect Prev. – 2005. – V. 29. – P. 464–469.
72. Vetrano A. M. Characterization of the Oxidase Activity in Mammalian Catalase / A. M. Vetrano, D. E. Heck, T. M. Mariano, V. Mishin, D. L. Laskin, J. D. Laskin // The Journal of Biological Chemistry. – 2005. – V. 28. – P. 372–381.