

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

Біологічний факультет

Кафедра біохімії

**Дипломна робота
спеціаліста**

на тему: **«Метаболізм вітаміну С при дії деяких водорозчинних вітамінів
за умов гіпоксії»**

«Metabolism of vitamin C at the actions of some water-soluble vitamins in conditions of
hypoxia»

Виконала: студентка денної форми
навчання
спеціальність: 091 Біологія
Бурлака Богдана Василівна

Науковий керівник
кандидат біологічних наук, доцент
Будняк Олександр Костянтинович

Рецензент:
кандидат технічних наук, доцент
Ямборко Ганна Валентинівна

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ _____ від «__» _____ р.

Завідувач кафедри
_____ Петров С. А.
(підпис)

Захищено на засіданні ЕК № 1
Протокол № _____ від «__» _____ р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Голова ЕК
_____ Філіпова Т. О.
(підпис)

Одеса – 2017

АНОТАЦІЯ

Проведено дослідження дії тіамін-броміду гідроброміду, нікотинової кислоти та пантотенату кальція на вміст метаболітів вітаміну С при дії гіпоксії замкненого простору (ГЗП) в органах білих щурів.

Отримано, що попереднє, перед дією гіпоксії, введення тіаміну стимулювало часткове відновлення показників вмісту метаболітів аскорбінової кислоти в їх органах, особливо у мозку. Введення нікотинової кислоти перевищувало ефекти тіаміну, а захисна дія пантотенату кальцію у порівнянні з дією вітаміна В₁ та НК була найменшою.

Роботу викладено на 53 сторінках, вона містить 13 рисунків. Наведено посилання на 65 джерел літератури (54 кирилицею та 11 латиницею).

Ключові слова: *Гіпоксія замкненого простору, аскорбінова кислота, тіамін, нікотинова кислота, пантотенат кальцію*

SUMMARY

The research of the effects of thiamine, nicotinic acid and calcium pantothenate on concentration of ascorbic acid metabolites in the organs of white nonlinear rats with hypoxia closed space (HCS) has been conducted.

Obtained that the previous, before the action of hypoxia, the introduction of thiamine stimulated partial recovery indexes the contents of metabolites of ascorbic acid in their bodies, especially in the brain. The introduction of nicotinic acid exceeded the effects of thiamine, and the protective effect of calcium pantothenate compared with the effect of thiamine and niacin was the lowest.

Diploma thesis is expounded on 53 pages, it contains 13 figures. It provides links to 65 references (54 cyrillic and 11 latinic).

Key words: *hypoxia closed space, ascorbic acid, thiamine, nicotinic acid, calcium pantothenate*

ЗМІСТ

	Стор.
Прийняті скорочення та аббревіатури.....	4
ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Біохімічні властивості вітаміну С	8
1.2. Характеристика основних метаболітів вітаміну С.....	13
1.3. Біохімічні перетворення в організмі при дії гіпоксії замкненого простору	16
1.4. Загальна характеристика антигіпоксантів.....	20
2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23
2.1. Постановка досліджу.....	23
2.2. Методика створення гіпоксії замкненого простору.....	23
2.3. Визначення вмісту метаболітів аскорбінової кислоти в біологічних тканинах.....	24
2.4. Статистична обробка результатів.....	25
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ....	27
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	45
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	48

ПРИЙНЯТІ СКОРОЧЕННЯ ТА АБРЕВІАТУРИ

A. - антигіпоксанти

АК – аскорбінова кислота

B₁ – тіамін-бромід гідробромід

B₃ – пантотенат кальцію

ГЗП - гіпоксія замкненого простору

ДАК – дегідроаскорбінова кислота

ДКГК – дикетогулонова кислота

НК – нікотинова кислота

ВСТУП

Аскорбінова кислота (АК) є одною з найбільш відомих та широко розрекламованих вітамінних сполук. Вона синтезується рослинами і переважною більшістю тварин. Невелика її кількість міститься в печінці, мозку, м'язах тварин [Чупахіна, 1997]. Вітамін С - потужний антиоксидант. Він відіграє важливу роль у регуляції окисно-відновних процесів, бере участь у синтезі колагену та проколагену, обміні фолієвої кислоти та заліза, а також синтезі стероїдних гормонів та катехоламінів. Аскорбінова кислота регулює згортання крові, нормалізує проникність капілярів, необхідна для кровотворення, справляє протизапальну та протиалергічну дію та ін. Вітамін С є фактором захисту організму від дій стресу. Посилює відновні процеси, збільшує стійкість до інфекцій. Зменшує наслідки впливу різних алергенів. Існує багато теоретичних та експериментальних висновків щодо використання вітаміну С з метою профілактики онкологічних захворювань [Смирнов, 1974, Адашев, Колесова, 1991, Зайчик, Чурилов, 2007]. Вітамін С у функціонує у власній системі метаболітів, яка дуже чутливо реагує на зміни окисно-відновного стану клітини. Одним з таких станів є гіпоксичний. Відомо, що гіпоксія є причиною, або наслідком великої кількості патологічних станів організму, і особове місце серед різних видів гіпоксій займає гіпоксія замкнутого простору (ГЗП), яка найбільш часто зустрічається в практиці (землетруси, завали в шахтах та ін.) При ГЗП на організм діють гіперкапнія, відбувається накопичення аміаку, формальдегіду та інших токсичних і летких метаболітів у гермокамері [Сарр, Розанов, 2000]. У клітинах активується процес надмірного утворення та накопичення вільних радикалів, відповідно, активуються різні системи антиокиснення. В зв'язку з цим цікаво виявити поведінку метаболітів вітаміну С, а саме аскорбінової кислоти, в умовах гіпоксії замкнутого простору.

Гіпоксія, або кисневе голодування — патологічний стан, під час якого тканини і органи недостатньо насичуються киснем або кисню достатньо, але

він не засвоюється тканинами. Внаслідок цього в життєво важливих органах розвиваються незворотні зміни. Найчутливіші до кисневої недостатності центральна нервова система, м'язи серця, тканини нирок, печінки.

Серед різних видів гіпоксії розрізняють субстратні (недостатнє надходження в мітохондрії амінокислот, глюкози, жирних кислот і кисню), ферментні (пов'язані з порушенням структури і функції ферментних систем тканинного дихання), а також токсичні. Всі види гіпоксії мають складний генез. Заслуговує на увагу модель «гіперкапнічної» гіпоксії замкнутого простору" (ГЗП), яка найбільш часто зустрічається в практиці (землетруси, завали в шахтах та ін.) ГЗП використовується в аерокосмічній медицині для тренувань та відбору космонавтів і при скринінгу антигіпоксантів. При ГЗП на організм діють гіперкапнія, відбувається накопичення аміаку, формальдегіду та інших токсичних і летких метаболітів у гермокамері [Сарр, Розанов, 2000].

При гіпоксії в органах порушується обмін вітамінів групи В, їх коферментних форм, змінюється співвідношення між активністю деяких ферментів ЦТК, ПФШ, дія яких залежить від концентрації В₁, ЛК, пантотената, вітаміну С, похідних В₂, РР, В₆ та інших вітамінів в результаті їх ендогенного дефіциту [Леонова, 2002, Лукьянова, 2000].

На кафедрі біохімії ОНУ і раніше проводили дослідження дії гіпоксії різного походження на біохімічні показники тварин різних видів, але в цих дослідженнях визначали інші вітаміни групи В, і майже не досліджували вітамін С; те ж стосується і його метаболітів.

В зв'язку з цим цікаво виявити поведінку метаболітів вітаміну С, а саме аскорбінової кислоти, в умовах гіпоксії замкнутого простору.

Для корекції порушень при гіпоксійних станах використовують різні антигіпоксичні сполуки. Існує умовна класифікація сполук, які володіють антигіпоксичною дією, серед яких є похідні вітамінів групи В (нікотинова кислота, тіамін, піридоксин, пангамова, параамінобензойна та фолієва кислота (кальцію фолат), їх коферменти та інші метаболіти [Зозуля, 2005,

Лещинский, Пименов, Калинина, Колодкин, 1990, Маркова, Шабалов, 1993]. Їх вплив на систему аскорбінової кислоти при дії гіпоксії замкненого простору вивчений недостатньо.

Таким чином, метою роботи було визначити вплив тіамін-бромід гідробромиду, нікотинової кислоти, та пантотенату кальція на вміст метаболітів вітаміну С при дії гіпоксії замкненого простору в органах білих щурів.

Нами вирішувались наступні завдання:

1. Визначити вміст метаболітів аскорбінової кислоти в органах здорових (контрольних) тварин.

2. Визначити вміст метаболітів аскорбінової кислоти в органах щурів із гіпоксією замкненого простору і порівняти ці показники з показниками контрольних щурів.

3. Визначити дію тіамін-бромід гідробромиду, нікотинової кислоти та пантотенату кальцію на вміст метаболітів аскорбінової кислоти в органах щурів із гіпоксією замкненого простору.

Об'єкт досліджень: протекторна дія вітамінів на біохімічні показники щурів.

Предмет досліджень: вміст метаболітів аскорбінової кислоти в органах щурів за умов гіпоксії замкненого простору.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Відомо, що гіпоксія замкненого простору може виникати у людей внаслідок техногенних, військових, транспортних та природних катастроф. При цьому явищі відбувається швидке погіршення стану людини завдяки зменшенню концентрації кисню та підвищенню концентрації CO₂. Відомо, що дефіцит кисню в умовах гіпоксії замкненого простору призводить до швидкого розладу функціонування прооксидантної і антиоксидантної систем, які в нормі формують стабільний енергетичний гомеостаз та опосередковується вільними радикалами [Владимиров, 2000; Ланкин, 2001]. Накопичення надмірних кількостей вільних радикалів призводить до низки деструкційних процесів у клітинах та відповідно у всьому організмі.

При гіпоксії в органах порушується обмін вітамінів групи В, їх коферментних форм, змінюється співвідношення між активністю деяких ферментів ЦТК, ПФШ, дія яких залежить від концентрації В₁, ЛК, пантотената, вітаміну С, похідних В₂, РР, В₆ та інших вітамінів в результаті їх ендогенного дефіциту [Леонова, 2002, Лукьянова, 2000].

Тому пошук препаратів протигіпоксичної дії є актуальною проблемою біохімії фармакології та медицини.

Для корекції порушень використовують різні сполуки, які володіють антиокиснючими властивостями і в тому числі і вітаміни групи В, та їх похідні [Карпов, 1994, Будняк, 2001, Сорокін, 2002 та ін. Таким чином, метою роботи було визначити вплив тіаміну, нікотинової кислоти, та пантотенату кальція на вміст метаболітів вітаміну С при дії гіпоксії замкненого простору в органах білих щурів. Нами вирішувались наступні завдання: визначити вміст метаболітів аскорбінової кислоти в органах здорових (контрольних) тварин; оцінити зміни показників у щурів із гіпоксією замкненого простору у порівнянні з показниками контрольних щурів; визначити дію тіамін-броміду гідроброміду, нікотинової кислоти та

пантотенату кальцію на вміст метаболітів аскорбінової кислоти в органах щурів із гіпоксією замкненого простору.

Отримані дані свідчать про наступне. Попереднє, перед дією гіпоксії, введення тіаміну стимулювало часткове відновлення інтенсивності синтезу аскорбінової кислоти у гіпоксичних щурів та часткове відновлення показників вмісту метаболітів аскорбінової кислоти в їх органах, особливо у мозку. Введення нікотинової кислоти перевищувало ефекти тіаміну, а захисна дія пантотенату кальцію у порівнянні з дією вітаміна В₁ та НК була найменшою.

Проте, згідно літературних джерел [Будняк, 2001, Сорокін, 2002, Донченко та ін., 2008] більш ефективно на систему вітамінів В₂ та РР в умовах гіпоксії різного походження діяли різні вітамінні комплекси, тому у подальших дослідженнях необхідно визначити дію саме вітамінних комплексів різного складу, в склад яких входять ці, та деякі інші вітаміни, та їх похідні, на вміст метаболітів системи аскорбінової кислоти при дії гіпоксії.

ВИСНОВКИ

1. Найбільший вміст суми метаболітів вітаміну С, суми (АК+ДАК) та саме аскорбінової кислоти у інтактних щурів був визначений у печінці, далі за зменшенням показника йшли нирки, серце та мозок. Вміст ДАК був найбільшим у нирках, а найбільший вміст ДКГК був визначеним у мозку.

2. Дія гіпоксії замкненого простору викликала суттєве – на 25-50% зменшення вмісту саме АК у органах щурів, вміст ДАК - збільшувався на 12-15% у всіх органах, а вміст ДКГК збільшувався при дії ГЗП у печінці, проте зменшувався у інших органах у порівнянні з контролем.

3. Введення тіамін-броміду гідроброміду викликало часткове відновлення вмісту АК до 61-90% до рівня контролю. Вміст ДАК ще більше (на 10-18%) підвищувався у печінці та мозку та зменшувався, проте не до контрольного рівня, у серці.

4. Введення НК підвищувало у 1,55 - 2 рази вміст АК у печінці та нирках у порівнянні з відповідними показниками гіпоксичних тварин, проте відновлення показників було частковим. У мозку і серці вміст АК був подібним до показників, які створювались ін'єкцією вітаміна В₁. Вміст ДАК в нирках відновлювався до контрольного рівня.

5. Вплив ін'єкцій вітаміна В₃ на показники системи аскорбінової кислоти у порівнянні з дією В₁ та НК був найменшим.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Адашев А.А., Колесова О.А. Витамин С в экстремальных условиях.*- Алма-Ата: Гылым, 1991. – 112 с.
2. *Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учеб. пособие.* - М. : Медицина, 1990. - 528 с.
3. *Будняк О.К. Порушення обміну та коферментних функцій рибофлавіну та можливість їх корекції: Автореф.дис... канд. біол. наук: 03.00.04 / О.К. Будняк ; Харк. нац. ун-т ім. В.Н.Каразіна. — Х., 2001. — 20 с.*
4. *Бурчинский С. Г. Новые возможности нейропротекции // Междунар. неврол. журн.* - 2006. - № 4. - С. 153-158.
5. *Виноградова Р.П. Молекулярные основы действия ферментов.*- К.: Высшая школа. - 1978. - 279с.
6. *Витамины / Под ред. М.И.Смирнова.* - М.: Медицина, 1974. - С. 384-414.
7. *Витамины: Краткое рук. для врачей и студентов мед., фармацевт. и биол. Специальностей Т.С. Морозкина, А.Г. Мойсеенок.* – Мн.: ООО «Асар», 2002. – 112 с.
8. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.* — М.: Наука, 1972. — 252 с.
9. *Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский Образовательный журнал.* – 2000. - №12. - С.13–19.
10. *Гехт А.Б., Соловьева Э.Ю., Чепцов В.Б. Антиоксидантная терапия в неврологической практике // Здоров'я України.* - 2006. - № 17. - С. 27-28.
11. *Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ.* – Москва, Практика, 1998.- 459 с.
12. *Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини: Підручник.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
13. *Диксон М., Уэбб Э. Ферменты.* – М.: Мир, 1982. – 515 с.

14. *Загрядский В. П., Сулимо-Самуйло З. К.* Газообмен при гиперкапнии в условиях различного содержания кислорода // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* – Москва, 1975. – Т. 9. – № 5. – С. 61-65.
15. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). – СПб.: Элби-СПб. - 2007. – 768 с.
16. *Зозуля И.С., Мартинюк В.Ю., Майструк О.А.* Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. — М.: Медицина, 2005. — С. 76-98.
17. *Иванов В.В.* Патологическая физиология с основами клеточной и молекулярной патологии. Учебник для ВУЗов. Красноярск, 1994. - 315 с.
18. *Каркищенко Н.Н., Грачев С.В.* Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям биомедицинских технологий. – М.: Профиль, 2010. – 344 с.
19. *Карпов Л.М.* Реализация специфической активности функционально связанных витаминов группы В, их производных и комплексов при различных состояниях организма: Дисс. д-ра биол. наук: 14.00.25. Одесса, 1994. - 505 с.
20. *Клінічна оцінка біохімічних показників при захворюваннях внутрішніх органів / В.Г. Передерій, Ю.В. Хмелевський, Л.Ф. Конопльова та ін.; За ред. В.Г. Передерія, Ю.В. Хмелевського.-К.: Здоров'я, 1993. - 192 с.*
21. *Козлов Ю.П.* Свободные радикалы и их роль в норме и патологических процессах. – М., 1973. – 386 с.
22. *Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Шпрах В.В. и др.* Система глутатиона крови при цереброваскулярных заболеваниях и коррекции нарушений ее функции альфа-липоевой кислотой // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* - 2008. - Т. 108, № 9. - С. 36-40.
23. *Круглякова КЕ, Шишкина ЛН.* "Общие представления о механизме действия антиоксидантов" // *Сб. научн. статей "Исследование*

- синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*". Москва, Наука, 1992. - С. 5-8.
24. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи современной биологии. – 1990. – Т.110. - №1(4). – С. 20-33.
25. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатион-пероксидазы // Усп. Совр. Биологии, 1993. – С. 107-122.
26. Ланкин В.З. Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и патологических состояниях // М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 78 с.
27. Леонова Е.В. Гипоксия (патофизиологические аспекты): Методические рекомендации - Минск.: БГМУ, - 2002. - 22 с.
28. Лецинский Л.А., Пименов Л.Г., Калинина С.А., Колодкин Д.Е. Курсовое применение солокосерила в комплексном лечении и внутригоспитальной реабилитации больных инфарктом миокарда // Кардиология. - 1990. - Т.30. - N 4. - С. 37-40.
29. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. - 2000. - № 9. - С. 3-12.
30. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — СПб.: СОТИС, 1993. - 374 с.
31. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е издание. Пособие для врачей. Справочник. - Т. 1. - М.: Новая Волна, 2005. - 1164 с.
32. Меерсон Ф.З. Физиология адаптационных процессов. — М.: Наука, 1986. — С. 10—76.
33. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. / М.: Мир.- 1980. - 200 с.
34. Петросян А.Л., Розанов А.Я., Петров С.А. Вплив гіпоксії замкненого простору на катаболізм амінокислот у системі травлення щурів // Вісник ОНУ. - 2004. - Т.9, вип. 5. – С. 46-52.
35. Петрунь Н.М., Барченко Л.И. Химические вещества в тканях и жидкостях организма человека. - К.: Гос. Мед. Изд.-во, 1961. - С. 24-74.

36. *Рациональная* витаминопрофилактика и витаминотерапия: Науч. Изд. / М.А. Андрейчин, Ю.Г. Антипкин, Г.Л. Апанасенко и др.; Под ред. Г.В. Донченко, А.П. Викторова, О.В. Кучеренко. – К.: Здоров'я, 2008. – 408 с.
37. *Ребров В.Г., Громов О.А.* Витамины и микроэлементы // М.: Алев-В, 2003. – 648 с.
38. *Розанов А. Я., Трещинский А. Н., Хмелевский Ю. В.* Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях. – К.: «Здоров'я», 1985. – 208 с.
39. *Розанов В. А., Абу Асали И. И., Розанов А. Я.* Изучение нейрометаболических эффектов и антигипоксической активности витаминно-коферментного комплекса, включающего тиаминпирофосфат, липоат, 4-фосфопантотенат натрия, никотинат и флавинаденин-монопнуклеотид // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – Т. 36. – № 6. – С. 66-69.
40. *Рябов Г. А.* Гипоксия критических состояний. – М.: «Медицина», 1988. – 286 с.
41. *Sarr С., Розанов А.Я.* _Защитный эффект и катаболизм L-аланина и L-глутамата у крыс в условиях замкнутого пространства // *Совр. Проблемы токсикологии.* - №4, 2000. – С. 60-65.
42. *Смоляр В.И.* Рациональное питание. – К.: Наукова думка, 1991. – 368 с.
43. *Соколовский В. В., Лебедева Л.В., Лиэлуп Т.В.* О методе отдельного определения аскорбиновой, дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот в биологических тканях // *Лабораторное дело,* 1974. - №3. – С. 160-162.
44. *Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др.* Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга // *Журн. неврол. психиат.* - 2008. - Т. 108, № 6. - С. 37-42.
45. *Сорокін А.В.* Взаємодія нікотинової кислоти з іншими вітамінами в реалізації її функцій за різних станів тварин: Автореф.дис... канд. біол. наук: 03.00.04 / А.В. Сорокін; Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь, 2002. — 20 с.

46. *Страйер*, Люберт. Биохимия / Под ред. С.Е.Северина. - М.: Мир - 1985.- 630 с.
47. *Труфанов А.В.* Биохимия витаминов и антивитаминов. - М.: Колос, 1972. - 328 с.
48. *Филиппович Ю.Б.* Основы биохимии. М.: Высшая школа, 1993.- 495 с.
49. *Халмурадов А.Г., Тоцкий В.Н., Чаговец Р.В.* Мембранный транспорт коферментных витаминов и коферментов. - К.: Наук. думка, 1982. - 280 с.
50. *Чернадчук, С. С., Петров С. А. , Будняк О. К. , Сорокін А. В. , Якименко В. Є. , Кравчук І. О.* Активність амінотрансфераз в органах щурів при гіпоксії замкнутого простору за дією тіамінброміду // ScienceRise. – 2015. – Т. 5, № 1 (10). – С. 27–30.
51. *Хочачка П., Сомеро Дж.* Биохимическая адаптация // Перевод с англ. Изд. «Мир», 1988. – 568 с.
52. *Чупахина Г.Н.* Система аскорбиновой кислоты растений: Монография. Калинингр. ун-т. - Калининград, 1997. - 120 с.
53. *Шнайдман Л.О.* Производство витаминов. – М.: «Пищевая промышленность», 1973. – 438 с.
54. *Шилов П.И., Яковлев Ф.М.* Основы клинической витаминологии. – Ленинград: Медицина. 1974. – 343 с.
55. *Barja G.* Free radicals and aging // Trends Neurosci. - 2004. - Vol. 27. - P. 595-600.
56. *Bronstein J.* Therapeutic strategies: anti-oxidants and beyond // Междунар. неврол. журн. - 2007. - № 4. - С. 125-131.
57. *Douglas R.M, Hemila H., D'Souza R, Chalker E., Treacy B.* Vitamin C for preventing and treating the common cold // Cochrane Database Syst Rev. - 2007. - V. 34. - №5. - P. 124-178.
58. *Figueroa-Méndez, R., & Rivas-Arancibia, S.* Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain. Frontiers in Physiology. -2015. №6. –P. 397.

59. *Harman D.* Free radical theory of aging: role of the free radicals in the origination and evolution of life, aging and disease processes // *Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases.* - N.Y.: Alan Liss Inc., 1986. - P. 3-49.
60. *Institute of Medicine.* Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, - 2000.- V. 21. - №3. - P. 16-32.
61. *Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M.* Age-associated alterations of the mitochondrial genome // *Free Radicals Biol. Med.* - 1997. - Vol. 22. - P. 1259-1269.
62. *Official Journal of the European Union L276/33* [Text]. – Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 86/609/EC.20.10.2010.
63. *Parker L.* Free Radicals in the Brain. - Berlin: Springer, 1992. - 380 p.
64. *Pauling L.* The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA* . - 1971. - № 68. - P.2678–2681.
65. *The vitamins : fundamental aspects in nutrition and health / editor, Gerald F. Combs.*—3rd ed. – 2006. - 583 p.