

Вплив ліпополісахариду *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на процеси мутагенезу в про- та еукаріотній системах

Ю. М. Богдан, Л. М. Буценко, Л. А. Пасічник, Р. І. Гвоздяк

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, Україна, 03680

bogdan.julia@gmail.com

Мета. Вивчити вплив ліпополісахариду (ЛПС) *P. syringae* pv. *atrofaciens* на спонтанні та індуковані мутації в про- та еукаріотній тест-системах. **Методи.** Мутагенну та антимутагенну активність ЛПС вивчали в *Allium* сера-тесті та тесті Еймса. **Результати.** ЛПС не впливає на спонтанні мутації у *Salmonella typhimurium*, але зменшує кількість мутацій, індукованих біхроматом калію та *N*-метил-*N'*-нітро-*N'*-нітрозогуанідином. Під дією ЛПС у концентраціях 10,0 та 5,0 мг/мл знижується мітотичний індекс, а в концентраціях 5,0 та 2,5 мг/мл зростає кількість фрагментів хромосом у клітинах апікальної меристеми корінців *A. сера*. **Висновки.** Встановлено різний вплив ЛПС на процеси мутагенезу у клітинах про- та еукаріотів. ЛПС виявляють мутагенну активність в *A. сера*-тесті та антимутагенну – у тесті Еймса.

Ключові слова: мутації, хромосомні аберації, ЛПС.

Вступ. Біополімери поверхні клітин відіграють важливу роль у процесах взаємодії грамнегативних бактерій з макроорганізмами. Зокрема, ліпополісахариди (ЛПС) індукують захисні реакції та утворення низки медіаторів в організмі хазяїна, беруть участь у процесах інфікування, патогенезу і симбіозу, а також у процесах колонізації і формування мікрооточення.

На сьогодні достатньо добре вивчено дію ЛПС деяких бактерій на клітини людини і тварин. Натомість, дуже мало уваги приділяється впливу цього біополімеру фітопатогенних бактерій на клітини рослин. Відомо, що попередня обробка рослин препаратами ЛПС запобігає прояву реакції надчутливості у листях тютюну [1–3]. Вважається, що пригнічення реакції надчутливості відображає ЛПС-опосередкований механізм сприяння патогенезу під час природного інфікування. Наприклад, об-

робка коренів білої конюшини препаратом ЛПС, виділеним з клітин бактерій *Rhizobium leguminosarum*, сприяє утворенню інфекційних ниток протягом наступної ін'єкції суспензії інтактних клітин цього виду бактерій [2].

З іншого боку, існує думка, що ЛПС підвищує стійкість рослин до фітопатогенних бактерій та є одним із компонентів, причетних до індукованої системної резистентності рослин до патогенів [4]. Зокрема, на листках тютюну за участі ЛПС індукується світлозалежна, довготривала та системна фаза резистентності. Дані процеси обумовлені утворенням антимікробних речовин у рослинах [2]. Здатність бактерій індукувати захисні реакції у рослин пов'язана з окремими складовими ЛПС. Так, ліпід А індукує захисні реакції у рослин, у той час як О-специфічний полісахарид та коровий олігосахарид такої активності не виявляють [2].

Незважаючи на певні кроки у вивченні взаємодії ЛПС з клітинами рослин, один із аспектів такої

взаємодії залишається поза увагою дослідників – здатність цих макромолекул спричиняти зміни генетичного матеріалу рослин. Раніше нами доведено антимуtagenну дію ЛПС *P. syringae* pv. *syringae* УКМ В-1027, *P. syringae* pv. *atrofaciens* 8281, *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9400 та *P. syringae* pv. *coronafaciens* 9030 у прокариотній тест-системі [5–8]. Однак вплив ЛПС фітопатогенних бактерій на геном рослин невідомий. Тому мета нашої роботи полягала у вивченні дії ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на частоту хромосомних аберацій у *Allium cepa* та на спонтанні й індуковані мутації у бактерій у тесті Еймса.

Матеріали і методи. У роботі використано препарат ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417. Штам *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 виділено з уражених тканин ярої пшениці сорту Рання 93. Препарат ЛПС одержували екстракцією 0,85 %-м розчином хлориду натрію із сирової біомаси клітин бактерій та діалізували проти дистильованої води [9]. Отриманий препарат біополімеру очищували ультрацентрифугуванням при 105000 g на холоді (4 °C) протягом 4 год та висушували ліофільно.

Мутагенну й антимуtagenну активність ЛПС 9417 визначали у стандартному напівкількісному тесті Еймса в дозах від 1000,0 до 0,1 мкг на чашку [10]. Для цього використано два штами *Salmonella typhimurium*: TA98 і TA100. Спеціально підготовлену суспензію клітин *S. typhimurium* з оптичною густиною $D_{0,7} - D_{0,8}$ за довжини хвилі 540 нм вносили в кожну чашку по 0,25 мл і додавали 0,1 мл відповідного розчину досліджуваної речовини. Після культивування за температури 37 °C протягом 48 год підраховували кількість колоній His⁺-ревертантів.

Як позитивний мутаген використано біхромат калію у дозі 200 мкг на чашку [11] та N-метил-N'-нітро-N'-нітрозогуанідин (МННГ) у дозі 2 мкг на чашку [12]. ЛПС 9417 вносили у дозах від 0,1 до 1000 мкг на чашку. Зменшення кількості індукованих мутацій (X) визначали за формулою (%):

$$X = 100\% \frac{X_d - X_{\text{сфм}}}{X_{\text{пк}} - X_{\text{сфм}}} 100\%,$$

де X_d – кількість колоній у досліді; $X_{\text{пк}}$ – кількість колоній у позитивній контролі; $X_{\text{сфм}}$ – спонтанний фон мутацій.

Наявність статистично значущих відмінностей між кількістю колоній His⁺-ревертантів у досліді та спонтанним фоном мутацій оцінювали за *t*-критерієм Ст'юдента ($p = 0,05$).

Серед рослинних тест-систем на мутагенність нами обрано модифікований *A. cepa*-тест [13], оскільки він є одним із найпростіших та найчастіше застосовуваних серед рослинних тест-систем для вивчення мутагенності різноманітних речовин. У роботі використано насіння цибулі (*A. cepa*) сорту Халцедон. Фітотоксичність ЛПС визначали на проростках насіння цибулі у розчинах ЛПС з концентраціями 10,0; 5,0; 1,0; 0,1; 0,01 та 0,001 мг/мл [13]. Після пророщування протягом 96 год вимірювали довжину кожного корінця та встановлювали залежність між концентрацією ЛПС та довжиною корінців, виражених у відсотках від контролю. Концентрацію, за якої спостерігається зменшення довжини корінців на 50 % порівняно з контролем (EC_{50}), визначали на графіку в логарифмічному масштабі методом інтерполяції.

Цитогенетичні дослідження здійснювали за таких концентрацій ЛПС: EC_{50} , а також 50, 25 та 10 % від показника EC_{50} [13]. Насіння *A. cepa* послідовно пророщували у дистильованій воді протягом 48 та 24 год у розчині ЛПС. Корінці цибулі фіксували у суміші етанол:оцтова кислота (3:1) та забарвлювали 1 %-м оцетоорсеїном. Цитогенетичний аналіз проводили на тимчасових давлених препаратах апікальної меристеми корінців. Визначали кількість ана-телофаз з хромосомними абераціями (фрагментами і мостами) та без пошкоджень хромосом. Аналізували 10 корінців *A. cepa* та не менше 100 ана-телофаз у кожному варіанті досліді. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою тесту ANOVA у програмі Statistica 5.0 [14].

Результати і обговорення. ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 не впливає на кількість спонтанних мутацій у тест-штамів *S. typhimurium* (табл. 1). Зокрема, у разі внесення ЛПС у дозах від 1000,0 до 0,1 мкг на чашку кількість колоній His⁺-ревертантів *S. typhimurium* TA98 становить 46–58 колоній на чашку, що не має статистично значущих відмінностей від спонтанного фону мутацій (54 ± 9). Аналогічні результати одержано і в досліді з *S. typhimurium* TA100. Так, за умови внесення ЛПС кількість

Таблиця 1

Вплив ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на кількість спонтанних мутацій у тест-штамів *S. typhimurium*

Тест-штам	Доза ЛПС, мкг на чашку	Кількість колоній His ⁺ -ревертантів на чашку
ТА98	1000,0	53±14
	100,0	46±10
	10,0	49±9
	1,0	58±5
	0,1	51±2
ТА100	1000,0	64±4
	100,0	88±12
	10,0	76±12
	1,0	72±2
	0,1	66±8

Примітка. Спонтанний фон мутацій для *S. typhimurium* ТА98 і ТА100 становить 54 ± 9 і 83 ± 5 відповідно.

колоній His⁺-ревертантів становить 64–88 на чашку, що фактично не відрізняється від спонтанного фону мутацій (83 ± 5).

Натомість, ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 виявляє антимуагенну активність у тесті Еймса щодо індукованих біхроматом калію та МННГ мутацій. Так, при внесенні цього ЛПС у дозах 1000,0 та 100,0 мкг на чашку він зменшує індуковані біхроматом калію мутації у *S. typhimurium* ТА98 на 43 та 30 % відповідно, а у *S. typhimurium* ТА100 – на 26 і 18 % відповідно. Крім того, у дозі 10,0 мкг на чашку ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 також знижує індукований біхроматом калію мутагенез на 17 % (рис. 1).

За умови внесення ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 у концентраціях 1000,0; 100,0 та 10,0 мкг на чашку індуковані МННГ мутації у тест-штаму *S. typhimurium* ТА100 зменшуються на 46, 33 та 16 % відповідно, тоді як дози 1,0 і 0,1 мкг не впливають на кількість індукованих мутацій (рис. 2).

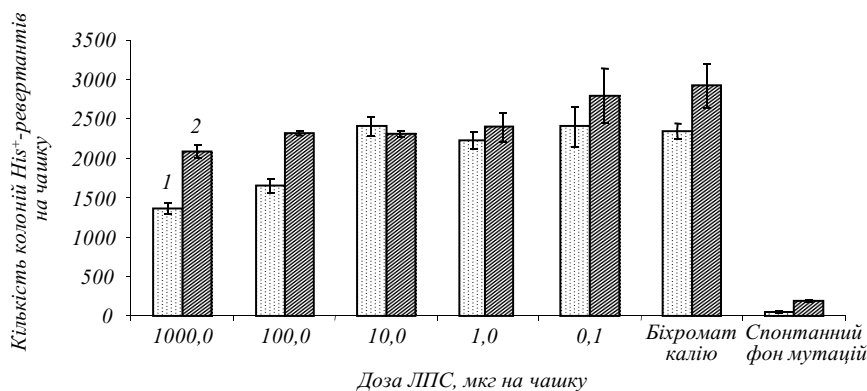


Рис. 1. Вплив препарату ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на індуковані біхроматом калію (200 мкг на чашку) мутації у тест-штамів *S. typhimurium* ТА98 (1) і ТА100 (2)

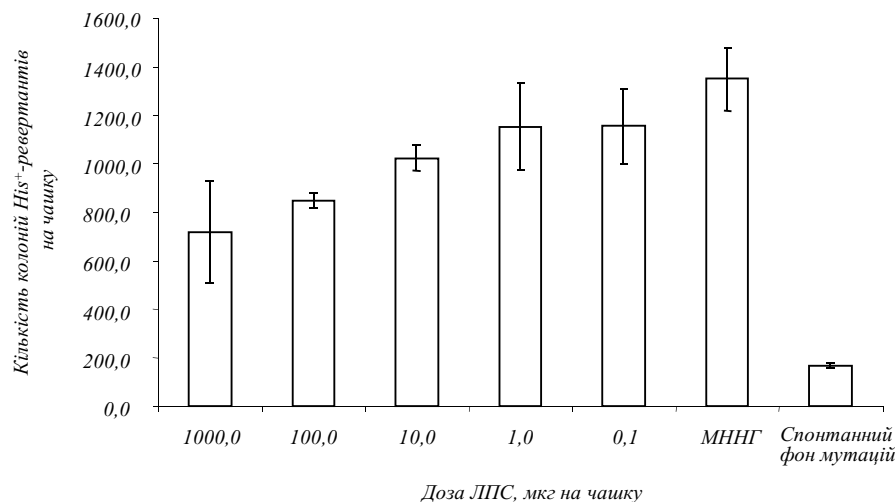


Рис. 2. Вплив препарату ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на індуковані МННГ (2 мкг на чашку) мутації у тест-штамів *S. typhimurium* ТА100

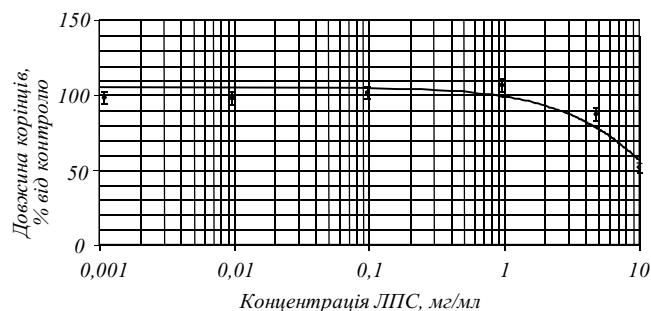


Рис. 3. Вплив ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на ріст корінців *A. cepa*

Таблиця 2

Кількість аберантних ана-телофаз та мітотична активність в апікальній меристемі *A. cepa* при дії ЛПС *P. syringae* pv.

Концентрація ЛПС <i>P. syringae</i> pv. <i>atrofaciens</i> 9417, мг/мл	Вивчено ана-телофаз	Кількість аберантних ана-телофаз, %	Кількість ана-телофаз із:		МІ, %
			фрагментами, %	мостами, %	
10,0	–	–	–	–	20,2 ± 12,8
5,0	152	11,0 ± 1,2	5,6 ± 1,2	2,2 ± 0,9	36,8 ± 10,2
2,5	147	5,7 ± 0,2	3,1 ± 1,3	1,4 ± 0,9	89,4 ± 7,3
1,0	182	3,2 ± 0,4	0,8 ± 0,3	1,2 ± 0,8	82,7 ± 16,5
0,0 (контроль)	234	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,5	0,7 ± 0,5	88,5 ± 6,4

Примітка. «–» – не аналізували.

ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 є фітотоксичним для *A. cepa* лише у великих концентраціях (рис. 3). Так, за впливу цього біополімеру у дозі 10,0 мг/мл ріст корінців цибулі зменшується на 48,2 %, а в дозі 5,0 мг/мл – на 8,2 %. ЛПС у концентрації 1,0 мг/мл слабо стимулює ріст корінців *A. cepa* – довжина їх зростає на 9,6 %. У разі внесення цього біополімеру у концентраціях 0,1; 0,01 та 0,001 мг/мл жодного впливу на ріст корінців цибулі не виявлено. На відміну від дослідженого нами раніше препарату ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9400 [15] ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 стимулює ріст корінців у вищій концентрації – 1,0 мг/мл, у той час як згаданий штам 9400 проявляє стимулювальну дію щодо росту корінців на 20–30 % у концентраціях 0,1; 0,01 та 0,001 мг/мл. Можна припустити, що відмінності у дії препаратів ЛПС цих двох штамів пов'язані з особливостями структури зазначеного біополімеру у різних штамів.

ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 у концентраціях 10,0 та 5,0 мг/мл знижує мітотичну активність на 68,2 та 51,7 % відповідно (табл. 2) і є неактивним у концентраціях 2,5 та 1,0 мг/мл. Отже, згаданий ЛПС інгібує поділ рослинних клітин лише у великих концентраціях.

У високих дозах ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 підвищує частоту хромосомних аберацій у клітинах апікальної меристеми корінців цибулі (табл. 2). Так, за умови внесення ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 у концентраціях 5,0 та 2,5 мг/мл частота хромосомних аберацій підвищується у 3,5 та 1,8 рази відповідно порівняно з контролем. У

концентрації 1,0 мг/мл препарат ЛПС не впливає на частоту хромосомних аберацій.

Серед аберацій у клітинах корінців цибулі переважають фрагменти. При внесенні ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 у концентраціях 5,0 та 2,5 мг/мл кількість фрагментів становить 5,6 та 3,1 % відповідно. У разі застосування концентрації ЛПС 1,0 мг/мл та в контрольному варіанті дослідження цей показник становить 0,8 та 1,7 % відповідно. Водночас в усіх варіантах дослідження кількість мостів не має статистично значущих відмінностей від контрольного показника і коливається в межах 0,7–2,2 %.

Використаний нами ЛПС підвищує частоту хромосомних аберацій лише в концентрації вище 2,5 мг/мл подібно до ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9400, вивченого нами раніше [15]. У той же час ЛПС 9417 виявляє дещо меншу мутагенну активність порівняно з ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9400. Так, ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9400 у до-

зах 5,0 та 2,5 мг/мл спричиняє зростання аберантних клітин до 16,4 та 13,4 % відповідно [15], що на 5,4 та 7,7 % більше, ніж аналогічні показники у ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417.

Таким чином, ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417, так само як і досліджений нами раніше ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9400, виявляє мутагенну активність щодо рослин. Таку властивість ЛПС грамнегативних бактерій відмічено і за дії на клітини людини і тварин. Так, встановлено, що ЛПС *Escherichia coli* може підвищувати кількість аберантних метафаз у культурі клітин крові людини в дозах 25 та 100 мкг/мл [16]. Крім того, ЛПС здатний виявляти генотоксичну активність щодо клітин крові та кісткового мозку щурів за умови ін'єкції біополімеру у дозі 10 мг/кг [17].

Можливо, здатність спричиняти мутації в еукаріотних клітинах, що діляться, притаманна усім ЛПС. Проте питання щодо механізмів та специфічності дії ЛПС, виділених з різних видів грамнегативних бактерій, стосовно еукаріотних клітин залишається відкритим. Відомо, що індукування мутацій у клітинах людини і тварин за участі ЛПС пов'язане з оксидативним стресом [18]. Вірогідно, що такі самі процеси відбуваються і за дії ЛПС на рослині клітини. Однак у літературі існують суперечливі дані щодо можливостей цього біополімеру спричиняти підвищення вмісту кисневих радикалів у рослинах [2].

Здатність ЛПС зменшувати індуковані мутації у тесті Еймса виявлено раніше для ЛПС, одержаних із низки штамів *P. syringae* [6, 8]. З усіх вивчених препаратів ЛПС досліджений у цій роботі біополімер проявляє найменшу антимуагенну активність. Тобто антимуагенна активність неоднакова для ЛПС, отриманих із різних штамів [6].

Висновки. ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 у прокаріотній системі не виявляє мутагенної активності, а, навпаки, демонструє антимуагенну активність. ЛПС не призводять до значного інгібування мітотичної активності у клітинах апікальної меристеми корінців цибулі у дозах нижче 5,0 мг/мл, що дозволяє працювати з цим біополімером у тесті *A. cepa*. В еукаріотній тест-системі ЛПС *P. syringae* pv. *atrofaciens* 9417 чинить мутагенний вплив у концентраціях 5,0 та 2,5 мг/мл, тобто збіль-

шує кількість фрагментів. Отже, ЛПС одночасно виявляє як мутагенну, так і антимуагенну активність. Така дія ЛПС може бути пояснена його особливостями взаємодії з прокаріотними та еукаріотними клітинами. Проте для встановлення механізмів подібної взаємодії необхідні подальші дослідження.

Yu. M. Bogdan, L. M. Butsenko, L. A. Pasichnyk, R. I. Gvozdyak

The effect of lipopolysaccharide of *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* 9417 on mutagenicity in pro- and eukaryotic systems

Summary

Aim. To study the effect of lipopolysaccharide (LPS) of *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* on spontaneous and induced mutations in pro- and eukaryotic test-systems. **Methods.** Mutagenic and antimutagenic properties of LPS were studied in *Allium cepa*-test and Ames test. **Results.** LPS does not influence the spontaneous mutations of *Salmonella typhimurium* and decreases the level of mutations induced by potassium dichromate and *N*-methyl-*N'*-nitro-*N'*-nitrosoguanidine. LPS reduces a mitotic index at concentrations of 10.0 and 5.0 mg/ml and increases the number of chromosomes' fragments in cells of *A. cepa* root apical meristem at concentrations of 5.0 and 2.5 mg/ml. **Conclusion.** Different effect of LPS on mutagenesis in pro- and eukaryotic cells has been established. LPS revealed mutagenic properties in *A. cepa*-test and antimutagenic properties in Ames test.

Keywords: mutations, chromosome aberrations, LPS.

Ю. Н. Богдан, Л. М. Буценко, Л. А. Пасичник, Р. И. Гвоздяк

Влияние липополисахарида *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* 9417 на процессы мутагенеза в про- и эукариотической системах

Резюме

Цель. Изучить влияние липополисахарида (ЛПС) *Pseudomonas syringae* pv. на спонтанные и индуцированные мутации в про- и эукариотической тест-системах. **Методы.** Мутагенную и антимуагенную активность ЛПС изучали в *Allium cepa*-тесте и тесте Эймса. **Результаты.** ЛПС не влияют на спонтанные мутации у *Salmonella typhimurium*, но уменьшает количество индуцированных бихроматом калия и *N*-метил-*N'*-нитро-*N'*-нитрозогуанидином мутаций. ЛПС в концентрациях 10,0 и 5,0 мг/мл уменьшает митотический индекс, а также в концентрациях 5,0 и 2,5 мг/мл увеличивает количество фрагментов хромосом в клетках апикальной меристемы корешков *A. cepa*. **Выводы.** Установлено разное влияние ЛПС на процессы мутагенеза в клетках про- и эукариотов. ЛПС проявляют мутагенную активность в *Allium cepa*-тесте и антимуагенную – в тесте Эймса.

Ключевые слова: мутации, хромосомные aberrации, ЛПС.

PERELIK LITERATURY

1. Varbanets L. D., Zacharova I. Ja., Gvozdyak R. I., Muras V. A. Glykopolymers of *Pseudomonas solanacearum* and their

- role in plant infectivity // Mikrob. Zhur.–1989.–**51**, N 2.–P. 25–32.
2. Dow M., Newman M. A., von Roepenack E. The induction and modulation of plant defense responses by bacterial lipopolysaccharides // Annu. Rev. Phytopathol.–2000.–**38**.–P. 241–261.
 3. Jakovleva L. M. Role of bacterial glykopolymers in pathogenesis of plant bacterioses // Mikrob. Zhur.–1992.–**54**, N 3.–P. 87–102.
 4. Lugtenberg B. J. J., Chin-A-Woegn T. F. C., Bloemberg G. V. Microbe-plant interactions: principles and mechanisms // Antonie van Leeuwenhoek.–2002.–**81**.–P. 373–383.
 5. Vashchenko L. N., Pasichnik L. A., Bogdan Ju. N., Gvozdjak R. I. Antimutagenic activity of the lipopolysaccharide of *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* UKM V-1027 // Materials of the Int. sci. conf. (1–2 June, 2006, Minsk-Rakov).–Minsk, 2006.–P. 68–71.
 6. Vashchenko L. M., Pasichnyk L. A., Gvozdyak R. I. Influence of *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* lipopolysaccharide on spontaneous and induced by bichromate potassium mutagenesis in *Salmonella typhimurium* // Biopolym. cell.–2004.–**20**, N 4.–P. 295–299.
 7. Bogdan Ju. M., Butsenko L. M., Pasichnik L. A., Gvozdjak R. I. Antimutagenic activity of the lipopolysaccharide of *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* 9400 // Nauk. Visn. Uzhhorod. Univ. (Ser. Biol.).–2008.–**24**.–P. 110–113.
 8. Gvozdyak R. I., Vashenko L. M., Pasichnik L. A. Genoprotekturna aktivnist' lipopolisaharidu *Pseudomonas syringae* pv. *coronafaciens* 9030 // Dopov. NAN Ukrainy.–2003.–N 4.–P. 159–162.
 9. Zacharova I. Ja., Kosenko L. V. Metody izuchenija mikrobnih polisaharidov.–K.: Nauk. dumka, 1982.–192 p.
 10. Fonshtejn L. M., Kalinina L. M., Poluhina G. N., Abilev S. K., Shapiro A. A. Test-sistema otsenki mutagennoy aktivnosti zagryazniteley sredey na *Salmonella* (Metodicheskie ukazaniya).–M., 1977.–P. 1–52.
 11. Vashchenko L. M. Mechanism of antimutagenic activity of *Pseudomonas syringae* lipopolysaccharides // Mikrob. Zhur.–2005.–**65**, N 2.–P. 30–38.
 12. Butsenko L. M. Gene modulation activity of culture liquid and lipopolysaccharide *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* UKM V-1027 // Nauk. Visn. Uzhhorod. Univ. (Ser. Biol.).–2008.–**22**.–P. 80–83.
 13. Rank J. The method of *Allium* anaphase-telophase chromosome aberration assay // Ekologiya (Vilnius).–2003.–N 1.–P. 38–42.
 14. Borovikov V. P. Populyarnoe vvedenie v programmu Statistika.–M.: Komp'yuterPress, 1998.–267 p.
 15. Bogdan Ju. M., Butsenko L. M., Pasichnik L. A., Gvozdyak R. I. The study of mutagenicity of *Pseudomonas syringae* pv. *atrofaciens* 9400 lipopolysaccharide in *Allium cepa*-testi // Nauk. Zapysky NaUKMA.–2008.–**80**.–P. 22–26.
 16. Gahrton G., Robert K. H., Friberg K., Zech L., Bird A. G. Nonrandom chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia revealed by polyclonal B-cell-mitogen stimulation // Blood.–1980.–**56**, N 4.–P. 640–647.
 17. Sewerynek E., Ortiz G. G., Reiter R. J., Pablos M. I., Melchiorri D., Daniels W. M. U. Lipopolysaccharide-induced DNA damage is greatly reduced in rats treated with the pineal hormone melatonin // Mol. and Cell. Endocrinol.–1996.–**117**, N 2.–P. 183–188.
 18. Suliman H. B., Carraway M. S., Piantadosi C. A. Postlipopolysaccharide oxidative damage of mitochondrial DNA // Amer. J. Respirat. and Crit. Care Med.–2003.–**167**.–P. 570–579.

УДК 577.114:575.224

Надійшла до редакції 15.07.09