

Т.Т. Володіна, Н.Д. Дзвонкевич, Л.М. Петрунь, І.П. Крисюк, Н.М. Попова,
С.Г. Шандренко, М.П. Дмитренко

Зміни властивостей колагену, активності лізілоксидази при латиризмі

У щурів змодельовано латиризм додаванням до питної води семікарбазиду (0,075 %) протягом 45 діб. Показано, що у дослідних тварин порівняно з контролем зменшується маса тіла на 30 % та збільшуються масові коефіцієнти органів. На тлі парезу задніх кінцівок частково деградує кісткова тканина з розростанням хрящової, а концентрація Са в золі гомілкової кістки зменшується на 46 %. При розвитку латиризму суттєво змінюється структура позаклітинного матриксу, що пов'язано зі зменшенням міжмолекулярних зшивань у ньому. Активність лізілоксидази (ключового зшивального ферменту колагенових структур) у тканинах серцевої аорти зменшується у 5 разів. Концентрація формальдегіду – неферментативно зшивального реагенту, в умовах латиризму також знижується на 47 %. Таким чином, семікарбазид впливає не тільки на активність ферментативних процесів утворення альдегідних груп на білковозв'язаному лізині, але і на вміст інших альдегідів, що відповідають за утворення міжмолекулярних зшивань. Наведена модель може бути використана в дослідженнях впливу інгібіторів лізілоксидази на стан позаклітинного матриксу.

Ключові слова: латиризм, семікарбазид, колаген, лізілоксидаза, міжмолекулярні зшивки, формальдегід.

ВСТУП

Латиризм – захворювання, що розвивається у людей і тварин при вживанні насіння хіни або гороховника *Lathyrus* з сімейства *Papilionaceae*, яке містить β-амінопропіонітрил, і призводить до незворотних ушкоджень скелета та сполучної тканини у вигляді викривлень хребта, дегенеративних артритів, аневризми аорти, порушень синтезу та структури колагену й еластину [6]. Відомо, що латиризм експериментально відтворюється дією не тільки β-амінопропіонітрилу, але і таких хімічних сполук, як семікарбазид, гідразиди, гідразини, карбазати та дитіокарбамати. Дослідження семікарбазидіндукованого латиризму і досі актуальні, оскільки продукти харчування можуть бути забруднені семікарбазидом як похідною від харчової добавки азодикарбонаміду, що використовується у хлібобу-

лочному виробництві [15]. Експериментальна модель латиризму також використовується для вивчення змін у структурі кісток і позаклітинного матриксу під дією різних чинників [8, 16]. Як відомо, основним механізмом розвитку латиризму є інгібування активності лізілоксидази – ферменту з Cu-каталітичним центром, який відповідає за утворення міжмолекулярних зшивань у колагені та еластині завдяки окисному дезамінуванню ε-аміногруп лізинових і гідроксилізинових залишків. В останні роки показано, що цей фермент контролює структуру позаклітинного матриксу і відповідає за формування міжмолекулярних зшивань [13, 14]. Показана його причетність до індукції клітинної міграції та адгезії [9, 10] і механізму метастазування пухлин [9, 18]. Інгібітори лізілоксидази здатні зменшувати метастатичний потен-

© Т.Т. Володіна, Н.Д. Дзвонкевич, Л.М. Петрунь, І.П. Крисюк, Н.М. Попова, С.Г. Шандренко, М.П. Дмитренко

ціал канцерогенних клітин, їх використання перспективне для розробки антиметастатичних препаратів [7]. Щодо неферментативного зшивання, то відомо, що формальдегід бере участь в утворенні міжбілкових зшивань і може впливати на стан позаклітинного матриксу [5].

Мета нашого дослідження – в умовах відтвореного на щурах семікарбазид-індукованого латиризму оцінити розвиток патології за змінами в скелеті та структурі позаклітинного матриксу, розробити метод очистки лізилоксидози, визначити активність цього ферменту, його інгібування, а також вміст формальдегіду в тканинах організму.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 20 щурах-самцях лінії Вістар масою 55–65 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію та поділили на дві групи по 10 тварин у кожній. Щурам дослідної групи в питну воду додавали семікарбазид (0,075 %) протягом 45 діб, після чого їх декапітували. Для визначення вмісту альдегідів за 1 год до забою чотирьом тваринам з кожної групи перитонеально вводили 1%-й розчин димедону в дозі 10 мл/кг.

Окремі органи зважували на електронних вагах ТВ-300 Radwag одразу після декапітації і вираховували масовий коефіцієнт, як відсоткове відношення маси органа до маси тварини помножене на 10.

Препарати колагену І типу отримували з суглобів, шкіри та кісток за допомогою екстракції 0,5%-м розчином оцтової кислоти. Кількість колагену визначали за вмістом оксипроліну в гідролізатах екстракту [3]. Темпи розпаду колагену в організмі оцінювали за вмістом оксипроліну в сечі до та після гідролізу (вільний та пептиднозв'язаний). Чистоту колагену, субодичний склад молекули, співвідношення його моно- і полімерних форм визначали

методом гель-електрофорезу в поліакриламідному гелі з кількісною оцінкою за допомогою програм Densital.

Амінокислотний склад колагену досліджували на аналізаторі ААА-881, після гідролізу проб в 6 Н НСІ при 105°C протягом 24 год. Глікозаміноглікани (ГАГ) кісток і суглобів виділяли, використовуючи гідроліз з папаїном [4]. Кількість вуглеводів в ГАГ визначали за описаним методом [1]. Вміст Са та Р у кістках знаходили з використанням набору «PLIVA-Lachema Diagnostika», а активність лужної фосфатази в сироватці крові – за стандартними реагентами фірми «Філісит-Діагностика», Україна. Вміст формальдегіду (за умов *in vivo*) вираховували з використанням його акцептора 5,5-диметил -1,3-циклогександіону (димедон) за методикою Szarvas і співавт. [19] в нашій модифікації [2]. Щурам за 40 хв до забою внутрішньоочеревинно вводили 1%-й розчин димедону із розрахунку 10 мл/кг. Після декапітації гомогенізували тканини печінки в 1%-му розчині гідроксиду амонію у співвідношенні 1:6. Білки осаджували $\text{Ba}(\text{OH})_2$ і $\text{Zn}(\text{SO})_4$. До 1 мл супернатанту додавали 0,5 мл 30%-го оцтовокислого амонію, доведеного до рН 5,5. Отриманий розчин кип'ятили 20 хв у закритій пробірці, після чого швидко охолоджували. Кількість утвореного флуоресцентного продукту вимірювали на флуориметрі FL800 («Biotek», США) при $\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}}$ 360/420 нм. Для калібровки використовували стандартні розчини формальдимедону.

Ферментативну активність лізилоксидози з тканин аорти визначали за утворенням флуоресцентного продукту реакції H_2O_2 з гомованіліновою кислотою [17]. Для цього очищену аорту розтирали в рідкому азоті та додавали 0,12М NaCl/0,016М калій-фосфатний буфер (рН 7,7) із розрахунку 2,5 мл/г тканини. Гомогенат центрифугували при 15000 хв⁻¹ упродовж 30 хв. Отриманий осад промивали 0,016 М калій-фосфатним

буфером (рН 7,7), потім двічі екстрагували розчином 4 М сечовини в цьому самому буфері протягом 18 год, екстракти об'єднували [11] та ізофокусували на приладі Multifor (США) з використанням амфолінів (рН 3–10). Чистоту білкових фракцій перевіряли методом електрофорезу в поліакриламідному гелі [1].

Статистичну обробку проводили за допомогою програм Excel, Statistics.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка маси тіла та органів. Хронічне вживання семікарбазиду суттєво зменшує масу щурів. Приріст маси тіла тварин за 21 добу в дослідній групі був на 38 %, за 40 днів – на 43 % менший, ніж у контрольній, що свідчить про суттєве відставання в рості дослідних тварин (табл. 1). Зміна темпів росту тварин під дією семікарбазиду призвела до диспропорції маси певних органів. При цьому масовий коефіцієнт ($\% \cdot 10$) дослідних щурів був вищим за норму у таких органах: нирки – майже на 10 % ($6,9 \pm 0,4$ – контроль; $7,6 \pm 0,6$ – дослід); мозок на 40 % ($7,6 \pm 0,6$; $10,6 \pm 1,8$ відповідно); сім'яники – на 22 % ($13,3 \pm 1,6$; $16,2 \pm 1,2$ відповідно). Водночас цей показник для тимуса зменшився на 22 % ($1,7 \pm 0,2$ – контроль; $1,3 \pm 0,5$ – дослід), що свідчить про стресовий стан дослідних щурів. Масовий коефіцієнт печінки, селезінки, серця, легенів, надниркової залози не змінився.

Рентгенологічне дослідження. На рентгенограмах дослідних щурів простежуються різні структурні зміни як у губчастій, так і в компактній речовині кісткової тканини (рис. 1). У кістках передніх і задніх кінцівок чітко виявляються порушення

енхондрального остеогенезу. Спонгіозна частина трубчастих кісток задніх кінцівок, що сформована кістковими трабекулами, мало насичена мінеральними речовинами. Також спостерігаються деструктивні зміни у суглобових хрящах, які схожі з остеохондропатіями епіфізів і метафізів довгих трубчастих і сезамоподібних кісток; констатується множинна остеохондропатія фалангів пальців. Тазові кістки скелета характеризуються рівномірним гомогенним просвітлінням та зникненням структурованого малюнка (див. рис.1, II). Суглобова щілина при цьому розширюється внаслідок дегенерації хряща та субхондральної кістки. Ділянки тазових кісток дають світлі гомогенні тіні та складаються з декількох безструктурних ізольованих фрагментів неправильної форми. Світлі ділянки, на тлі яких спостерігаються ці фрагменти, відповідають розростанням сполучної тканини між зонами росту метаепіфізарного хряща.

Таким чином, можна зробити висновок, що при паралічі задніх кінцівок порушуються процеси енхондрального скостеніння, котрі супроводжуються зміною морфологічної остеонної будови компактного шару кісток і формуванням кісткових трабекул губчастої речовини, а також відхиленням у метаболізмі метафізарного хряща на межі між діафізом і епіфізом. Субхондральна, апофізарна та епіметафізарна кістки мають чітку розмежованість, а часткове і місцями повне руйнування структури кісткової тканини на тлі паралічу зумовлене патологічним кровопостачанням. Зміни архітекτονіки добре виражені і в компактних частинах діафіза й епіфіза кістки. У цих ділянках не відмі-

Таблиця 1. Динаміка маси (г) тіла тварин

Група тварин	Вживання семікарбазиду		
	початок	21 доба	40 днів
Контроль	58 ± 4	144 ± 12	201 ± 24
Дослід	60 ± 5	$113 \pm 12^*$	$142 \pm 32^*$

Примітка. Тут і в табл. 2 * $P < 0,05$.



Рис. 1. Профільна (I) та вертикальна (II) рентгенограми дослідного (а) та контрольного (б) щурів

чено чітких меж як з боку окістя, так і кістково-мозкової частин кістки.

Біохімічні дослідження стану кісток. Вивчення мінеральних компонентів великогомілкової кістки показало зниження її зольності на 13,5 %: контроль – $51,2 \% \pm 1,7 \%$, дослід – $44,3 \% \pm 4,4 \%$ ($P < 0,05$); зниження вмісту кальцію в золі на 46,5 %: контроль – $35,8 \% \pm 2,9 \%$, дослід – $19,4 \% \pm 3,9 \%$ ($P < 0,05$). Вміст фосфору в золі залишився незмінним. Отримані результати свідчать про те, що розвиток гіпокальціємії є одним з основних чинників патологічних змін в архітектоніці скелета при латиризмі.

Порушення структури кісток при розвитку латиризму корелює зі змінами активності лужної фосфатази в сироватці крові: контроль – $(0,4 \pm 0,6)$ мкмоль/л, дослід – $(7,0 \pm 0,6)$ мкмоль/л ($P < 0,05$).

Властивості колагену. Кількісний вихід колагену при його екстракції з кісток, суглобів і шкіри є інтегральним показником міжмолекулярних зшивань у ньому. Дослідження виявило суттєве підвищення розчинності колагену у щурів під дією семікарбазиду. Так, у дослідних тварин кількісний вихід колагену при кислотній екстракції з

гомілкової кістки, суглобів і шкіри підвищився в 1,7, 3,4 та 1,8 раза відповідно, що свідчить про значне зменшення розгалуженості міжмолекулярних зв'язків в позаклітинному матриксі. Аналогічні результати отримані і при екстракції колагену з використанням пепсину, який легко відщеплює телопептиди, що локалізовані в неспіралізованих N- і C-кінцевих локусах молекули та містять реакційно здатні альдегідні групи, що відповідають за утворення міжмолекулярних зшивань між субодиницями колагену.

Електрофоретичне дослідження субодиничного складу колагену шкіри – співвідношення мономера – (α -компонент) та димера – (β -компонент) виявило, що вміст $\alpha 1$ -компонента становив: $26,4 \% \pm 1,6 \%$ у контрольній групі та $31,5 \% \pm 0,6 \%$ у дослідній ($P < 0,05$); вміст $\alpha 2$ -компонента не змінився; $\beta 1$ - та $\beta 2$ -компоненти сумарно становили: $54,7 \% \pm 2,8 \%$ – контроль та $49,9 \% \pm 0,9 \%$ – дослід ($P < 0,05$). Структурний $\beta 1$ -компонент колагену утворюється внаслідок міжмолекулярних зшивань двох $\alpha 1$ -компонентів, $\beta 2$ -компонент – з $\alpha 1$ - та $\alpha 2$ -субодиниць. Таким чином, результати свідчать про те, що підвищення розчинності

колагену (табл. 2) при розвитку латиризму відбувається через зниження міжмолекулярних зшивань між $\alpha 1$ -компонентами.

У препаратах колагену, одержаних з екстрактів після додавання пепсину (ателоколаген) досліджено склад амінокислот (оксилізін, лізин, гістидин, аргінін, оксипролін, аспарагін, треонін, серин, глутамін, пролін, гліцин, аланін, цистеїн, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін). Результати аналізу не виявили достовірних змін у кількості амінокислот ателоколагену при розвитку латиризму. Вміст вуглеводних компонентів (D-глюкоза та D-галактоза) в колагені кісток, суглобів і шкіри в дослідній групі не відрізнявся від норми.

Інтенсивність обміну колагену в організмі оцінювали за вмістом продуктів його деградації в добовій сечі. Відомо, що катаболізм колагену супроводжується вивільненням пептидів і вільних амінокислот, серед яких оксипролін посідає місце специфічного маркера цього білка. Аналіз вмісту вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну в добовій сечі до та після гідролізу також не виявив достовірних змін.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що при розвитку латиризму склад первинної структури колагену залишається незмінним на тлі суттєвих змін кількості міжмолекулярних зшивань у ньому.

Важливим фактором у формуванні позаклітинного матриксу є утворення комплексів колагену з ГАГ через формування міжмолекулярних зшивань між ними. Для того, щоб оцінити цей процес провели кількісну екстракцію ГАГ з кісток і суглобів тварин. Результати свідчать про суттєве (в 1,5 раза) збільшення кількості ГАГ, що екстрагуються при латеризмі з кісток:

контроль – $(70,6 \pm 8,2)$ мг/г, дослід – (105 ± 31) мг/г ($P < 0,05$); з суглобів – у 2 рази: контроль – (173 ± 13) мг/г, дослід – (372 ± 39) мг/г ($P < 0,05$). Таким чином, збільшення кількості ГАГ в екстрактах тканин вказує про зниження їх зшивання з іншими інгредієнтами позаклітинного матриксу. Вміст вуглеводної складової ГАГ не змінився та залишився однаковим на рівні 0,12 % для ГАГ з кісток і суглобів у досліді та контролі. Це свідчить, як і у випадку з колагеном, що при розвитку латиризму первинна структура ГАГ не змінюється, але зменшується кількість міжмолекулярних зшивань з колагеном.

Активність лізілоксидази. Дослідження змін активності лізілоксидази на моделі латиризму набуває важливого значення, оскільки саме цей фермент відповідальний за формування позаклітинного матриксу – утворення міжмолекулярних зшивань у колагені, еластині та ГАГ. Лізілоксидаза має тканинну специфічність і максимально наявна в тканинах серцевої аорти [9,11]. Враховуючи низьку активність неочищеного ферменту, її дослідження проводили в окремих фракціях після ізофокусування екстракту серцевої аорти при рН 3,0–10,5. Результати показали, що активність ферменту, яку визначали при рН 6,4, становила для контрольних проб – $(32,5 \pm 5,9)$ пмоль \cdot хв⁻¹ \cdot мг⁻¹, тоді як дослідних – $(6,75 \pm 1,06)$ пмоль \cdot хв⁻¹ \cdot мг⁻¹. Гомогенність білків цієї фракції перевіряли методом електрофорезу в поліакриламідному гелі. Виявлено одну білкову зону, локалізовану в смузі, що відповідає молекулярній масі 63–67 кДа і збігається з даними літератури [11]. Таким чином, проведені дослідження підтверджують, що семікарбазид істотно пригнічує

Таблиця 2. Розчинність колагену (мг/г) при його екстракції без пепсину та з пепсином

Група тварин	Кістки		Суглоби		Шкіра
	без пепсину	з пепсином	без пепсину	з пепсином	без пепсину
Контроль	1,74 \pm 1,09	4,9 \pm 1,3	21,6 \pm 6,7	50,8 \pm 5,1	23,6 \pm 0,75
Дослід	2,96 \pm 0,86*	10,1 \pm 0,7*	73,6 \pm 26,0*	95,1 \pm 7,6*	42,5 \pm 0,76*

активність лізилоксидази, яка, за умовами нашого експерименту, зменшується майже в 5 разів ($P < 0,05$).

Вміст формальдегіду. Семікарбазид вступає в реакцію з формальдегідом та іншими альдегідами, утворюючи семікарбазони: $H_2NNHC(=O)NH_2 + RCHO \rightarrow RCH=NNHC(=O)NH_2$. Він також може зв'язуватися з карбонільними групами активних центрів ферментів та інгібувати їх активність. Це стосується і семікарбазидчутливої аміноксидази, яка є основним джерелом утворення формальдегіду в тканинах і клітинах організму. Останньому притаманне утворення міжмолекулярних зшивань, які впливають на стан позаклітинного матриксу. Щодо визначення вмісту формальдегіду безпосередньо в органах дослідних тварин, то слід враховувати, що його метаболічні перетворення відбуваються досить швидко, тому стандартні методи визначення його концентрації *in vitro* в тканинах можуть некоректно відображати вміст цієї сполуки в організмі. Тому шурам вводили димедон, який здатний розподілятися в тканинах органів та утворювати комплекс з формальдегідом – формальдимедон. Цей комплекс стабільний у часі, має гідрофобні властивості завдяки чому накопичується, і його концентрація відображає вміст формальдегіду в організмі. Концентрацію формальдимедону в тканинах печінки визначали одразу після декапітації тварин. За наявності іонів азоту при високій температурі формальдимедон утворює флуоресцентний продукт – дигідропіридинову похідну, що дає змогу проводити кількісний аналіз.

Таким чином, при хронічному введенні семікарбазиду вміст формальдегіду в печінці шурів зменшився на 47 %: контроль – (138 ± 21) нмоль/г, дослід – (78 ± 19) нмоль/г ($P < 0,05$). Враховуючи, що дія формальдегіду призводить до неферментативного утворення внутрішньо- та міжбілкових зшивань, зменшення його кількості в організмі також

є ще одним чинником зміни стану позаклітинного матриксу.

Таким чином, при хронічному введенні семікарбазиду суттєво порушується опорно-руховий апарат – констатується остеопороз з чітко вираженими клінічними та біохімічними характеристиками, змінюється позаклітинний матрикс – зменшується кількість міжмолекулярних зшивань у колагені та ГАГ, знижується активність лізилоксидази, а також істотно зменшується вміст формальдегіду. Модель індукованого латиризму перспективна у пошуку ефективних інгібіторів лізилоксидази для розробки нових засобів модуляції метастатичних процесів злоякісних новоутворень.

**Т.Т. Володіна, Н.Д. Дзвонкевич,
Л.М. Петрунь, І.П. Крисяк, Н.М. Попова,
С.Г. Шандренко, Н.П. Дмитренко**

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ КОЛАГЕНА, АКТИВНОСТИ ЛИЗИЛОКСИДАЗЫ ПРИ ЛАТИРИЗМЕ

У крыс смоделирован латиризм путем добавления к питьевой воде семикарбазида (0,075 %) на протяжении 45 сут. Показано, что у опытных животных по сравнению с контролем уменьшается масса тела на 30 % и увеличиваются массовые коэффициенты органов. На фоне паралича задних конечностей частично разрушается костная ткань с разрастанием хрящевой, концентрация Са в золе бедренной кости уменьшается на 46 %. При развитии латиризма существенно изменяется структура внеклеточного матрикса, что связано с уменьшением межмолекулярных сшивок в нем. Активность лизилоксидазы (ключевого сшивающего фермента коллагеновых структур) в тканях сердечной аорты уменьшается в 5 раз. Концентрация формальдегида – неферментативно сшивающего реагента, в условиях латиризма также снижается на 47 %. Таким образом, семикарбазид влияет не только на активность ферментативных процессов образования альдегидных групп на белковосвязанном лизине, но и на содержание других альдегидов, ответственных за образование межмолекулярных сшивок. Данную модель можно использовать в исследованиях влияния ингибиторов лизилоксидазы на состояние внеклеточного матрикса.

Ключевые слова: латиризм, семикарбазид, коллаген, лизилоксидаза, межмолекулярные сшивки, формальдегид.

**T.T. Volodina, N.D. Dzvонkevich, L.M. Petrun,
I.P. Krisuk, N.N. Popova, S.G. Shandrenko,
N.P. Dmytrenko**

ALTERED COLLAGENE PROPERTIES AND LYSYL OXIDASE ACTIVITY DURING LATHYRISM

Experiments were carried out on rats with lathyrisms, which was induced by adding semicarbazide (0.075%) into drinking water for 45 days. The data obtained show a 30% reduction in the body weight and an increase in organ weight coefficients. Semicarbazide intake led to the pelvic limb paralysis, scoliosis, bone tissue degradation, cartilage growth, 46% decrease of the calcium level in the femur. It has been detected essential structural changes in extracellular matrix based on the collagen cross-links reduction. The activity of lysyl oxidase, a key enzyme for the collagen development, showed 5-fold decrease in the aorta tissues. The level of formaldehyde, a nonenzymic cross-links developer, has been measured in the liver tissue by the aldehyde trap (5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione) administration and then fluorimetric determination of formal-dimedone. Under semicarbazide load, the formaldehyde level in the liver tissue was reduced by 47%. Therefore, semicarbazide influences not only the enzymic development of aldehyde groups in collagen, but the level of other aldehydes, which can cause cross-links. This experimental model of lathyrisms is appropriate for investigation of the lysyl oxidase inhibitors effect on extracellular matrix.

Key words: lathyrisms, semicarbazide, collagen, lysyl oxidase, cross-links, formaldehyde.

Palladin's institute of biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Володіна Т.Т., Печенова Т.М., Дзвонкевич Н.Д., Попова Н.М., Сілонова Н.В., Астахова В.С., Панченко Л.М., Михайловський В.О., Гулий М.Ф. Модифікуюча дія низькомолекулярних метаболітів на стан позаклітинного матриксу тварин// Укр. біохім. журн. – 2007. – 79, №6. – С. 52–65.
2. Дмитренко М.П., Шандренко С.Г., Петрунь Л.М., Кішко Т.О., Сілонова Н.В., Латишко Н.В., Гудкова О.О., Сушкова В.В. Обмін формальдегіду за семікарбозидної інтоксикації// Там само. – 2010. – 82. – С. 39–44.
3. Зайдес А.Л., Михайлов А.Н., Пушенко О.И. Модифицированный метод определения оксипролина// Биохимия. – 1964. – 29, №1. – С. 5–7.
4. Меркурьева Р.В. Метод электрофоретического разделения гликозаминогликанов различных видов соединительной ткани и биологических жидкостей// Вопр. мед. химии. – 1975. – 21(4). – С. 423–428.
5. Abe M., Takahashi M., Horiuchi K., Nagano A. The changes in crosslink contents in tissues after formalin fixation//

- Anal. Biochem. – 2003. – 318(1). – P.118–123.
6. Barrow M.V., Simpson C.F., Miller E.J. Lathyrisms: A Review //Quart. Rev. Biol. – 1974. – 49. – P. 101–128.
7. Bondareva A., Downey Ch. M., Ayres F., Liu W., Boyd S. K., Hallgrímsson B., Jirik F.R. The lysyl oxidase inhibitor, beta-aminopropionitrile, diminishes the metastatic colonization potential of circulating breast cancer Cells//PLoS ONE. – 2009. – 4(5). – 5620. – P.1–10.
8. El Rouby D.H., Bashir M.H., Korany N.S. Ultrastructural and histomorphometric alterations of rat jaw bones after experimental induction of lathyrisms //Arch. Oral Biol. – 2008. – 53(10). – P. 916–923.
9. Erler J.T., Kevin L., Bennewith K.L., Nicolau M., Dornhofer N., Kong C., Le Q.T. Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis // Nature. – 2006. – 440. – P.1222–1226.
10. Giampuzzi M., Oleggini R., Di Donato A. Altered adhesion features and signal transduction in NRK-49F cells transformed by down-regulation of lysyl oxidase // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – 1647. – P. 239–244.
11. Harris E.D., Gonnerman W.A., Savage J.T. Connective tissue amine oxydase. Purification and partial characterization of lysyl oxydase from chick aorta // Ibid. – 1974. – 341. – P. 332–344.
12. Li W., Liu G., Chou I.N., Kagan H.M. Hydrogen peroxide-mediated, lysyl oxidase-dependent chemotaxis of vascular smooth muscle cells // J. Cell Biochem. – 2000. – 78. – P. 550–557.
13. Maki J.M., Sormunen R., Lippo S., Kaarteenaho-Wiik R., Soinen R., Myllyharju J. Lysyl Oxidase Is Essential for Normal Development and Function of the Respiratory System and for the Integrity of Elastic and Collagen Fibers in Various Tissues // Amer. J. Pathol. – 2005. – 167, № 4. – P.927–936.
14. Maki J.M. Lysyl oxidases in mammalian development and certain pathological conditions // Histol Histo-pathol. – 2009. – 24(5). – P.651–660.
15. Maranghi F., Tassinari R., Lagatta V. Effects of the food contaminant semicarbazide following oral administration in juvenile Sprague-Dawley rats // Food and Chem. Tox. – 2009. – 47. – P.472–479.
16. Kusama-Eguchi K., Ikegami F., Kusama T., Suda A., Ogawa Y., Igarashi K., Watanabe K. A rat model of neurolathyrisms: repeated injection of beta-ODAP induces the paraparesis of the hind legs // Amino Acids. – 2005. – 28(2). – P.139–143.
17. Palamakumbura A.H., Trackman P.C. A Fluorometric assay for detection of lysyl oxidase enzyme activity in biological samples // Anal. Biochem. – 2002. – 300. – P.245–251.
18. Postovit L.M., Abbott D.E., Payne S.L., Wheaton W.W., Margaryan V. Hypoxia/reoxygenation: a dynamic regulator of lysyl oxidase-facilitated breast cancer migration // J. Cell Biochem. – 2008. – 103. – P.1369–1378.
19. Szarvas T., Szatloczky E., Volford J. Determination of endogenous formaldehyde level in human blood and urine by dimedone-14C radiometric // J. Radioanal. and Nucl. Chem. – 1986. – 106(6). – P. 357–367.

In-t біохімії ім. А.В. Палладіна НАН України, Київ