

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ  
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ФЕРЕНЧУК ЄЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 577.12:547.466:616-008.9:616.61

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА СИСТЕМИ ОБМІНУ**  
**ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ**  
**НЕФРОПАТІЇ І ЗАСТОСУВАННЯ ГЛУТАТІОНУ**

091 – Біологія

09 – Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ Є. О. Ференчук

Науковий керівник – Геруш Ігор Васильович, кандидат медичних наук, доцент,  
проректор з науково-педагогічної роботи

**Чернівці – 2020**

## АНОТАЦІЯ

*Ференчук Є.О.* Стан енергетичного метаболізму та системи обміну гідроген сульфідом за умов експериментальної нефропатії і застосування глутатіону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія (03.00.04 – біохімія) в галузі знань 09 – Біологія. – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, 2020.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню показників стану енергетичного метаболізму, оксидантно-антиоксидантної системи та обміну гідроген сульфідом в печінці та крові щурів за умов фізіологічної норми, нефропатії та впливу екзогенного глутатіону.

Швидкість прогресування ниркової патології обґрунтовує пошук антиоксидантів із цитопротекторною дією – інтегральним захисним впливом на клітини, що дозволить сповільнити темпи прогресування нефропатій та супутніх захворювань, зменшити вплив нефротоксичних факторів на інші органи. Тому останні десятиліття активно вивчаються властивості різноманітних сполук із функцією попередження та корекції порушень функцій нирок та печінки, однак окремі дані щодо ролі різних природних та синтезованих антиоксидантів є фрагментарними та потребують подальших досліджень.

Глутатіон у ролі цитопротектора має ряд переваг – природні метаболічні шляхи, нетоксичність. Сполука характеризується повною абсорбцією, володіє детоксикаційними, антиоксидантними та протизапальними властивостями, здатна стимулювати регенерацію гепатоцитів.

*Метою роботи* було з'ясування стану енергозабезпечення в мітохондріях гепатоцитів, особливостей утворення гідроген сульфідом та стану оксидантно-антиоксидантної системи у крові та печінці щурів за умов експериментальної нефропатії та застосування глутатіону.

*Матеріал і методи.* Експериментальні дослідження проведено на 131 нелінійному білому статевозрілому щурі-самці масою 160-180 г. Нефропатію

моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення фолієвої кислоти (Sigma-Aldrich) у дозі 250 мг/кг. Глутатіон (Sigma-Aldrich) вводили інтрагастрально упродовж трьох та семи днів у дозі 100 мг/кг.

Вивчали показники енергозабезпечення гепатоцитів, оксидантно-антиоксидантної системи, системи обміну гідроген сульфід у крові та печінці щурів за умов норми, експериментальної нефропатії та введення глутатіону.

У крові визначали вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-активних продуктів), активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази (GPx), аланіламінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, вміст креатиніну, сечовини, альбуміну, окисно модифікованих протеїнів (ОМП), церулоплазміну (ЦП), SH-груп, гідроген сульфід. У постмітохондріальному супернатанті гомогенатів тканин печінки визначали вміст ТБК-активних продуктів, глутатіону, активність антиоксидантних ензимів глутатіон-S-трансферази (GST) та глутатіонпероксидази (GPx),  $H_2S$ -продукуючу активність ензимів цистатіонін- $\gamma$ -ліази (CSE), цистатіонін- $\beta$ -синтази (CBS), цистеїнамінотрансферази (CAT), концентрацію та продукцію  $H_2S$ . У мітохондріях гепатоцитів визначали вміст SH-груп, активності NADH-дегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази,  $H^+$ -АТФ-ази.

*Результати і висновки.* У кірковій речовині нирок за умов нефропатії мікроскопічно виявлено відкладання кристалів фолієвої кислоти всередині ниркових каналців. У проксимальному відділі нефрону спостерігалось пошкодження епітелію із подальшою проліферацією тубуло-інтерстиціального розпаду на усі шари нирок, що призводило до зниження фільтруючої здатності нирок.

Встановлено підвищення рівня креатиніну на 59% ( $p < 0,05$ ) на третій день експерименту, та на 30% ( $p < 0,05$ ) – на сьомий експериментальний день порівняно з показниками контрольної групи, що свідчить про погіршення фільтраційної функції і здатності нирок до виведення з кровотоку продуктів азотного обміну. За умов нефропатії у крові тварин спостерігали збільшення вмісту сечовини порівняно з контрольною групою: на 27% ( $p < 0,05$ ) – на третій

день експерименту, на 15% ( $p < 0,05$ ) – на сьомий. Встановлено інтоксикацію організму під впливом високої концентрації фолієвої кислоти, про що свідчило порушення протеїнсинтезувальної функції печінки, зростання активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази та аланіламініотрансферази порівняно з групою контролю.

Нами виявлено, що рівень ОМП<sub>370</sub> за умов нефропатії був вищим на 36% ( $p < 0,01$ ), а ОМП<sub>430</sub> – на 14,6% ( $p < 0,01$ ) на 3-й день експерименту порівняно з контрольною групою тварин. Рівень церулоплазміну у тварин з нефропатією порівняно з групою контролю збільшувався на 28% ( $p < 0,01$ ) та 43% ( $p < 0,01$ ) протягом 3 та 7 днів, а рівень SH-груп порівняно з показниками контрольної групи у крові щурів з нефропатією був нижчим на 26% ( $p < 0,01$ ) на 3-й день експерименту. Виявлено, що інтенсивність утворення ТБК-активних продуктів збільшується на 21% ( $p < 0,01$ ) на 3-й день та на 22,5% ( $p < 0,01$ ) на 7-й день експерименту порівняно з показниками контролю, що вказує на оксидативний стрес за умов нефропатії.

Було виявлено зниження активності каталази на 25% ( $p < 0,01$ ) на 3-й та 7-й дні експерименту, GPx – на 40% ( $p < 0,05$ ) на 3 день та 20% ( $p < 0,05$ ) – 7 день експерименту порівняно з групою контрольних тварин. Рівень H<sub>2</sub>S у крові тварин з нефропатією був нижчим на 35,5% ( $p < 0,01$ ) на 3-й день та на 25,7% ( $p < 0,01$ ) – 7 добу експерименту порівняно з групою контролю. Ми з'ясували, що глутатіон збільшує рівень газотрансміттера на 14,3% ( $p < 0,05$ ) у плазмі крові щурів на 3-й та на 11% ( $p < 0,05$ ) на 7-й день експериментального періоду порівняно з показниками тварин, яким антиоксидант не вводили. Семиденне введення глутатіону прирівнювало показники креатиніну, сечовини, ОМП<sub>370</sub>, рівень ТБК-ап та SH-груп, а також активність GPx експериментальних тварин до показників, отриманих у групі контрольних щурів, що свідчить про відновлення видільної функції нирок.

Встановлено тісний взаємозв'язок між оксидант-антиоксидантною системою крові та розвитком нефропатії. Застосування глутатіону на початковому етапі розвитку нефропатії регулює метаболізм через GSH-залежні шляхи, проявляючи антиоксидантні та детоксикаційні функції.

З'ясовано, що нефропротекторні властивості глутатіон проявляє за умов його 7-денного застосування. Це підтверджується зниженням проявів нефротичного синдрому та поліпшенням функціональних показників нирок, що, очевидно, відбувається шляхом відновлення структури тканин нирки, а саме: клубочкового апарату, епітелію каналців нирок, їх реабсорбційної та фільтраційної здатності.

Ниркові дисфункції супроводжуються метаболічними порушеннями і токсичним ураженням організму, призводять до оксидативного стресу у клітинах, тому було проведено дослідження системи енергозабезпечення мітохондрій та стану антиоксидантної системи печінки як головного детоксикаційного органу.

Функціонування мітохондрій безпосередньо пов'язане з підтриманням клітинного редокс-балансу та енергетичного обміну. У мітохондріях гепатоцитів нами було виявлено зниження вмісту SH-груп на 31% ( $p < 0,05$ ) та 33% ( $p < 0,05$ ) – 3-й та 7-й експериментальний день відповідно, що вказує на прогресування оксидативного стресу в гепатоцитах.

Уперше у дисертаційній роботі на основі теоретичного підходу та експериментального дослідження розкрито особливості системи енергозабезпечення печінки щурів за умов нефропатії та застосування глутатіону. Активності NADH-дегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та  $H^+$ -АТРази знижувалась за умов патології, що свідчило про інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. Глутатіон захищає мітохондріальну мембрану від окислювального пошкодження – введення антиоксиданта збільшувало активності сукцинатдегідрогенази на 31% ( $p < 0,05$ ) та  $H^+$ -АТФ-ази на 20% ( $p < 0,05$ ) на 3-й експериментальний день, і на 17,7% ( $p < 0,05$ ) та 26,7% ( $p < 0,05$ ) відповідно – на 7 добу експерименту порівняно з групами тварин з нефропатією.

У експериментальних групах тварин за умов нефропатії посилювалися процеси вільнорадикальних ушкоджень молекул у печінці: зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 17% ( $p < 0,01$ ) на 3-й день та на 27% ( $p < 0,05$ ) на 7-й день експерименту, зниження глутатіону на 33% ( $p < 0,01$ ) на 3-й та на 23%

( $p < 0,05$ ) – на 7-й день експерименту, зниження активностей GPx – на 11,6% ( $p < 0,05$ ) на 3-й та 36,5% ( $p < 0,05$ ) – 7-й день дослідження та GST – на 22,5% ( $p < 0,05$ ) на 3-й та 9% ( $p < 0,01$ ) – 7-й день експерименту порівняно з показниками контрольної групи.

З'ясовано, що за умов динамічної рівноваги між окиснювальними процесами і антиоксидантним захистом, трьохразове уведення глутатіону не вплинуло на абсолютні значення активності ензимів антиоксидантного захисту системи глутатіону. Зокрема, наближення концентрації глутатіону та активності глутатіон-S-трансферази до значень контролю відбулася тільки при семиденному застосуванні.

За умов нефропатії ми виявили зниження активностей CSE на 38,98% ( $p < 0,01$ ) – 3-й та 31% ( $p < 0,01$ ) – 7-й день експерименту, CBS – на 33,73% ( $p < 0,01$ ) – 3-й та 32,12% ( $p < 0,01$ ) – 7-й день експерименту, CAT – на 26,76% ( $p < 0,01$ ) – 3-й та 32,7% ( $p < 0,01$ ) – 7-й день експерименту порівняно з показниками контролю, що, в свою чергу, зумовило зниження концентрації (на 37,92% ( $p < 0,01$ ) – 3-й та 45,3% ( $p < 0,01$ ) – 7-й день експерименту) та продукції гідроген сульфід (на 34,84% ( $p < 0,01$ ) – 3-й та 27,8% ( $p < 0,01$ ) – 7-й день експерименту) за умов нефропатії порівняно з контрольною групою тварин.

Вперше показано зростання концентрації гідроген сульфід за умов введення глутатіону. Спостерігалось збільшення концентрації  $H_2S$  порівняно з групами тварин, яким не вводили глутатіон, на 48,4% ( $p < 0,01$ ) і 43% ( $p < 0,01$ ), а продукції – на 36,3% ( $p < 0,01$ ) і 36% ( $p < 0,01$ ) завдяки збільшенню гідроген сульфід-продукуючої активності CBS – на 33,5% ( $p < 0,01$ ) на 3-й і 27% ( $p < 0,01$ ) та CAT – на 49,3% ( $p < 0,01$ ) і 49,7% ( $p < 0,01$ ) на 3-й та 7-й день дослідження відповідно.

Отримано нові наукові дані про зв'язок показників обміну гідроген сульфід з системою глутатіону: антиоксидант підвищував активність ензимів синтезу сірководню та викликав зростання вмісту та продукції  $H_2S$  завдяки включенню трипептиду як джерела цистеїну в процеси синтезу гідроген сульфід.

Отже, за умов нефропатії, викликаній високою дозою фолієвої кислоти, спостерігалися метаболічні зміни: зниження рівня глутатіону та продукції гідроген сульфід, порушення роботи системи енергетичного забезпечення гепатоцитів, посилення окислювального стресу, що зумовлює локальне та віддалене травмування органів, тому для гострого пошкодження нирок характерні порушення функції печінки та обміну речовин.

Наше дослідження виявило позитивний вплив екзогенного глутатіону на енергетичний обмін та сірководневу систему тварин в умовах експериментальної нефропатії. В роботі встановлено, що оптимальним є семиденне внутрішньошлункове введення глутатіону для зменшення вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів, корекції активностей енергопродукуючих та антиоксидантних ензимів, регуляції обміну гідроген сульфід за умов експериментальної нефропатії.

Зроблені висновки допоможуть розширити знання про стан оксидантно-антиоксидантної системи, енергозабезпечення мітохондрій гепатоцитів та особливості обміну гідроген сульфід в умовах розвитку нефропатії та застосування глутатіону, і можуть бути теоретичною основою для подальшого вивчення можливостей застосування глутатіону з нефро- та гепатопротекторною метою за умов захворювань нирок.

**Ключові слова:** нефропатія, глутатіон, система енергозабезпечення, антиоксидантна система, оксидативний стрес, гідроген сульфід, мітохондрії.

## SUMMARY

*Ferenchuk Ye. O.* State of energy metabolism and hydrogen sulfide metabolism system under conditions of experimental nephropathy and influence of glutathione. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for obtaining the Doctor of Philosophy degree by field of study 09 – Biology (Program subject area 091 – Biology (03.00.04 – biochemistry)). – Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, 2020.

Kidney disease often leads to the general state of oxidative stress and can co-exist with different liver diseases, or stimulate their development. The qualifying paper studies indicators of the state of energy metabolism, oxidative-antioxidant system, and hydrogen sulfide metabolism in the liver and blood of rats under conditions of the physiological norm, nephropathy, and influence of exogenous glutathione.

*The study aimed* to determine the energy system in the mitochondria of hepatocytes, the formation of hydrogen sulfide, and the state of the oxidative-antioxidant system in the blood and liver of rats by experimental nephropathy and influence of glutathione.

*Material and methods.* The experiment was carried out on 131 male albino rats with the bodyweight of 0,16–0,18 kg. Experimental nephropathy was modeled by injection of a single intraperitoneal dose of folic acid (250 mg/kg, Sigma-Aldrich). Glutathione (Sigma-Aldrich) was introduced daily (100 mg/kg) by the intragastric way for 3 and 7 days following the injection of folic acid.

The parameters of the energy system of hepatocytes, oxidative-antioxidant system, and hydrogen sulfide metabolism system in the blood and liver of rats under normal conditions, experimental nephropathy, and glutathione administration were studied.

The content of active products of thiobarbituric acid (TBA-active products), the level of oxidative modification of proteins (OMP), albumin, creatinine, ceruloplasmin, SH-groups, hydrogen sulfide, activities of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase (GPx), alaninaminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in the blood were determined. The content of TBA-active products, glutathione, the activity of glutathione-S-transferase and glutathione peroxidase, H<sub>2</sub>S-producing activity of cystathionine- $\gamma$ -lyase (CSE), cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS), cysteine aminotransferase (CAT) in the liver were determined. In the mitochondria of hepatocytes the content of SH-groups, the activities of NADH-dehydrogenase, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase, H<sup>+</sup>-ATP-ase were determined.

*Results and Discussion.* To confirm the pathology, the kidneys were examined by morphometric analysis. Thus we determined that the rapid appearance of folic acid crystals inside the renal tubules caused alteration of the epithelium of the proximal



tubule of the kidney, inflammatory cell infiltration and caused necrosis and the cortical scarring. Damage of the epithelium of the proximal tubules with the subsequent proliferation of tubulointerstitial disintegration on the renal cortex, renal medulla, and renal papillae led to a decrease of the filtering capacity of the kidneys.

In the group of animals with nephropathy on 3rd day of the experiment the creatinine concentration increased by 59% ( $p < 0,05$ ) and by 30% ( $p < 0,05$ ) on 7th day of the study as compared to the control. Seven-day glutathione influence equates the creatinine values of experimental animals with those of the intact group. Under conditions of nephropathy the urea content increase by 27% ( $p < 0,05$ ) on 3rd day and by 15% ( $p < 0,05$ ) – 7th day of the experiment compared to the control group was observed. The general intoxication of the body under the influence of high concentrations of folic acid by the decrease of liver protein-synthesizing function, increased activity of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and alaninaminotransferase compared to animals of the control group was evidenced.

Glutathione shows nephroprotective properties confirmed by a decrease in the manifestations of nephrotic syndrome and improvement of the functional parameters of the kidneys.

The close interrelation between the oxidant-antioxidant blood system and the development of nephropathy has been established. The degree of oxidative modification of proteins was evaluated in the blood by the level of aldehyde and ketone derivatives of neutral (OMP<sub>370</sub>) and basic (OMP<sub>430</sub>) composition. The level of OMP<sub>370</sub> by nephropathy was higher 36% ( $p < 0,01$ ) and OMP<sub>430</sub> – 14,6% ( $p < 0,01$ ) on 3rd day of the experiment compared to control rats. Ceruloplasmin levels in animals with nephropathy increased by 28% ( $p < 0,01$ ) and 43% ( $p < 0,01$ ) on 3 and 7 days compared to control rats. The level of SH-groups in the blood of rats with nephropathy was lower by 26% ( $p < 0,01$ ) on 3rd day compared to control rats. Catalase activity decreases by 25% ( $p < 0,01$ ) on both days compared to group of control. There was the decreased level of GPx activity in the blood by 40% ( $p < 0,05$ ) on 3rd day and by 20% ( $p < 0,05$ ) – 7th day compared to control. The level of H<sub>2</sub>S was lower by 35,5% ( $p < 0,01$ ) on the 3rd day and by 25,7% ( $p < 0,01$ ) on 7th day of the experiment compared to control. The glutathione increased the level of gasotransmitter by 14,3% ( $p < 0,05$ ) in blood plasma

of rats on 3 day and by 11% ( $p < 0,05$ ) on 7 day of the experimental period. The introduction of glutathione during 7 days equated the levels of creatinine, urea, OMP<sub>370</sub>, TBA-active products, SH-group and activity of GPx of experimental animals to the values of the control group.

Mitochondrial oxidative damage and disorders of energy metabolism contribute to a wide range of pathologies and disease progression. The activities of NADH-dehydrogenase, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase and H<sup>+</sup>-ATP-ase activity and the content of the free SH-groups in the liver under conditions of nephropathy were shown to be decreased, evidently due to the intensification of the free radical processes. The result of the work demonstrates a positive effect of 7-days glutathione introduction on the content of SH-groups. The introduction of the antioxidant increased the activity of succinate dehydrogenase by 31% ( $p < 0,05$ ) and H<sup>+</sup>-ATP-ase by 20% ( $p < 0,05$ ) – 3rd experimental day and by 17,7% ( $p < 0,05$ ) and 26,7% ( $p < 0,05$ ) – 7th day, compared to groups of animals with nephropathy. Changes by glutathione influence may be viewed as a signal for rearrangement of mitochondrial energy generation. In our opinion this is due to the fact, that glutathione has antioxidant properties and decreases reactive oxygen species in mitochondria thereby promoting stabilization of the energy metabolism of mitochondria.

In experimental groups of animals under conditions of nephropathy, the processes of free radical damage of molecules in the liver intensified: increase in the content of TBA-active products by 17% ( $p < 0,01$ ) on day 3rd and 27% ( $p < 0,05$ ) on 7th day of the experiment, decrease the level of glutathione by 33% ( $p < 0,01$ ) on 3rd day and by 23% ( $p < 0,05$ ) – on the 7th day of the experiment, decrease activities of GPx and glutathione-S-transferase.

Under conditions of nephropathy, we found the decrease of CSE activity by 38,98% ( $p < 0,01$ ) – on the 3rd and 31% ( $p < 0,01$ ) – on the 7th day of the experiment, CBS – by 33,73% ( $p < 0,01$ ) – 3rd and 32,12% ( $p < 0,01$ ) – 7th day, CAT – by 26,76% ( $p < 0,01$ ) – 3rd and 32,7 % ( $p < 0,01$ ) – the 7th day of the experiment compared to the control. That causes the decrease of concentration (by 37,92% ( $p < 0,01$ ) on the 3rd and by 45,3% ( $p < 0,01$ ) – 7th day of the experiment) and production of H<sub>2</sub>S (by 34,84%

( $p < 0,01$ ) – 3rd and 27,8% ( $p < 0,01$ ) – 7th day of the experiment) compared to the control group of animals.

For the first time, an increase of the concentration of hydrogen sulfide under the conditions of glutathione introduction was shown. There was an increase of concentration of  $H_2S$  by 48,4% ( $p < 0,01$ ) on the 3rd and 43% ( $p < 0,01$ ) – the 7th day, and production – by 36,3% ( $p < 0,01$ ) on the 3rd and 36% ( $p < 0,01$ ) – 7th day of the study compared to groups of animals with nephropathy due to the increase of  $H_2S$ -producing activity of CBS – by 33.5% ( $p < 0,01$ ) on the 3rd and 27% ( $p < 0,01$ ) and CAT – by 49,3% ( $p < 0,01$ ) and 49,7% ( $p < 0,01$ ) on the 3rd and 7th day of the study respectively. As reasons for this effect, antioxidant properties of glutathione and the possibility of including tripeptide as a source of cysteine in the synthesis of hydrogen sulfide are considered.

Decreased antioxidant defence and overproduction of reactive oxygen species lead to oxidative stress and energy decrease – one of the key mechanisms of distant organ injury by kidney disease. Therefore, for acute kidney injury are characteristic impaired liver function and metabolism. Our study confirms the positive effects of exogenous glutathione on the energy metabolism and hydrogen sulfide system of animals under conditions of experimental nephropathy.

This study amplifies the theoretical data on the mechanisms of antioxidant and hepatoprotective action of glutathione and its ability to regulate ATP and hydrogen sulfide formation. The received results regarding the effect of glutathione on the state of energy metabolism, the oxidative-antioxidant system, and the hydrogen sulfide exchange system by kidney disease can be the theoretical basis for further study of the possibility to use glutathione for nephro- and hepatoprotective effects by kidney disease.

**Keywords:** nephropathy, glutathione, energy system, antioxidant system, oxidative stress, hydrogen sulfide, mitochondria.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Геруш ІВ, Григор'єва НП, Ференчук ЄО. Вплив глутатіону на біохімічні показники сироватки крові при експериментальній нефропатії. Мед. і кл. хімія. 2018; 3: 27-32. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9552
2. Ferenchuk YeO, Gerush IV. Glutathione influence on energy metabolism in rat liver mitochondria under experimental nephropathy Ukr.Biochem.J. 2019; 91 (3): 19-24. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.03.019>
3. Gerush IV, Ferenchuk YeO. Hydrogen sulfide and mitochondria Biopolym. Cell. 2019; 35(1): 3-15. doi: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000998>
4. Ferenchuk EO, Gerush IV. Effect of 7-day introduction of glutathione on activities of H<sub>2</sub>S-producing enzymes in the liver of rats under experimental nephropathy conditions. Medical and Clinical Chemistry. 2019; (1): 5-9. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.9992
5. Ференчук Є, Геруш ІВ. Вплив триденного введення глутатіону на метаболізм гідроген сульфід у печінці щурів за умов експериментальної нефропатії. Укр. біофарм. журнал. 2018; 1 (58): 18-21. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.200>
6. Ferenchuk Ye, Gerush I, Grigorieva N. Effect of glutathione on oxidant-antioxidant system and the content of hydrogen sulphide in the blood by experimental nephropathy. PharmacologyOnLine. 2020 Apr 30; 1: 113-120.
7. Ференчук ЕА, Коляник ИО. Влияние трехкратного введения экзогенного глутатиона на активность ферментов энергетического обмена в условиях нефропатии. XX международная медико-биологическая конференция молодых исследователей; Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье; 22 апреля 2017, Санкт-Петербург; Санкт-Петербург: СПбГУ; 2017. с. 580.
8. Gerush I, Ferenchuk Ye. Effects of 3 days glutathione introduction on the activities of antioxidant enzymes in the blood of rats with nephropathy. 8th Lviv-Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry; 18-20 September 2017, Poland; Lublin; 2017. p. 47.

9. Геруш И, Ференчук Е, Коляник И. Влияние глутатиона на изменение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов в условиях экспериментальной нефропатии. Материалы 72-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием; Актуальные проблемы современной медицины; Самарканд, 11-12 мая, 2018; 2018. с. 313.

10. Ferenchuk YeO, Gerush IV, Koliyanik IO, Bevzo VV, Dikal MV. Effect of 3 days glutathione introduction on energy metabolism in the liver mitochondria of rats with nephropathy. Abstracts of the XI Parnas Conference – Young Scientists Forum; Biochemistry and Molecular Biology for Innovative Medicine; Kyiv, 3–5 September 2018; Ukr.Biochem.J; 90; 2018. p. 97.

11. Ferenchuk Ye. Glutathione influence on biochemical indices of serum in experimental nephropathy. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», присвяченої 75-річчю БДМУ; Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019; Чернівці: Медуніверситет; 2019: с. 111.

12. Геруш ІВ, Григор'єва НП, Дікал МВ, Ференчук ЄО, Чернюх ОГ. Спосіб корекції біохімічних показників сироватки крові при експериментальній нефропатії у щурів. Пат. № 9668/ЗУ/20, Україна, МПК (2020.01) А61В 5/00 А61К 31/00 А61Р 13/00 G09В 23/28. № и 2019 11811; заявл. 11.12.2019; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14.

