Archive of SID

مقاله پژوهشی

اثر مهاری نیتریک اکساید در جلوگیری از کاهش ویتامین E پلاسمایی به‌هنگام تزریق آهن دکستران در موشهای صحرایی نر

دکترمحمد صوفی آبادی[1]، علی گل[2]، باقر پورحیدر[3]، همایون بابازاده[4]

چکیده

پیش زمینه و هدف: در حالی که نقش آهن در استرس اکسیداتیو محرز می باشد، نقش نیتریک اکساید کاملاً شناخته نشده است. از طرف دیگر در مورد تداخل آهن و نیتریک اکساید در استرس اکسیداتیو نیز اتفاق نظر وجود ندارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تداخل آهن و نیتریک اکساید در ایجاد استرس اکسیداتیو در پلاسما می باشد.

مواد و روشها: شصت و چهار موش صحرائی نر به هشت گروه هشت تائی تقسیم گردیدند: ۱- شاهد (تزریق سرم نمکی)، ۲- آهن (تزریق Iron Dextran)، ۳- ال – آرژینین(تزریق L-Arginine)، ۴- ال - نیم (nitro- L-Arginine- methylester بلوک کننده نیتریک اکساید سنتاز)، ۵- آهن + ال – آرژینین ، ۶ – آهن + ال - نیم ، ۷- دفروکسامین (Defferoxamine– شلاتور آهن) و ۸- ال – آرژینین + دفروکسامین. تزریقات به‌صورت داخل صفاقی انجام شدند و پس از بیست ساعت نمونه‌های پلاسما جمع‌آوری گردیدند. ویتامین E به‌عنوان شاخصی از استرس اکسیداتیو توسط دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی (HPLC) اندازه‌گیری شد.

یافته ها: در گروه آهن غلظت ویتامین E نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد($P< ۰/۰۱$) اما در گروه ال - آرژینین تفاوتی را نسبت به این گروه نشان نمی‌دهد. در گروه آهن + ال - آرژینین از کاهش غلظت ویتامین E پلاسمائی جلوگیری شده است به‌طوریکه اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد ندارد. از طرف دیگر غلظت ویتامین E در گروه آهن + ال – نیم به شدت کاهش یافته است به‌طوریکه با گروه شاهد در سطح $P< ۰/۰۰۱$ و با گروه آهن + ال - آرژینین در سطح $P< ۰/۰۱$ معنی‌دار می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج که ال – آرژینین با افزایش تولید نیتریک اکساید از آسیب اکسیداتیو آهن می‌کاهد و ال - نیم با کاهش میزان نیتریک اکساید، آسیب اکسیداتیو ناشی از آهن را تشدید می‌کند.

گل واژگان: آهن دکستران، نیتریک اکساید، استرس اکسیداتیو، ویتامین E

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم ، شماره دوم ، ص ۱۲۱ - ۱۱۵ ، تابستان ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه : دانشگاه علوم پزشکی قزوین ، دانشکده پزشکی ، گروه فیزیولوژی ، دکترمحمد صوفی آبادی

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین.

۲- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه.

۳ - مربی گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه.

٤- مربی گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

اختلالات متعددی در انسان از استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. این استرس هنگامی بروز می نماید که عوامل اکسیدان همچون رادیکال هیدروکسیل بر عوامل آنتی اکسیدان مانند ویتامین E برتری یابند. در چنین حالتی ملکولهای پروتئینی، DNA و چربی‌ها دچار آسیب شده و در نهایت اختلال عمل سلولی به‌وجود می‌آید(۱). آهن دو ظرفیتی می‌تواند از طریق واکنش فنتون $Fe^{2+} + H_2O \rightarrow Fe^{3+} + {}^{\circ}OH + OH^-$ رادیکال هیدروکسیل تولید نماید (۲). رادیکال هیدروکسیل می‌تواند بر چربی‌های غیر اشباع غشا اثر گذارده و آنها را به رادیکال آزاد تبدیل نماید و یک واکنش زنجیره‌ای را به‌وجود آورد. ویتامین E با دادن هیدروژن گروه هیدروکسیل خود مانع از ادامه واکنش زنجیره‌ای می‌شود(۱). مشاهده شده است که تجویز آهن (۳) حتی به‌صورت درمانی (٤) استرس اکسیداتیو ایجاد نموده است که با مصرف ویتامین E از این آسیب جلوگیری به‌عمل می‌آید.

از طرف دیگر مطالعات نشان می‌دهند که نیتریک اکساید می‌تواند هم به تنهائی (۵و٦) و هم با تولید پراکسی نیتریت ایجاد آسیب می‌نماید (۷). برای مثال مشاهده شده است که پراکسی نیتریت غلظت ویتامین E را کاهش داده است (۸).

ویتامین E یکی از مهمترین آنتی اکسیدان‌های محلول در چربی می باشد.

آهن و نیتریک اکساید با یکدیگر نیز تداخل دارند. برای مثال در سلول‌های توبول پروگزیمال کلیوی آهن با افزایش تولید نیتریک اکساید میزان آسیب سلولی را فزونی می‌بخشد (۹). در حالی که در سلول‌های کبدی، با وجودی‌که افزایش تولید نیتریک اکساید به‌هنگام تجویز لیپوپلی ساکارید به سلول‌های کبدی آسیب رساند اما به هنگام مصرف توام آهن و لیپوپلی ساکارید، اثرات مخرب آهن توسط نیتریک اکساید تولید شده مهار گردید (۱۰).

از طرف دیگر نشان داده شده است که نتیریک اکساید با رهاسازی آهن از ذخائر سلولی آسیب اکسیداتیو را به‌وجود می‌آورد (۱۱).

با توجه به اینکه از طرفی نیتریک اکساید در سلول‌های کلیوی اثر مخرب آهن را شدت می‌بخشد و در سلول‌های کبدی از آسیب ناشی از آهن جلوگیری به‌عمل می‌آورد، گروه تحقیق بر آن شد که تعامل آهن با نیتریک را در پلاسما بررسی کند. در این مطالعه از تغییرات غلظت ویتامین E پلاسمائی به‌عنوان شاخصی از استرس اکسیداتیو (۱۲) استفاده شد.

مواد و روش

در این مطالعه ٦٤ قطعه موش صحرائی نر از نژاد اسپراگ داولی در محدوده وزنی ۲۵۰ الی ۳۰۰ گرم به‌صورت تصادفی انتخاب و به هشت گروه مساوی تقسیم گردیدند که شامل:

۱- گروه شاهد : تزریق نرمال سالین، ۲- گروه آهن : تزریق Iron Dextran با دوز mg/kg ٦۰۰ (۳)، ۳- گروه ال-آرژنین : تزریق L-Arginine- پیش‌ساز نیتریک اکساید با دوز mg/kg ٤۰۰ (۱۳) در دو دوز منقسم، ٤- گروه آهن + ال- آرژنین : تزریق توام آهن دکستران و ال - آرژنین، ۵- گروه ال - نیم : تزریق nitro- L-Arginine- methylester بلوک کننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز با دوز mg/kg ۸۰ در دو دوز منقسم (١٤)، ٦- گروه آهن+ ال- نیم : تزریق توام آهن دکستران و ال - نیم ، ۷- گروه دفروکسامین : تزریق Defferoxamine - شلاتور آهن با دوز mg/kg۱۵۰ (۱۵). و ۸- گروه ال - آرژنین+ دفروکسامین : تزریق توام ال - آرژنین و دفروکسامین. به استثنای آهن دکستران که به صورت محلول می باشد، داروهای دیگر برای تزریق در سرم فیزیولوژیک حل گردیدند. تزریقات به‌صورت داخل صفاقی انجام گرفت، طول دوره آزمایشی ۲۰ ساعت بود. در پایان دوره آزمایشی حیوانات را بیهوش نموده و یک نمونه خون جهت اندازه‌گیری غلظت پلاسمائی ویتامین E (آلفا توکوفرول) به‌عنوان شاخصی از استرس اکسیداتیو (۱۲) تهیه گردید. نمونه های پلاسما تا زمان اندازه‌گیری ویتامین E در دمای ۴۰° سلسیوس نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری ویتامین E از دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی (HPLC) استفاده شد. برای استخراج ویتامین E در پلاسما از

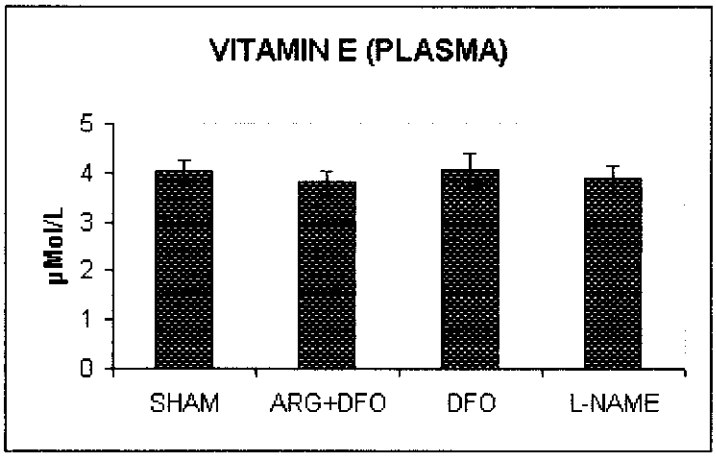
www.SID.ir

Archive of SID

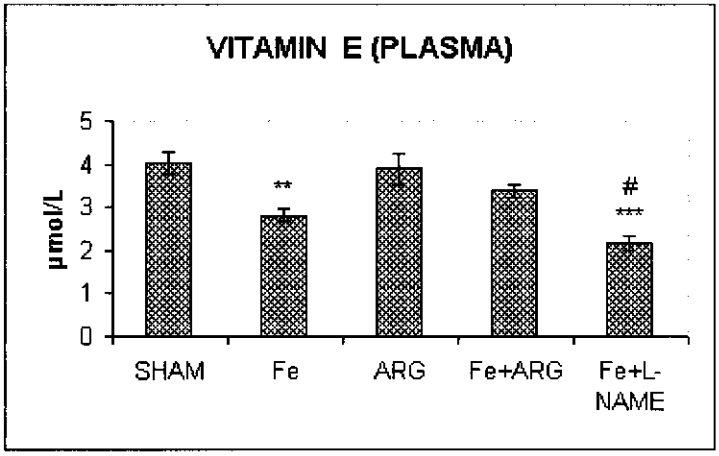
روش Arnaud (۱۶) استفاده گردید. دستگاه کروماتوگرافی مورد استفاده از نوع Waters، فاز متحرک متانول، ستون کروماتوگرافی از نوع Nova-Pak C 18, 3.9× 300 mm و ردیاب UV با طول موج ۲۹۲ نانومتر انتخاب گردیدند. نتایج به‌صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شده‌اند. جهت بررسی آماری از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس از تست Student Newman Keul's استفاده گردید و P<0.05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج :

نمودار شماره ۱ میانگین ± خطای معیار غلظت پلاسمائی ویتامین E را در گروه‌های‌شاهد، دفروکسامین ، ال – نیم و ال – آرژینین + دفروکسامین نشان می‌دهد. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد بین این چهار گروه اختلاف معنی‌داری دیده نمی‌شود.



نمودار شماره ۱: میانگین ± خطای معیار غلظت ویتامین E پلاسمایی در گروه‌های شاهد، ال – آرژینین + دفروکسامین، دفروکسامین و ال – نیم در موش‌های صحرایی نر. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نمی‌گردد.



نمودار شماره ۲: میانگین ± خطای معیار غلظت ویتامین E پلاسمایی در گروه‌های شاهد، آهن ، ال – آرژینین، آهن + ال – آرژینین و آهن + ال – نیم در موش‌های صحرایی نر.

** اختلاف معنی‌دار با گروه‌های شاهد و ال – آرژینین P<0.01

*** اختلاف معنی‌دار با گروه‌های شاهد و ال – آرژینین P<0.001

\# اختلاف معنی‌دار با گروه آهن + ال – آرژینین P<0.01

www.SID.ir

Archive of SID

در نمودار شماره ۲ میانگین ± خطای معیار غلظت ویتامین E در پنج گروه شاهد، آهن+ ال – آرژینین و آهن + ال – نیم نشان داده شده است. در گروه ال - آرژینین اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد مشاهده نمی‌شود حال آنکه در گروه آهن میانگین غلظت ویتامین E نسبت به گروه‌های شاهد و ال - آرژینین کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P<0.01$). در گروه آهن + ال - آرژینین از کاهش غلظت ویتامین E جلوگیری شده است به‌طوریکه اختلاف معنی‌داری بین این گروه با گروه‌های ال – آرژینین و شاهد وجود ندارد. از طرف دیگر حداقل غلظت ویتامین E در گروه آهن + ال - نیم دیده می‌شود بطوری‌که اختلاف معنی‌دار آن با گروه‌های ال - آرژینین و شاهد در حد $P<0.001$ بوده و نسبت به گروه آهن + ال – آرژینین نیز کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P<0.01$). همچنین گروه آهن + ال - نیم کاهشی را در غلظت ویتامین E نسبت به گروه آهن نشان می‌دهد اگر چه معنی‌دار نمی باشد.

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که تزریق آهن دکستران، ویتامین E پلاسمائی را کاهش می‌دهد ، در حالی که پیش‌ساز NO (ال - آرژینین) و نیز مهارگر آنزیم نیتریک اکساید سنتاز(ال – نیم) به تنهایی تاثیری بر موقعیت اکسیداتیو پلاسما نداشتند اما مصرف توام آنها با آهن دکستران به ترتیب اثرات مخرب آهن را تخفیف و تشدید نمودند.

امروزه استرس اکسیداتیو به‌عنوان عاملی برای انواع بیماری‌ها همچون دیابت (۱۷) و سرطان(۲) معرفی شده است. عواملی همچون جیوه (۱۸)، لیپوپلی ساکارید (۱۹) و آهن (۲و۳و٤) با تولید عوامل اکسیدان استرس اکسیداتیو را به‌وجود می‌آورند. در این میان به آهن توجه خاصی شده است زیرا که از عناصر مورد نیاز برای بعضی از اعمال بدن می باشد. در بعضی از افراد جهت مصارف درمانی داروهای محتوی آهن تجویز می گردد. مشاهده شده است که مصرف آهن چه به‌صورت خوراکی(۲۰) و چه تزریقی(۲۱) غلظت ویتامین E را در پلاسما کاهش داده است. حتی تزریق تک دوز آهن در بیماران دیالیزی به‌هنگام دیالیز موجب تولید عوامل اکسیدان گشت که با تجویز ویتامین E از آسیب اکسیداتیو جلوگیری به‌عمل آمد (٤).

از طرف دیگر تعدادی از مطالعات نیتریک اکساید را به‌عنوان یک عامل اکسیدان مطرح می‌کنند زیرا این ملکول خود یک رادیکال آزاد می‌باشد. در این مطالعات اکثراً یا از دهنده‌های نیتریک اکساید استفاده شده است (۲۲) و یا از عواملی که آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القائی را تحریک می‌کنند (۲۳ و ۲٤). در هر دو مورد علاوه بر نیتریک اکساید، آنیون سوپراکساید نیز تولید می‌شود که در ترکیب با یکدیگر تولید پراکسی نیتریت می‌نمایند که یکی از قوی‌ترین اکسیدان ها می‌باشد (۷). در مطالعه حاضر تنها از پیش‌ساز نیتریک اکساید استفاده گردید که به تنهائی اثر اکسیداتیو نداشته است. در مطالعه‌ای برای بررسی اثر اکسیداتیو در سلول‌های کشت شده کلیوی از ال – آرژینین استفاده گردید (۹) و اثری دیده نشد. البته Um و همکاران (۱۳) برای بررسی اثر نیتریک اکساید بر بقای فلپ پوستی در موش صحرائی از ال – آرژینین با دوز ۱۰۰۰mg/kg استفاده نمودند که علاوه بر اثر درمانی، عوارض اکسیداتیو بافتی نیز مشاهده نمودند. احتمالاً به‌دلیل مصرف مزمن ال – آرژینین این اثر دیده شده است در حالی‌که مطالعه حاضر به‌صورت حاد انجام شده است. از آنجا که در یکی از تحقیقات عنوان شده است که نیتریک اکساید با آزاد سازی آهن ذخیره شده باعث آسیب می‌شود(۱۱) در این مطالعه از شلاتور آهن (دفروکسامین) استفاده گردید. با توجه به‌اینکه ال– آرژینین به تنهائی آسیبی ایجاد ننمود لذا گروه ال – آرژینین + دفروکسامین تفاوتی را با گروه شاهد نشان نداد.

در مورد تعامل آهن با نیتریک اکساید در ارگان‌های مختلف تحقیقاتی صورت گرفته است. برای مثال در سلول‌های کشت شده کلیوی، آهن تولید نیتریک اکساید را بیشتر نموده و بدین طریق میزان آسیب سلولی را افزایش می‌دهد(۹). از طرف دیگر در مطالعات دیگر نیتریک اکساید نقش محافظتی را در برابر عوامل اکسیدان از خود نشان داده است. برای مثال با تجویز S-nitrosoglutathione (دهنده نیتریک اکساید) توانستند آسیب ناشی از آهن را در مغز مهار نمایند (۲۵). همچنین در

www.SID.ir

Archive of SID

سلول‌های کبدی با استفاده از لیپو پلی‌ساکارید تولید نیتریک اکساید افزایش یافت و آسیب سلولی مشاهده گردید اما به‌هنگام تجویز همزمان لیپوپلی‌ساکارید با آهن، نیتریک اکساید تولید شده توانست اثر مخرب آهن را مهار نماید (۱۰). همچنین به هنگام آسیب اکسیداتیو ناشی از برومات پتاسیم در کلیه، با تجویز گلیسریل تری نیترات (دهنده نیتریک اکساید) از میزان آسیب کاسته شده و با تجویز ال - نیم بر میزان آسیب افزوده شد (۲۶). نتایج فوق با نتایج تحقیق حاضر از نظر اثر آنتی‌اکسیدانی نیتریک اکساید بر عوامل اکسیدان هم‌خوانی دارد.

در این مطالعه مصرف ال – آرژینین و ال - نیم به‌تنهائی هیچ تاثیری بر غلظت ویتامین E پلاسمائی نداشتند اما مصرف توام آنها با آهن، آسیب ناشی از آهن را به‌ترتیب کاهش و تشدید نمود. این احتمال وجود دارد که به‌هنگام تولید رادیکال هیدروکسیل ناشی از مصرف آهن در گروه آهن + ال - نیم، نیتریک اکساید آندوژن کاهش یافته و لذا میزان آسیب افزایش می‌یابد. اما در گروه ال - نیم ، با وجود کاهش تولید نیتریک اکساید، عامل اکسیدان در محیط وجود ندارد. همین بیان برای گروه آهن + ال - آرژینین صادق می‌باشد. بدین معنی که تولید نیتریک اکساید در این گروه افزایش یافت و اثر آنتی اکسیدانی در برابر آهن از خود نشان داد و از کاهش غلظت ویتامین E جلوگیری نمود.

در این تحقیق معلوم شد که نیتریک اکساید می‌تواند در برابر عوامل اکسیدان اثر آنتی اکسیدانی از خود نشان دهد. این عمل از طرق زیر امکان پذیر است. ۱- تشکیل کمپلکس‌های غیرفعال با آهن (۱۰)، ۲- اکسید کردن فلزات احیاء شده که توانائی تولید رادیکال هیدروکسیل را دارند و ۳- خاتمه واکنش‌های زنجیره‌ای رادیکال آزاد ناشی از رادیکال‌های مشتق از دارو و نمونه های رادیکالی آلکیل و آلکیل پراکسیل (۲۷). مکانیزم دیگری که برای نیتریک اکساید پیشنهاد شده است بدین‌صورت است که خود نیتریک اکساید می‌تواند به‌عنوان آنتی‌اکسیدان محلول در چربی که واکنش زنجیره‌ای را متوقف می‌نماید عمل نموده و از اکسیده شدن ویتامین E جلوگیری می نماید (۲۸).

به‌طور خلاصه در این مطالعه آهن باعث کاهش ویتامین E پلاسمائی می‌گردد وال – آرژینین با تولید نیتریک اکساید از آسیب ناشی از آهن کاست حال آنکه ال - نیم با کاهش تولید نیتریک اکساید میزان آسیب را تشدید نمود.

Archive of SID

References:

1- Yu BP: Cellular defences against damage from reactive oxygen species. Physiol Rev, 1994, 74: 139-162.

2- Aust AE, Eveleigh JF: Mecanism of DNA oxidation. Proc Soc Exp Biol Med, 1999, 222: 246-255.

3- Galleano M, Farre SM, Turrens JF, Puntarulo S: Resistance of rat kidney mitochondrial membranes to oxidation induced by acute iron overload. Toxicology, 1994, 88: 141-149.

4- Roob JM, Khoschsorur G, Trian A, Horina H, Hozler H, Winkofer-roob BM. Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 539-549.

5- Richter C, Gagvadze V, Schelapbach R, Schweizer M and Schlegal J. Nitric oxide kills hepatocytes by mobilizing mitochondrial calcium. Biochem Biophys Res Comm, 1994, 205: 1143-1150.

6- Volk T, Ioannidis I, Hensel M, De Groot H, Kox WJ: Endothelial damage induced by nitric oxide: synergism with reactive oxygen species. Biochem Biophys Res Comm, 1995, 213: 196-203.

7- Girotti AW: Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. J lipid Res, 1998, 39: 1529-1542.

8- Vatassery GT, Smith WE and Quach HT: α-tocopherol in rat brain subcellular fractions is oxidized rapidly during incubations with low concentration of peroxynitrite. J Nutr, 1998, 128: 152-157.

9- Chen L, Zhang BH, Harris DCH: Evidence suggesting that nitric oxide mediates iron-induced toxicity in cultured proximal tubule cells. Am J Physiol, 1998, 274: F18-F25.

10- Sergent O, Griffon B, Morel I, Chevanne M, Dubos MP, Cillard P, Cillard, J: Effect of nitric oxide on iron-mediated oxidative stress in primary rat hepatocyte culture. Hepatology, 1997, 25: 122-127.

11- Reif DW: Nitric oxide mediates iron release from ferritin. Arch Biochem Biophys, 1990, 283: 537-341.

12- De Zwart LL, Meerman, JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE: Biomarkers of free radical damage: Application in experimental animals and in humans. Free Radic Biol Med, 1999, 26: 202-226.

13- Um SC, Suzuki S, Toyokuni S, Kim BM, Tanaka T, Hiai H, Nishimura, Y: Involvment of nitric oxide in survival of random pattern skin flap. Plast Reconstr Surg, 1998, 101: 785-792.

14- Bosse HM, Bohm R, Resch S, Bachmann S: Parallel regulation of constitutive NO synthase and renin at JGA of rat kidney under various stimuli. Am J Physiol, 1995, 269: F793-F805.

15- Schnellmann JG, Pumford NR, Kusewitt DF, Bucci TJ, Hinson JA. Deferoxamine delays the development of the hepatotoxicity of acetaminophen in mice. Toxicol Lett, 1999, 106: 79-88.

16- Arnaud J, Fortis I, Blachier S, Kia D, Favier A: Simultaneous determination of retinol, α-tocopherol and β-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. J Chromatography,1991, 572: 103-116.

17- Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K: Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. BMJ, 1998, 317: 727.

18- Rumbeiha WK, Fitzgerald S, Braselton WE, Roth RA, Kaneene JB: Potentiation of mercury-induced nephrotoxicity by endotoxine in the Sprague-Dawley rat. Toxicology, 2000, 149:75-84.

19- Zhang C, Walker LM, Mayeux PR: Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced oxidant stress in the rat kidney. Biochem Pharmacol, 2000, 59: 203-209.

www.SID.ir

Archive of SID

20- Van Jaarsveld H, Schulenburg DH: Dietary iron alters liver, erythrocyte and plasma antioxidant and nitrite levels, and also sensitizes the heart to ischemia/ reperfusion. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 1997, 97: 347-360.
21- Galleano M, Puntarulo S: Role of antioxidants on the erythrocytes resistance to lipid peroxidation after acute iron overload in rats. Biochim Biophys Acta, 1995, 1271: 321-326.
22- Yamamoto T, Richard JB: Nitric oxide donors. Proc Soc Exp Biol Med, 2000, 225: 200-206.
23- Brune B, Knethen AV, Sandau, KB: Nitric oxide and its role in apoptosis. Eur J Pharmacol, 1998, 351: 261-272.
24- Nathan C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J, 1992, 6: 3051-3064.
25- Van Bergen P, Rauhala P, Spooner CM, chiueh CC: Hemoglobin and iron-evoked oxidative stress in the brain: Protection by bile pigments, manganese and S-nitrosoglutathione. Free Radic Res, 1999, 31: 631-640.
26- Rahman A, Ahmed S, Khan N, Sultan S, Athar M: Glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, suppresses renal oxidant damage caused by potassium bromate. Redox Rep, 1999, 4: 263-269.
27- Mitchell JB, Krishna MC, Kuppusmay P, Cook JA, Russo A: Protection against oxidative stress by nitroxides. Proc Soc Exp Biol Med, 2001, 226: 620-621.
28- Rubbo H, Radi R, Anselmi D, et al: Nitric oxide reaction with lipid peroxyl radicals spares α-tocopherol during lipid peroxidation. J B C, 2000, 275: 10812-10818.

www.SID.ir