

Я.С. Войченко\*,   
О.Г. Родинський 

## КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПРООКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ У СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ У ВІКОВІЙ ДИНАМІЦІ

Дніпровський державний медичний університет  
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
Dnipro State Medical University  
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
\*e-mail: voykoyarik2@gmail.com

*Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 3. С. 4-11*

*Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(3):4-11*

**Ключові слова:** прооксидантна система, тиреоїдні процеси, гіпертироксинемія, вікові зміни, щури  
**Key words:** pro-oxidant system, thyroid processes, hyperthyroxinemia, age-related changes, rats

**Реферат.** Клінічний перебіг прооксидантних процесів у структурах головного мозку в щурів за умов експериментальної гіпертироксинемії у віковій динаміці. Войченко Я.С., Родинський О.Г. Пошук зв'язку між змінами показників прооксидантної системи структур головного мозку й щитоподібною залозою як органом-мішенню є актуальним питанням. Мета – дослідити особливості прооксидантної системи на тлі експериментальної гіпертироксинемії та оцінити вікові зміни малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у структурах головного мозку. Серед щурів лінії Wistar (n=50) виділено для спостереження інтактних тварин (контроль,  $\Sigma=20$ ) та експериментальних (під модельованою гіпертироксинемією,  $\Sigma=30$ ). Принцип моделі експериментальної гіпертироксинемії полягає в додаванні о 9 годині ранку під час прийому їжі в таблетованій із подальшим подрібненням форми левотироксину в дозуванні 20 мкг/добу (виробництво "Berlin-Chemie AG", Німеччина). На 14-й день у тварин виявлено гіпертироксинемію, показник тироксину при цьому становив у периферичній крові >10 мкг/дл у перші 48 годин та надалі >25 мкг/дл (результати верифікували лабораторно, підтверджували імуноферментним шляхом за допомогою тест-системи «Humarlander»). Після функціональних тестувань у щурів надалі реєстрували й оцінювали високоспецифічні показники (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати) у корі, стовбурі та гіпокампі. Гуманне поводження з тваринами засвідчено локальним протоколом засідання комісії Дніпровського державного медичного університету № 10 від 21.06.2023 року, біоетичні принципи та правила враховані під час проведення експериментального дослідження. У представленій роботі використано результати біохімічного методу задля дискусії щодо важливості прооксидантної системи на етапі захисту від проявів стресу та тривожності. Виявили в структурах головного мозку функціональну залежність щодо накопичення проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів при дослідженні стану прооксидантної системи; спостерігали зумовлену цією залежністю вікову динаміку активності малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів від щурів юного віку до щурів середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії; вікові зміни сприяють певному виснаженню активності прооксидантних сполук у відповідь на стрес як принцип захисту нервової системи.

**Abstract.** Clinical course of pro-oxidant processes in brain structures in rats under conditions of experimental hyperthyroxinemia in age-related dynamics. Voichenko Ya.S., Rodynskiy O.H. The search for a connection between changes in the indicators of the pro-oxidant system of brain structures and the thyroid gland as a target organ is an urgent issue. The goal is to investigate the features of the pro-oxidant system against the background of experimental hyperthyroxinemia and to evaluate the age-related changes of malondialdehyde and diene conjugates in brain structures. Among Wistar rats (n=50) intact animals ("control",  $\Sigma=20$ ) and experimental animals (under simulated hyperthyroxinemia,  $\Sigma=30$ ) were selected for observation. The principle of the model of experimental hyperthyroxinemia lies in the addition of levothyroxine in a dosage of 20  $\mu\text{g}/\text{day}$  (manufactured by "Berlin-Chemie AG", Germany) in the form of tablets with subsequent grinding at 9 o'clock in the morning with food. On day 14, hyperthyroxinemia in the animals was found, while the thyroxine level in the peripheral blood was >10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  in the first 48 hours and further, being >25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (the results were verified in the laboratory, confirmed by immunoenzymatic method with the participation of the "Humarlander" test system). After functional testing in rats, highly specific parameters (malondialdehyde, diene conjugates) in the cortex, trunk, and hippocampus were further recorded and evaluated.

*The humane treatment of animals is certified by the local protocol of the meeting of the commission of the Dnipro State Medical University No. 10 dated 21.06.2023, bioethical principles and rules are taken into account during the experimental research. In the presented work, the results of the biochemical method were used to discuss the importance of the pro-oxidant system at the stage of protection against manifestations of stress and anxiety. Functional dependence on the accumulation of intermediate and final products of lipid peroxidation in the structures of the brain during the study of the state of the pro-oxidant system was found; the age-related dynamics of the activity of malondialdehyde and diene conjugates from young to middle-aged rats under conditions of experimental hyperthyroxinemia was observed; age-related changes contribute to a certain depletion of the activity of pro-oxidant compounds in response to stress as a principle of nervous system protection.*

За умов гіпертиреоїдних станів відзначають одну з головних властивостей тиреоїдних гормонів – їх здатність суттєво регулювати загальні метаболічні процеси [1, 2, 3]. У зв'язку з широким поширенням захворювань щитоподібної залози, з одного боку, і стрес-індукованої патології, з іншого, вивчення механізмів антистресорної дії є надзвичайно важливим для сьогодення [4, 5, 6]. Деякі автори вказують на роль хронічного стресу в порушенні енергетичного обміну та прооксидантної функції, що спричиняє збільшення продукції реактивних оксигенних радикалів, активацію геномних дій, зміну рівня нейромедіаторів у центральній нервовій системі (ЦНС) та супроводжується пероксидацією ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран [7, 8, 9]. Проте все ж виникає дефіцит уявлень про перебіг прооксидантних процесів (особливо відносно вікового аспекту в структурах головного мозку), тому нашою метою стала необхідність розкриття цього питання для широкого загалу.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для дослідження використано щурів лінії Wistar (n=50). Тварини розподілені на 2 вікові групи – 100-110 днів (визначені як щури юного віку) з вагою 90-270 г та 7-8 місяців (надалі щури середнього віку) з вагою 210-340 г. Кожна вікова група щурів була розподілена на інтактних (контроль,  $\Sigma=20$ ) і дослідних (з експериментальною гіпертироксинемією,  $\Sigma=30$ ). Принцип моделі експериментальної гіпертироксинемії полягає в додаванні о 9 годині ранку під час прийому їжі в таблетованій формі з подальшим подрібненням левотироксину в дозуванні 20 мкг/добу (виробництво "Berlin-Chemie AG", Німеччина). Вже на 14-й день у тварин реєстрували високу гіпертироксинемію з показником тироксину в периферичній крові вище ніж 10 мкг/дл (нормативний показник добової продукції тироксину 3-5 мкг/добу) у перші 48 годин та подальшою позначкою >25 мкг/дл (результати верифікували лабораторно з використанням імуноферментного способу за допомогою тест-системи «Humalander»). Після цього реєстрували та оцінювали біохімічні показники (малоновий діальдегід,

дієнові кон'югати) у корі, гіпокампі й стовбурі спектрофотометричним методом [10, 11, 12].

Принципи та рекомендації, що викладені в Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та у «Біоетичній експертизі доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах», були враховані, а гуманне поводження з тваринами засвідчено локальним протоколом засідання комісії Дніпровського державного медичного університету № 10 від 21.06.2023 року.

Статистичну інтерпретацію результатів дослідження здійснено за допомогою надбудови AtteStat для MS Excel 2016 (ліцензійний номер програмного забезпечення Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT), кількісні та якісні результати представлені в загальноприйнятій формі. Тест Шапіро-Уїлка використано при перевірці змінних на наявність нормального розподілу [13]. Також було допустимим використання засобів непараметричної статистики із супутнім визначенням медіан та довірчих інтервалів [14].

Показники контрольної й експериментальних груп для незалежних вибірок оцінювали за допомогою критерію Манна-Уїтні [15]. Застосовано непараметричний критерій Вілкоксона для оцінки вікової динаміки в залежних вибірках. Кореляційний зв'язок розраховували з визначенням  $r_s$ -коефіцієнта Спірмена [16].

Оцінювали направленість зв'язку (прямий чи зворотній) та силу зв'язку (слабка пряма = від 0 до 0,29; середня пряма = від 0,30 до 0,69; сильна пряма = 0,70 до 0,99; слабка зворотня = від 0 до -0,29; середня зворотня = від -0,30 до -0,69; сильна зворотня = від -0,70 до -0,99); статистично значущими показники були при  $p < 0,05$ , а статистично незначущими показники вважали при  $p > 0,05$  [17].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прооксидантні процеси в структурах головного мозку в щурів за умов експериментальної гіпертироксинемії можуть мати як статистично значну, так і незначну модифікації. Незначні ефекти ферментативної активності під час

вивчення вікового процесу варті більш при-  
цільної уваги, адже їх статистична вірогідність  
залежить від використання технічного обладнан-  
ня, передбачає оперування даними навіть при  
найменшій зміні компонентів прооксидантної  
системи, потребує деталізації й дуже рідко  
описується в літературі.

Відсутність вірогідної різниці активності фер-  
ментів поміж віковими групами щурів юного та  
середнього віку може вказувати на певне  
виснаження прооксидантної системи структур  
ЦНС за умов експериментальної гіпертирок-  
синемії (табл. 1, 2).

Так, виявлено статистично незначний  
середньої сили прямиий зв'язок у щурів юного віку  
контрольної групи між вмістом малонового  
діальдегіду в корі й стовбурі, стовбурі й гіпокампі  
( $r_s$  становить 0,309 і 0,333;  $p=0,385$  і  $p=0,347$   
відповідно). Цей факт інформує про те, що при  
збільшенні вмісту малонового діальдегіду в корі  
та стовбурі можна зафіксувати помірне зростання  
вмісту цієї сполуки в стовбурі та гіпокампі.

Також наявний статистично незначний слабкої  
сили прямиий зв'язок за показником «малоновий  
діальдегід» між корою та гіпокампом у щурів

юного віку контрольної групи ( $r_s$  становить 0,115;  
 $p=0,751$ ), між корою і стовбуром у щурів юного  
віку експериментальної групи ( $r_s = 0,043$ ;  
 $p=0,879$ ). Це свідчить про те, що при збільшенні  
вмісту малонового діальдегіду в корі можна  
припустити незначне зростання вмісту мало-  
нового діальдегіду в гіпокампі та стовбурі.

Спостерігається статистично незначний  
слабкої сили зворотній зв'язок за показником  
«малоновий діальдегід» у щурів юного віку  
експериментальної групи між стовбуром та гі-  
покампом ( $r_s$  становить -0,042;  $p=0,882$ ); у щурів  
середнього віку контрольної групи між корою та  
гіпокампом, стовбуром та гіпокампом (значення  
коефіцієнта Спірмена такі: -0,164 і -0,182;  $p=0,652$   
і  $p=0,615$  відповідно); у щурів середнього віку  
експериментальної групи між корою та гіпо-  
кампом, стовбуром та гіпокампом (значення  
коефіцієнту Спірмена такі: -0,229 і -0,163;  $p=0,413$   
і  $p=0,563$  відповідно). Цим пояснюється подальша  
диспропорційність, що при збільшенні вмісту  
малонового діальдегіду в одних структурах  
головного мозку існує ймовірність знайти  
незначне зменшення вмісту малонового діальде-  
гіду в інших структурах досліджуваних груп.

Таблиця 1

**Оцінка показників контрольної й експериментальної груп щурів юного та середнього віку для незалежних вибірок з використанням критерію Манна-Уїтні**

Параметр	Юні щури	Щури середнього віку
<b>Кора, контрольна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,685 (95% ДІ 0,03-4,17)*	1,73 (95% ДІ 1,15-2,9)*
<b>Стовбур, контрольна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	1,5 (95% ДІ 0,03-1,9)*	1,22 (95% ДІ 0,21-4,01)*
<b>Гіпокамп, контрольна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,775 (95% ДІ 0,11-4,17)*	0,69 (95% ДІ 0,09-2,13)*
<b>Кора, експериментальна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	1,23 (95% ДІ 0,13- 4,47)*	1,2 (95% ДІ 0,14- 2,1)*
<b>Стовбур, експериментальна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	1,123 (95% ДІ 0,1- 1,7)*	0,56 (95% ДІ 0,379-1)*
<b>Гіпокамп, експериментальна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	1,2 (95% ДІ 0,6 -2,5)*	0,4 (95% ДІ 0,2-1,45)*

Примітка. \* - при  $p>0,05$ ; зіставляється вікова група юних щурів і щурів середнього віку.

Немає сумніву, що між вмістом малонового діальдегіду в корі і вмістом малонового діальдегіду в стовбурі в щурів середнього віку контрольної групи статистично виявлений незначний середньої сили прямий зв'язок, адже  $r_s$  становить 0,315;  $p=0,375$ .

Між вмістом малонового діальдегіду в корі та гіпокампі головного мозку в юних щурів експериментальної групи, а також між вмістом малонового діальдегіду в корі й вмістом малонового діальдегіду в стовбурі в щурів середнього віку групи контролю знайдено прямий зв'язок середньої сили ( $r_s$  відповідно становить 0,589 і 0,315;  $p=0,021$  і  $p=0,375$ ).

Ось чому при зростанні вмісту малонового діальдегіду в корі можна подумати про помірне зростання вмісту малонового діальдегіду в гіпокампі.

Проте між вмістом малонового діальдегіду в корі й вмістом малонового діальдегіду в стовбурі головного мозку в щурів середнього віку експериментальної групи присутній статистично незначний слабкої сили прямий зв'язок ( $r_s$  становить 0,002;  $p=0,995$ ). Ці дані вказують на ймовірність, що при збільшенні вмісту малонового діальдегіду в корі можна припустити наявність збільшення вмісту малонового діальдегіду в стовбурі головного мозку.

Таблиця 2

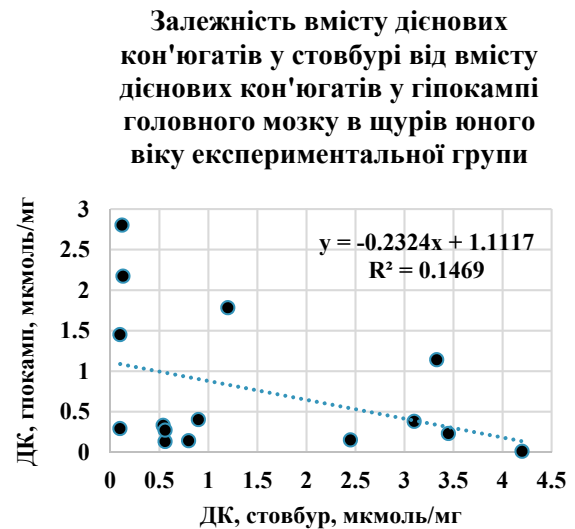
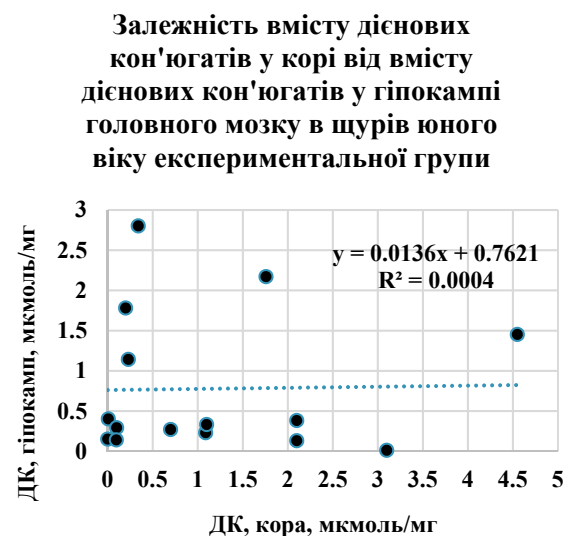
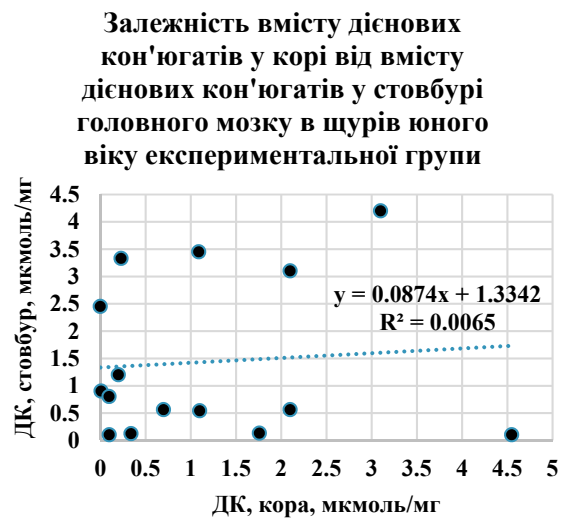
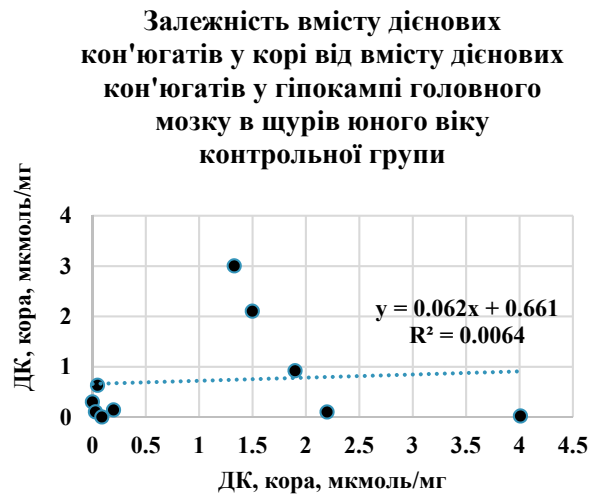
### Вікова динаміка активності прооксидантних ферментів у структурах мозку щурів (критерій Вілкоксона)

Параметр	Юні щури	Щури середнього віку
<b>Кора, контрольна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,765 (0,05; 1,9)*, $p=0,0593$	1,73 (1,2; 2,3)*, $p=0,0593$
Діснові кон'югати, мкмоль/мг	0,685 (0,09; 3,2)*, $p=0,7213$	1,73 (1,2; 3,2)*, $p=0,7213$
<b>Стовбур, контрольна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,665 (0,1; 2,1)*, $p=0,6465$	1,73 (1,2; 2,3)*, $p=0,6465$
Діснові кон'югати, мкмоль/мг	1,55 (0,3; 1,9)*, $p=0,6465$	1,22 (0,37; 1,7)*, $p=0,6465$
<b>Гіпокамп, контрольна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,22 (0,1; 0,92)*, $p=0,0593$	0,69 (0,12; 1,215)*, $p=0,0593$
Діснові кон'югати, мкмоль/мг	0,775(0,12; 2,2)*, $p=0,3863$	0,69 (0,12; 1,215)*, $p=0,3863$
<b>Кора, експериментальна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,7 (0,1; 1,1)*, $p=0,8203$	1,2 (0,14; 1,9)*, $p=0,8203$
Діснові кон'югати, мкмоль/мг	1,23 (0,13; 2,5)*, $p=0,4603$	1,2 (0,14; 1,9)*, $p=0,4603$
<b>Стовбур, експериментальна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,8 (0,13; 1,2)*, $p=0,3627$	0,56 (0,379; 0,67)*, $p=0,3627$
Діснові кон'югати, мкмоль/мг	1,123 (0,1; 1,5)*, $p=0,4265$	0,56 (0,379; 0,67)*, $p=0,4265$
<b>Гіпокамп, експериментальна група</b>		
Малоновий діальдегід, мкмоль/мг	0,33 (0,15; 0,4)*, $p=0,9165$	0,4 (0,2; 0,9)*, $p=0,9165$
Діснові кон'югати, мкмоль/мг	1,2 (0,6; 1,3)*, $p=0,0736$	0,4 (0,2; 0,9)*, $p=0,0736$

**Примітки:** \* – значення медіани та інтерквартильний розмах; зіставляються вікові прооксидантні процеси в юних щурів і щурів середнього віку.

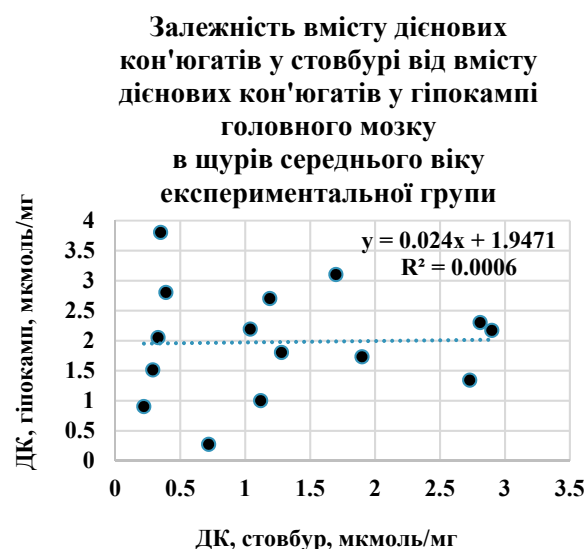
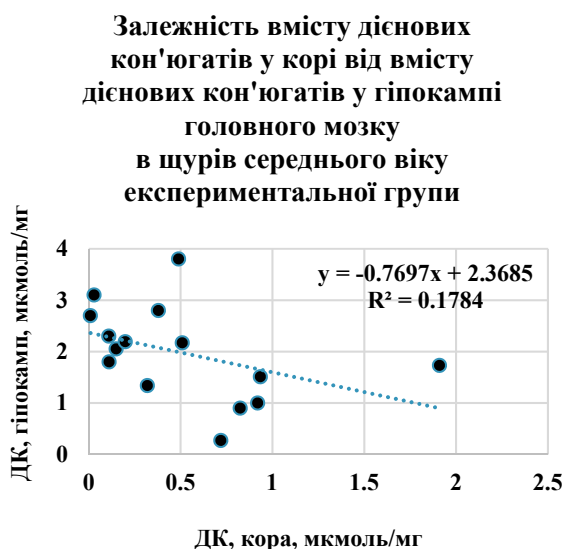
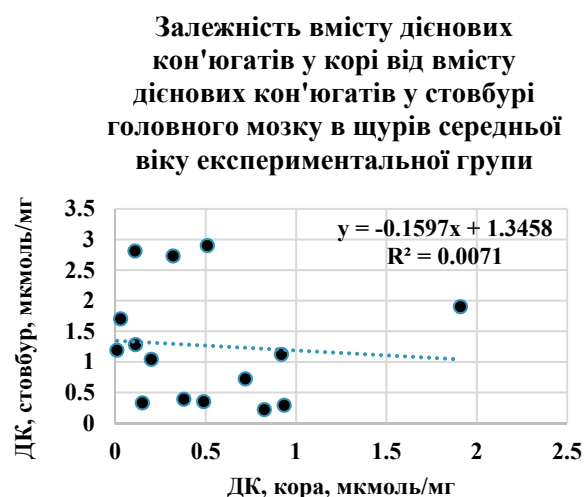
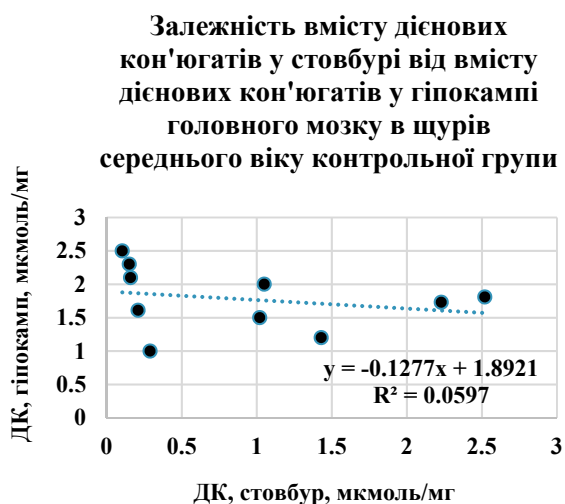
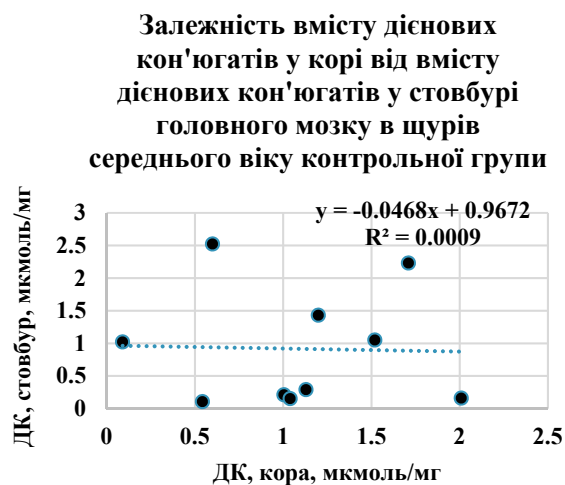
Міжструктурні залежності вмісту дієнових кон'югатів у щурів юного та середнього віку в контрольній і експериментальній групах можливо

охарактеризувати за допомогою побудови кореляційних полів та представити графічно (рис. 1, 2).



$R^2$  – коефіцієнт детермінації, який вказує на ймовірність мінливості дієнових кон'югатів в структурах головного мозку;  $y = -0,3206x + 1,3217$  і так далі – лінійні функції міжструктурної залежності.

**Рис. 1.** Кореляційні поля, які характеризують міжструктурні залежності вмісту дієнових кон'югатів у щурів юного віку контрольної й експериментальної груп



$R^2$  – коефіцієнт детермінації, який вказує на ймовірність мінливості активності дієнових кон'югатів у структурах головного мозку;  $y = -0,0468x + 0,9672$  і так далі – лінійні функції міжструктурної залежності.

**Рис. 2. Кореляційні поля, які характеризують міжструктурні залежності вмісту дієнових кон'югатів у щурів середнього віку контрольної й експериментальної груп**



Отож, час від часу вільні радикали та окиснювачі беруть участь у фізіологічних сигнальних шляхах та міжструктурних взаємодіях, хоча дисбаланс між прооксидантною та антиоксидантною ферментативною системами на користь першої призводить до значного біомолекулярного пошкодження у вигляді стрес-індукованої патології [18]. Аналізуючи отримані нами дані, можна припустити, що гіпертироксинемія є таки нейрохімічно асоційованим розладом, адже зміна рівня гормонів щитоподібної залози може спричинити стан окиснювального стресу в різних органах, включаючи мозок [19]. Закордонні дослідження свідчать, що подібний ензимний дисбаланс (особливо малонового діальдегіду) наявний у головному мозку при низці захворювань, таких як множинна мієлома та епілепсія [20, 21].

Ми переконалися, що віковий вплив у стресових ситуаціях на прооксидантні процеси за участю малонового діальдегіду (МДА) є більш суттєвим, ніж за участю дієнових кон'югатів. Так, деякими вченими зареєстровано, що при стресі вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів зростає: концентрація дієнових кон'югатів на 10,6%, а МДА – на 11,7% [22]. Отримані в ході інших досліджень аналітичні кореляційні криві для МДА в головному мозку також були лінійними, а концентрація перебувала в нормальному діапазоні (0,2–20 мкг/г, коефіцієнт регресії = 0,998) [23].

Імовірно виявлені зміни прооксидантної системи зумовлені генетикою, режимом харчування, умовами утримання досліджуваних тварин при моделюванні нами тиреоїдній патології.

Отже, отримані дані про вікові особливості дії ферментативних прооксидантів та про їх спів-

відношення в структурах головного мозку розширюють у цілому наявну інформацію щодо ролі прооксидантної системи.

#### ВИСНОВКИ

1. Виявлено функціональну залежність щодо накопичення проміжних та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів у структурах головного мозку при дослідженні стану прооксидантної системи.

2. Відстежено зумовлену цією залежністю вікову динаміку від шурів юного віку до шурів середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії.

3. Зареєстровано вікові зміни у вигляді дисбалансу активності прооксидантних сполук, які зумовлені реакцією на стрес та механізмами захисту нервової системи.

#### Внески авторів:

Войченко Я.С. – концептуалізація, програмне забезпечення, перевірка, формальний аналіз, дослідження, ресурси, написання – початковий проект, написання – рецензування та редагування, візуалізація, методологія;

Родинський О.Г. – адміністрування проекту, курація даних.

**Фінансування.** Роботу виконано в межах дисертаційної роботи, також є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фізіології «Компенсаційно-адаптивні реакції центральної і периферичної нервової системи в нормі та в патологічних умовах» (№ держреєстрації 019U100957, 0119U100957, 0123U100034). Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## REFERENCES

1. Riabukha OI. [Some aspects of thyroid impact on the body state in normal and pathology conditions]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2018;18(3):324-30. Ukrainian.
2. Tsai K, Leung AM. Subclinical Hyperthyroidism: A Review of the Clinical Literature. Endocr Pract. 2021;27(3):254-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.02.002>
3. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. Int J Mol Sci. 2019;20(20):4986. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
4. Tang M, Huang H, Li S, Zhou M, Liu Z, Huang R, et al. Hippocampal proteomic changes of susceptibility and resilience to depression or anxiety in a rat model of chronic mild stress. Transl Psychiatry. 2019;9(1):260. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0605-4>
5. Rodynskyi OH, Demchenko OM, Zaichenko OYu. [The role of thyroid hormones in shaping the adaptive response of rats in early ontogeny]. Dnipro: LIRA; 2020. 178 p. Ukrainian. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/6749/1/Тези%20%282%29%2036ипник%201-2%20жовтня%202020Д%20Н%20УС.%20171-173.pdf>
6. Lanzolla G, Marcocci C, Marinò M. Oxidative Stress in Graves Disease and Graves Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2020;9(Suppl 1):40-50. doi: <https://doi.org/10.1159/000509615>
7. Sirenko VA, Pavlova OO. [Influence of prolonged stress of female rats on indicators oxidant-antioxidant homeostasis of the sub-gastic tissue glands and blood in

- their offspring]. *Grail of Science*. 2022;(16):514-8. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.06.2022.084>
8. Noushad S, Ahmed S, Ansari B, Mustafa UH, Saleem Y, Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(5):46-59. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8434839/>
9. Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, Brandwein C, Inta D, et al. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0240439.  
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240439>
10. Strilchuk LM. [Malondialdehyde and its role in the pathogenesis of unstable forms of coronary heart disease]. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2020;87(2):20-5. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.35339/msz.2020.87.02.02>
11. Ketsa OV, Marchenko MM. [Intensity of lipid peroxidation in the microsomal fraction of rat liver under the effects of sodium benzoate and ascorbic acid]. *Naukovyi visnyk Chernivetskoho universytetu. Biolohiia (Biolochni systemy)*. 2022;14(2):93-9. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.31861/biosystems2022.02.093>
12. Kras SI, Tarasiuk SI. [Fabric specificity of functioning antioxidant system and peroxidation lipids in Amur carp of different age groups]. *Ukr Biochem J* 2011;83(4):77-83. Ukrainian.
13. Wei J. The adoption of repeated measurement of variance analysis and Shapiro-Wilk test. *Front Med*. 2022;16(4):659-60.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0908-8>
14. Vrbin CM. Parametric or nonparametric statistical tests: Considerations when choosing the most appropriate option for your data. *Cytopathology*. 2022;33(6):663-7.  
doi: <https://doi.org/10.1111/cyt.13174>
15. Perme MP, Manevski D. Confidence intervals for the Mann-Whitney test. *Stat Methods Med Res*. 2019;28(12):3755-68.  
doi: <https://doi.org/10.1177/0962280218814556>
16. Pripp AH. Pearsons eller Spearmans korrelasjons koeffisienter [Pearson's or Spearman's correlation coefficients]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018;138(8). Norway. doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0042>
17. White NM, Balasubramaniam T, Nayak R, Barnett AG. An observational analysis of the trope "A p-value of < 0.05 was considered statistically significant" and other cut-and-paste statistical methods. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264360.  
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264360>
18. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Viña J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch Biochem Biophys*. 2021;709:108941.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>
19. Baghcheghi Y, Hosseini M, Beheshti F, Salmani H, Anaigoudari A. Thymoquinone reverses learning and memory impairments and brain tissue oxidative damage in hypothyroid juvenile rats. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(1):32-40.  
doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170182>
20. Huaiyu S, Jiaai L, Buajieerguli M, et al. Circulating malondialdehyde level in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Seizure*. 2022;99:113-9.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.05.015>
21. Pan Q, Zhang Y, Zhang W, Hu Y, Chen Z, Liu A, et al. The Prevalence of Euthyroid Hypertriiodothyroninemia in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and its Clinical Characteristics. *Endocr Pract*. 2021;27(3):236-40.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.004>
22. Denefil OV, Medynskyi MI. [Effect of stress on the development of lipid peroxide oxidation in rats with different motor activity]. *Visnyk medychnykh i biolochnykh doslidzhen*. 2022;1(11):28-33. Ukrainian.  
doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12968>
23. Jítcă G, Fogarasi E, Ösz BE, Vari CE, Tero-Vescan A, Miklos A, et al. A Simple HPLC/DAD Method Validation for the Quantification of Malondialdehyde in Rodent's Brain. *Molecules*. 2021;26(16):5066.  
doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26165066>

Стаття надійшла до редакції  
17.07.2023

