

## МЕТАЛОДЕПОНУЮЧА ФУНКЦІЯ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДЕЙ, ХВОРИХ НА ЙОДОДЕФІЦИТНИЙ ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ

Г. І. ФАЛЬФУШИНСЬКА<sup>1</sup>, Л. Л. ГНАТИШИНА<sup>1</sup>, Д. В. ОСАДЧУК<sup>2</sup>,  
В. О. ШІДЛОВСЬКИЙ<sup>2</sup>, О. Б. СТОЛЯР<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний педагогічний університет  
імені Володимира Гнатюка, Україна;

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського, Україна;  
e-mail: halynka.f@gmail.com

Досліджено вміст міді та цинку у тканині щитоподібної залози (ЩЗ) та у її металодепонуючих протеїнах — металотіонеїнах (МТ), а також стан системи антиоксидантного захисту у людей, хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб та осіб, у анамнезі яких не відзначено тиреоїдної патології. При тиреоїдній патології спостерігаються значні прооксидантні зміни у тканині ЩЗ, не зважаючи на високий вміст МТ-SH та глутатіону (у 5 та 2,5 рази вищий, ніж у контролі), а також підвищений вміст міді та низький вміст цинку. МТ частково зв'язують надлишок міді, проте її вміст у незв'язаному вигляді удвічі вищий, ніж у контролі.

**Ключові слова:** йододефіцитний вузловий колоїдний зоб, мідь, цинк, металотіонеїни, антиоксидантний захист.

Розлади тиреоїдної системи, зокрема утворення зобу, займають друге місце серед відомих ендокринних патологій людини та тварин, що зумовлює необхідність з'ясування причин їх виникнення та пошуку нових методологічних підходів у профілактиці та лікуванні [1]. Збільшення захворювань на йододефіцитний тиреоїдний зоб має змішаний генез внаслідок складної взаємодії ендо- та екзогенних факторів [2]. Перебіг цієї хвороби відбувається на тлі підвищення вмісту неспецифічних струмогенів у середовищі, що їх оточує. До них, зокрема, належать сполуки міді, надлишок або дисбаланс в організмі якої може викликати розвиток тиреоїдної патології, в тому числі злоякісних новоутворень [3]. З іншого боку, мідь як кофактор ензимів антиоксидантного захисту і синтезу фосфоліпідів, а, особливо метаболізму тирозину, необхідна для ефективного функціонування тиреоїдної тканини [4]. Проте, основна увага під час дослідження елементного складу тканини щитоподібної залози (ЩЗ) приділена селену та цинку [2], тоді як акумуляція міді досліджена недостатньо. Крім того, практично невідомо, як відбувається розподіл металів між внутрішньоклітинною формою депонування цинку та міді металотіонеїнами (МТ), які утворюють з іонами металотіолатні комплекси [5], та їхньою потенційно токсичною недепо-

нованою формою у тканині ЩЗ. Заслугове на увагу і аналіз антиоксидантного потенціалу МТ, оскільки природа депонованого ними металу та ступінь насичення ним впливають на активність тіолових груп та, відповідно, на можливість їх участі у знешкодженні активних форм кисню [6]. Тернопільщина, як йододефіцитний регіон [7] із високим рівнем забруднення водою сполуками міді [8], становить особливий інтерес для дослідження взаємозв'язку між акумуляцією міді та розвитком тиреоїдної патології.

Тому метою нашої роботи було дослідити розподіл міді та цинку за участю МТ, а також стан системи антиоксидантного захисту у тканині ЩЗ хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб (ВКЗ).

### Матеріали та методи

Матеріалом для досліджень були післяопераційні препарати частинок ЩЗ 15-ти хворих, які були прооперовані з приводу йододефіцитного ВКЗ на базі хірургічного відділення міської клінічної лікарні швидкої допомоги м. Тернополя. Контролем були тканини ЩЗ 15-ти померлих віком від 22 до 43 років, у яких під час секційного дослідження не було виявлено патології цього органу. Тривалість періоду від смерті до забору матеріалу становила не більше шести годин

[9]. Всі прооперовані пацієнти були жителями регіону з дефіцитом йоду середньої важкості. Всі дослідження проводились у відповідності до ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000) та рішення комісії з біоетики Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (протокол № 8, 2010).

Всі процедури по обробці тканин проводили на холоді. Реактиви, що використовувалися в роботі, крім нижче зазначених, кваліфікації хч (Реахім, Росія).

Для характеристики МТ та системи антиоксидантного захисту були використані оптичні методи, детально описані у [10, 11]. Вміст МТ у тканині оцінювали за вмістом тіолових груп (МТ-SH) та металів у складі МТ (МТ-Ме). Вміст МТ-SH визначали за взаємодією із 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою (ДТНБ) після хлороформ-етанольної екстракції МТ [12]. Під час розрахунків вважали, що в 1 молі МТ міститься така ж кількість SH-груп, як і в 20 молях GSH. Вміст МТ-Ме визначали за сумарним вмістом міді та цинку у розчинних термостабільних компонентах тканини (переважно МТ), який одержували внаслідок термообробки (5 хв при 85 °С) 10%-го гомогенату тканини в 0,01 М трис-НСІ буфері, рН 8,0 [11]. Вміст МТ-Ме обчислювали за модифікованим рівнянням Гамільтона, враховуючи стехіометричний характер зв'язування цих металів:  $m(\text{металотіонеїнів}) = 0,5(v(\text{Zn}) \cdot M(\text{MT})/7 + v(\text{Cu}) \cdot M(\text{MT})/12)$  (мкг), де  $v$  – кількість металу в металотіонеїнах, мкмоль/г тканини;  $M(\text{MT})$  – молярна маса МТ (7 кДа), 7 і 12 – кількість іонів цинку і міді (І) відповідно, що зв'язуються молекулою МТ у разі повного насичення [13, 14]. За вмістом МТ-SH та МТ-Ме обчислювали ступінь насичення МТ металом.

Активність супероксиддисмутази (СОД; 1.15.1.1) вимірювали за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього. Для визначення активності Mn-СОД гомогенат попередньо інкубували протягом 1 год у присутності 5 мМ KCN [15]. Активність каталази (1.11.1.6) визначали у розчинній фазі гомогенату за швидкістю розкладу пероксиду гідрогену [16]. Утворення оксидних радикалів у супернатанті гомогенату тканини в NERES-сахарозному буфері (рН 7,4) оцінювали за утворенням флуоресцентного продукту родаміну 123 у реакції нефлуоресцентного деривату дигідрородаміну з активними формами кисню при  $\lambda_{\text{ex.}} = 485$  нм та  $\lambda_{\text{em.}} = 538$  нм [17]. Пероксидне окислення ліпідів характеризували за ТБК-активними продуктами (ТБК-АП) [18].

Вміст загального (GSH) і окисленого (GSSG) глутатіону у непротейновому фільтраті тканини визначали ензиматичним методом за допомогою ДТНБ [19]. Під час вимірювання вмісту GSSG, за 60 хв до визначення, в інкубаційну суміш вносили 2-вінілпіридин (кінцевий вміст 2%) [20]. Редокс-індекс (PI) GSH обраховували як співвідношення концентрацій  $([\text{GSH}] - [\text{GSSG}]) / [\text{GSH}]$ . Активність глутатіонтрансферази (2.5.1.18) визначали спектрофотометрично за утворенням адуктів 1-хлоро-2,4-динітробензолу із глутатіоном [21]. Обчислювали індекс оксидативного стресу у тканині ЩЗ за показниками ізоформ СОД, вмістом МТ та глутатіону, рівнем ТБК-АП та за рівнем утворення оксидних радикалів після їх уніфікації [22].

Вміст міді та цинку у тканині ЩЗ та МТ визначали (після спалювання зразків у перегнаній азотній кислоті у співвідношенні 1 : 5 (маса : об'єм)) на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115 (Ломо, Росія) і виражали в мкг на г сирової тканини [8, 10]. Вміст металів у інших компонентах обраховували за різницею вмісту металів у тканині та МТ.

Результати вимірів подані у вигляді  $M \pm SD$  для 15 обстежених контрольної та дослідної груп. Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використанням  $t$ -тесту Стьюдента. Порівняльний аналіз біологічних параметрів здійснювали, використовуючи комп'ютерні програми Statistica v 8.0 та Exel для Windows-2000.

### Результати та обговорення

Одержані результати свідчать, що у тканині ЩЗ пацієнтів, хворих на ВКЗ, вміст міді вищий, а цинку – нижчий, ніж у контрольній групі (рис. 1), що узгоджується з літературними даними [4]. Відмінності за вмістом міді особливо істотні. Вміст МТ-SH у золоті хворих у п'ять разів перевищує аналогічний показник групи порівняння (таблиця), тоді як вміст МТ-Ме вищий у 2,5 раза ( $5,7 \pm 0,6$  мкг/г тканини у контрольній групі та  $14,1 \pm 1,5$  мкг/г тканини у хворих на ВКЗ). Як видно з таблиці, у хворих на ВКЗ не лише підвищений вміст МТ, але і зростає частинка апотіонеїнів, у яких тіолові групи не залучені до зв'язування металів.

У зв'язку з відзначеними особливостями МТ у хворих на ВКЗ та зважаючи на те, що ці протеїни, поряд із функцією депонування та детоксикації важких металів, можуть функціонувати як пастки активних форм кисню [6, 17], цікаво було оцінити стан системи антиоксидантного захисту у хво-

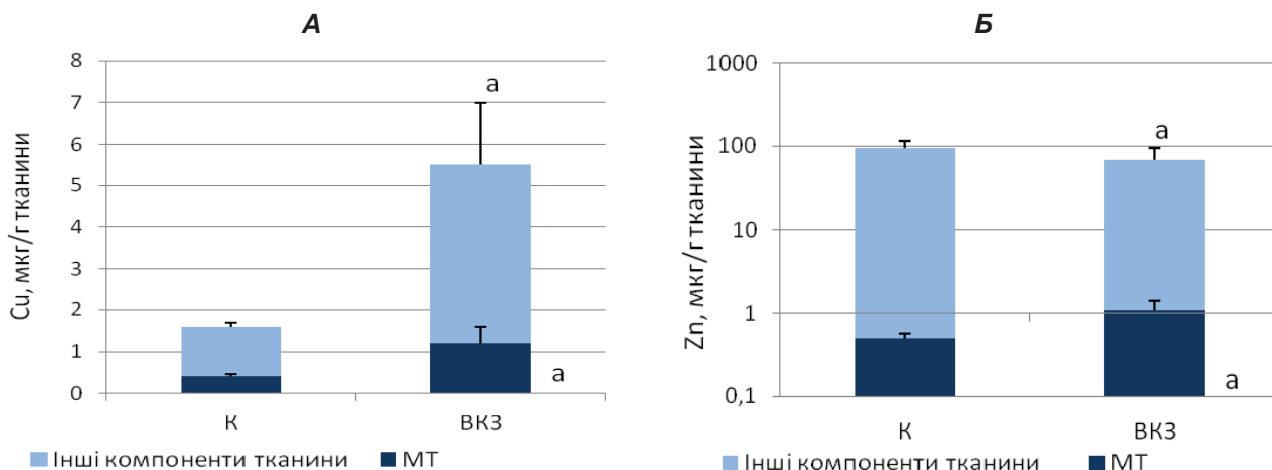


Рис. 1. Вміст міді (А) та цинку (Б) у тканині та металотіонеїнах щитоподібної залози у контрольній (К) та хворих на йоддефіцитний вузловий колоїдний зоб (ВКЗ) групах. \* Відмінності порівняно з контрольною групою вірогідні,  $P < 0,05$

рих. Одержані результати свідчать (таблиця), що у тканині ЩЗ пацієнтів активність Mn-СОД і глутатіонтрансферази та рівень PI GSH нижчі, ніж у контролі, проте вищі показники каталазної активності та рівня GSH. Разом із тим, у хворих (порівняно з контрольною групою) інтенсивніше утворюються ТБК-АП, оксидні радикали та, особливо, GSSG (рівень у 8 разів вищий). Утворення оксидних радикалів та продуктів пероксидації ліпідів відбувається узгоджено (негативна кореляція) із змінами активності мітохондріальної Mn-СОД ( $r = -0,81$ ;  $r = 0,69$ ,  $P < 0,001$  відповідно), проте

неузгоджено із активністю цитоплазматичної Cu,Zn-СОД ( $P > 0,05$ ), що свідчить про мітохондріальне походження прооксидантних змін у тканині та пояснює низьку компенсаторну ефективність каталази.

За результатами аналізу головних компонент було визначено біохімічні маркери, які характеризують досліджувані групи (рис. 2). Для контрольної групи найбільш характерними були високі значення Mn-СОД та глутатіонтрансферазної активності. Для групи пацієнтів із ВКЗ визначальним є, в першу чергу, високий рівень прооксидантних проявів та

Біохімічні показники щитоподібної залози у контрольній (К) та хворих на йоддефіцитний вузловий колоїдний зоб (ВКЗ) групах,  $M \pm SD$ ,  $n = 15$

Показник	Групи обстеження	
	К	ВКЗ
Вміст MT-SH, мкг/г тканини	5,50 ± 0,60	27,50 ± 2,10*
Ступінь насичення MT металами, MT-Me/MT-SH	1,04 ± 0,09	0,51 ± 0,05*
Вміст відновленого глутатіону, мкмоль/г тканини	2,50 ± 0,51	4,60 ± 0,91*
Вміст окисленого глутатіону, мкмоль/г тканини	0,15 ± 0,05	1,17 ± 0,43*
Редокс-індекс глутатіону	0,92 ± 0,06	0,79 ± 0,07*
Cu,Zn-СОД активність, у.о./мг протеїну	0,31 ± 0,08	0,24 ± 0,12
Mn-СОД активність, у.о./мг протеїну	1,52 ± 0,49	0,40 ± 0,11*
Каталазна активність, мкмоль/хв-мг протеїну	14,20 ± 5,80	30,20 ± 8,50*
Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль/г тканини	13,00 ± 1,60	25,60 ± 4,30*
Утворення оксидних радикалів, ум.од. флуоресценції/г тканини	0,066 ± 0,021	0,42 ± 0,082*
Глутатіонтрансферазна активність, нмоль/хв-мг протеїну	102,20 ± 27,00	25,50 ± 7,30*

Примітка: \* відмінності порівняно з контрольною групою вірогідні,  $P < 0,05$

вмісту міді у тканині. Індекс оксидативного стресу у хворих на ВКЗ, який дорівнює 0,61 порівняно з контролем, підтверджує загальне пригнічення системи антиоксидантного захисту у хворих.

Відомо, що тканина ЩЗ характеризується особливим метаболізмом, оскільки тиреоцити навіть у нормі, у відповідь на дію тиреотропного гормону, продукують пероксид гідрогену, необхідний для окислення та органіфікації йодиду [23, 24]. Висока активність каталази, відзначена нами у хворих, може значною мірою впливати на функціонування цього механізму. У ЩЗ встановлюється порівняно високий базальний рівень пероксидного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту, між якими існує динамічна рівновага [25]. Згідно з одержаних нами результатів, у хворих на ВКЗ посилюються прооксидантні процеси. Найбільш істотні міжгрупові відмінності визначених показників пов'язані зі збільшенням рівня GSSG та оксидних радикалів. Це свідчить про перевищення адаптивних можливостей системи антиоксидантного захисту та розвиток оксидативного стресу у хворих на ВКЗ, не зважаючи на підвищений вміст тіолів, MT-SH та глутатіону, який виконує провідну функцію у антиоксидантному захисті ЩЗ [25].

Як відомо, депонування металів у метаболічно активних тканинах забезпечують

MT, низькомолекулярні внутрішньоклітинні, високоафінні до іонів d-металів протеїни, у амінокислотному складі яких близько 30% становить цистеїн [5, 6, 17]. У печінці вони зв'язують переважно цинк та, меншою мірою, мідь [5]. Дані щодо властивостей та функцій MT щитоподібної залози поодинокі та стосуються, здебільшого, участі MT в канцерогенезі [26]. Згідно з одержаними результатами, ендемічний йододефіцитний ВКЗ супроводжується збільшенням вмісту MT та зв'язаної з ними міді. Проте їх металопонуюча здатність зростає менше, ніж загальний вміст, у зв'язку з чим зменшується співвідношення вмісту MT-Me/MT-SH, тобто зростає частинка апотіонеїну. Грунтуючись на даних літератури [5, 6], можна припустити, що MT, як стресорні протеїни при тиреоїдній патології, беруть участь не лише в депонуванні та детоксикації важких металів у тканині, але й у знешкодженні активних форм кисню за участю вільних тіолових груп. Це підтверджується результатами множинного регресійного аналізу, оскільки детермінантами змін вмісту MT у тканині ЩЗ є вміст міді та рівень утворення оксирадикалів (OP):  $MT = 0,37 + 2,44 \cdot Cu(MT) - 1,17 \cdot Zn(MT) + 7,51 \cdot OP$ ;  $R^2 = 0,77$ ;  $P < 0,001$ .

Мідь – есенціальний елемент для людини та тварин, однак перевищення її

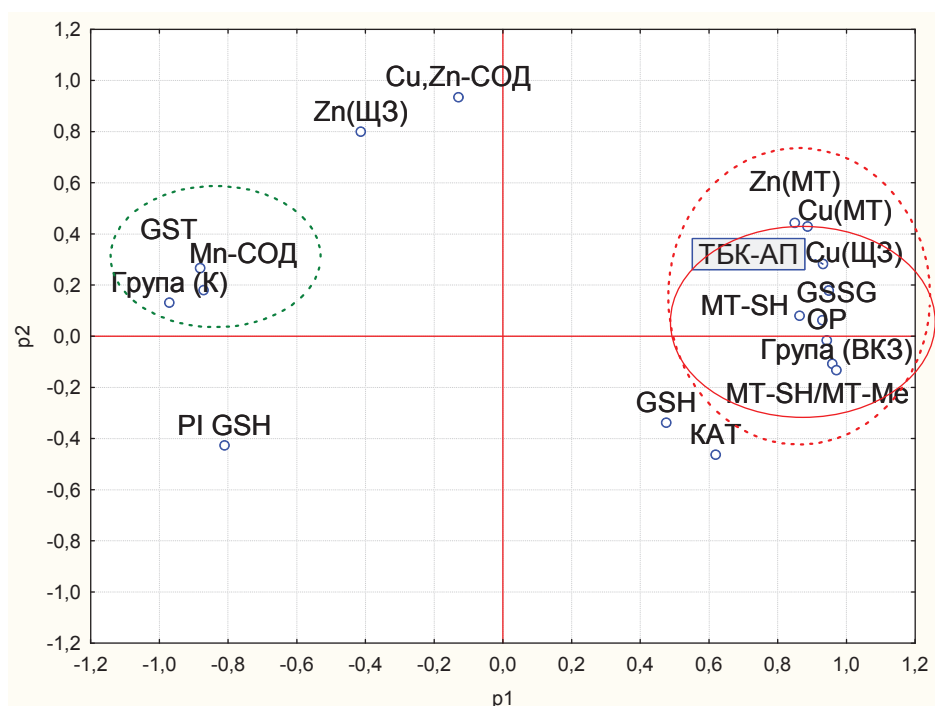


Рис. 2. Інтегральний аналіз біохімічних показників щитоподібної залози людини (метод головних компонент)

фізіологічного вмісту в організмі зумовлює значні деструктивні зміни [3]. Токсичність міді насамперед пов'язують з її участю в ініціації процесів утворення активних форм кисню в реакціях Фентона, а також з окисленням тіолових груп протеїнів (з утворенням дисульфідних зшивок), що веде до втрати їхньої активності [27]. У хворих на ВКЗ у щитоподібній залозі вміст міді незв'язаної із МТ (тобто потенційно токсичної форми), не зважаючи на збільшення рівня міді у МТ, зростає приблизно удвічі. Очевидно, це сприяє прооксидантним змінам, що проявляється як посилення утворення оксидних радикалів, збільшення рівня ТБК-АП та GSSG. Окрім того, як ознаку токсичності ендогенної міді можна розцінити дисбаланс системи СОД/каталаза, оскільки відомо, що підвищення концентрації міді спричинює активацію експресії каталази на тлі відсутності змін транскрипції СОД [28].

Аналіз рівня міді у плазмі крові та сечі хворих на ВКЗ показав її підвищений вміст, однак діапазон відмінностей від контролю був значно менший порівняно зі змінами у досліджуваній тканині ЩЗ і коливався від 15 до 70% [1, 4]. Очевидно, високий рівень міді в оточуючому середовищі, властивий регіону дослідження [8], сприяє патологічним змінам у щитоподібній залозі через посилену біоаккумуляцію металу у тканині. Наведені міркування узгоджуються із результатами щодо властивості міді ініціювати ендокринні розлади [3].

Як встановлено, надлишок міді у тканині ЩЗ супроводжується зменшенням накопичення цинку у тканині хворих на ВКЗ, що ймовірно призводить до пригнічення залежної від цинку протеїнсинтезуючої функції і може становити суттєву складову патогенезу. Конкуренція між цинком та міддю у плазмі крові, травному тракті та культурі клітин людини добре відома [29].

Таким чином, функціональна здатність МТ щодо есенціальних металів та системи антиоксидантного захисту ЩЗ людини адекватно відображають змішаний генез тиреоїдної патології в йододефіцитному

регіоні з підвищеним рівнем міді у доквіллі. У пацієнтів з тиреоїдною патологією у тканині щитоподібної залози розвивається оксидативний стрес, збільшується вміст МТ та їхня потенційна антиоксидантна здатність, пов'язана із тіоловими групами незадіяними у металотіолатні взаємодії, на тлі підвищеного вмісту незв'язаної з МТ міді.

*Робота виконана за підтримки Західно-українського біомедичного центру.*

### **МЕТАЛЛОДЕПОНИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЛЮДЕЙ, БОЛЬНЫХ ЙОДОДЕФИЦИТНЫМ УЗЛОВЫМ КОЛЛОИДНЫМ ЗОБОМ**

*Г. И. Фальфушинская<sup>1</sup>, Л. Л. Гнатишина<sup>1</sup>,  
Д. В. Осадчук<sup>2</sup>, В. А. Шидловский<sup>2</sup>,  
О. Б. Столяр<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Тернопольский национальный педагогический университет имени Владимира Гнатюка, Украина;

<sup>2</sup>Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина;  
e-mail: halynka.f@gmail.com

Исследовано содержание меди и цинка в ткани щитовидной железы (ЩЖ) и ее металлодепонирующих протеинах — металлотионеинах (МТ), а также состояние системы антиоксидантной защиты в железе у больных эндемическим йододефицитным узловым коллоидным зобом и лиц, в анамнезе которых не отмечена тиреоидная патология. При тиреоидной патологии наблюдаются значительные прооксидантные изменения в ткани ЩЖ, несмотря на повышенное содержание МТ-SH и глутатиона (в 5 и 2,5 раза выше, чем в контроле соответственно), а также увеличенное содержание меди и низкое содержание цинка. МТ частично связывают избыток меди, однако ее содержание в несвязанном с МТ виде в два раза выше, чем в контроле.

**Ключевые слова:** йододефицитный узловый коллоидный зоб, медь, цинк, металлотионеины, антиоксидантная защита.

**METAL-BINDING FUNCTIONS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES IN HUMAN THYROID GLAND UNDER IODINE DEFICIENT NODULAR COLLOIDAL GOITER**

H. I. Falfushynska<sup>1</sup>, L. L. Gnatyshyna<sup>1</sup>,  
D. V. Osadchuk<sup>2</sup>, V. O. Shidlovski<sup>2</sup>,  
O. B. Stoliar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volodymyr Hnatiuk Ternopil National  
Pedagogical University, Ukraine;

<sup>2</sup>Horbachevski Ternopil State  
Medical University, Ukraine;  
e-mail: halynka.f@gmail.com

**S u m m a r y**

Copper and zinc levels in the tissue of thyroid gland (TG) and their metal-binding proteins metallothioneins (MT) as well as state of the antioxidant system in persons that had no thyroid disease and patients with endemic iodine deficiency nodular colloidal goiter has been investigated. In the patients with thyroid disease, oxidative damage was indicated despite elevated levels of MT-SH and glutathione, and elevated copper and decreased zinc concentration in TG tissue. MTs partly bound the excess of copper but its concentration in the unbound to MT form was two-fold compared to the control value.

**Key words:** iodine deficient nodular colloidal goiter, copper, zinc, metallothioneins, antioxidant defence.

1. Giray B., Arnaud J., Sayek I. et al. // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2010. – **24**. – P. 106–110.
2. Paschke R. // Langenbecks Arch. Sur. – 2011. In press.
3. Handy R. D. // Comp. Biochem. Physiol. – 2003. – **135A**, N 1. – P. 25–38.
4. Kazi T. G., Kandhro G. A., Afridi H. I. et al. // Biol. Trace Elem. Res. – 2010. – **134**. – P. 265–279.
5. Kagi J. H. R., Schaffer A. // Biochemistry. – 1988. – **27**. – P. 8509–8515.
6. Maret W. // J. Biol. Inorg. Chem. – 2011. – In press.
7. Козярін І. П., Корзун В. Н. // Мистецтво лікування. – 2009. – **4**. – С. 39–43.
8. Baylin S. B., Beaven M. A., Buja L. M., Keiser H. R. // Am. J. Med. – 1972. – **53**, N 6. – P. 723–733.
9. Falfushynska H. I., Gnatyshyna L. L., Stoliar O. B., Nam Y. K. // Comp. Biochem. Physiol. – 2011. – **154**, N 3. – P. 242–253.
10. Falfushynska H. I., Delahaut L., Stolyar O. B., et al. // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2009. – **57**, N 1. – P. 86–95.
11. Viarengo A., Ponzano E., Dondero F., Fabbri R. // Mar. Environ. Res. – 1997. – **44**. – P. 69–84.
12. Paris-Palacios S., Biagianti-Risbourg S., Fouley A., Vernet G. // Comp. Biochem. Physiol. – 2000. – **126C**, 2. – P. 113–122.
13. Nielson K. B., Winge D. R. // J. Biol. Chem. – 1985. – **260**. – P. 8698–8701.
14. Beauchamp C., Fridovich I. // Anal. Biochem. – 1971. – **44**. – P. 276–287.
15. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer, H. U. (Ed.) Meth. Enzym. Anal. Academic Press, London. – 1974. – P. 671–684.
16. Viarengo A., Burlando B., Cavaletto M. et al. // Am. J. Physiol. Regul. Physiol. – 1999. – **277**. – R1612–R1619.
17. Луцк В. І., Багнюкова Т. В., Луцк О. В. // Укр. біохім. журн. – 2004. – **76**, № 3. – С. 136–141.
18. Anderson M. E. // Meth. Enzymol. – 1985. – **113**. – P. 548–555.
19. Griffith O. W. // Anal. Biochem. – 1980. – **106**. – P. 207–212.
20. Habig W. H., Pabst M. J., Jakoby W. B. // J. Biol. Chem. – 1974. – **249**. – P. 7130–7139.
21. Деклараційний патент на корисну модель № 45298 (UA), МПК (2009): А61К 38/04; В63С 9/00; С12N 9/00; G01N 33/00. Спосіб інтегральної оцінки біологічної відповіді на стан водного середовища / О. Б. Столяр, Г. І. Фальфушинська, О. В. Міщук. Заявл. 13.02.2009; Опубл. 10.11.2009. Бюл. № 21.
22. Erdamar H., Cimen B., Gülcemal H. et al. // Clin. Biochem. – 2010. – **43**, N 7–8. – P. 650–654.
23. Resch U., Hesel G., Tatzber F., Sinzinger H. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2002. – **40**. – P. 1132–1134.
24. Надольник Л. И., Валентюкевич О. И. // Бюлл. експерим. биол. мед. – 2007. – **143**, № 10. – P. 410–412.
25. Krolicka A., Kobierzyski C., Pula B. et al. // Anticancer Res. – 2010. – **30**, N 12. – P. 4945–4949.
26. Uriu-Adams J. Y., Keen C. L. // Mol. Aspects Med. – 2005. – **26**. – P. 268–298.
27. Craig P. M., Wood C. M., McClelland G. B. // Am. J. Physiol. Regul. Physiol. – 2007. – **293**. – P. R1882–R1892.
28. Bremner I., Beattie J. H. // Proc. Nutr. Soc. – 1995. – **54**. – P. 489–499.

Отримано 26.07.2011