

ФУНКЦІОНУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ЗА ДІЇ КАДМІЮ

С. В. ХИЖНЯК¹, А. О. ПРОХОРОВА¹, В. А. ГРИЩЕНКО²,
Л. І. СТЕПАНОВА¹, Л. В. СОРОКІНА¹, В. А. ТОМЧУК²

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна;

²Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ;
e-mail: vmv@biocc.univ.ua

Досліджено пероксидне окислення ліпідів (ПОЛ) та функціонування антиоксидантної системи крові, клітин печінки та слизової оболонки тонкої кишки щурів в умовах надходження кадмію та за використання ліпосомної форми біологічно активної добавки (БАД FLP-MD). Показано, що введення тваринам кадмій хлориду (1,0 мг Cd/кг, 14 діб) призводить до активації у клітинах окисних процесів та зниження активності антиоксидантних ензимів, у тому числі і мітохондріальних. Виявлене пригнічення активності печінкової супероксиддисмутази значною мірою обумовлено впливом на функціонування мітохондріальної *Ci*, *Zn*-СОД. Відмічено вплив кадмію, за разового та тривалого його надходження, на систему кон'югації та зниження рівня вільного глутатіону у тканинах. Встановлено, що БАД FLP-MD нормалізує окисні процеси ймовірно внаслідок стабілізації клітинних компонентів.

Ключові слова: кадмій, печінка, антиоксидантна система, ізоформи супероксиддисмутази, БАД FLP-MD.

Забруднення навколишнього середовища важкими металами, в тому числі такими високотоксичними як кадмій і свинець, є результатом як природних процесів, так і діяльності людини [1]. Здатність важких металів накопичуватись в організмі людини та їхня стійкість до процесів детоксикації створюють безпосередній ризик здоров'ю. Дія еко-токсиканта на організм має свої особливості залежно від інтенсивності впливу та від умов надходження до організму, навіть у відносно низьких концентраціях.

Одним з основних механізмів, за допомогою яких більшість важких металів реалізують свою токсичну дію, є активація вільно-радикального окислення, що супроводжується пошкодженням макромолекул та надмолекулярних комплексів, зокрема біологічних мембран [2]. Кадмій, на відміну від інших важких металів, безпосередньо не генерує в клітинах вільні радикали. Проте, численні дані свідчать про генерацію у клітинах супероксидних, гідроксильних та NO-радикалів внаслідок його непрямої дії [3, 4]. Кадмій здатен виступати як індуктор окисного стресу в низці систем *in vitro* та *in vivo* [5].

В умовах впливу кадмію важливим є з'ясування участі у протекторних механізмах організму антиоксидантної системи (АОС) та залучення ендогенних речовин, у тому числі ліпосомної форми біологічно активної добавки

(БАД FLP-MD). Мембранотропні властивості БАД FLP-MD продемонстровано на модельних мембранних системах [6], а також під час комплексного лікування ентеропатологій, яке потребує відновлення структурно-функціонального стану патологічно змінених клітинних структур [7], що і обумовлює дослідження її антиоксидантних властивостей.

Мета роботи — дослідження функціонування антиоксидантної системи у тканинах і крові щурів в умовах разового чи тривалого надходження кадмію та за використання БАД FLP-MD.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на лабораторних щурах-самцях відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях. Тварин з масою тіла 180–200 г поділяли на групи, кожна з яких мала свій контроль: у 1-й — одноразово перорально вводили кадмій хлорид (1 мг Cd на 1 кг маси тіла, що відповідає 1/50 ЛД₅₀); у 2-й — перорально вводили протягом 14 діб кадмій хлорид (щоденно 1,0 мг Cd/кг); у 3-й — 5 діб перорально щоденно вводили БАД FLP-MD (14,0 мг/кг), а потім ще і кадмій хлорид 1,0 мг/кг (протягом 14 діб); у 4-й — тваринам вводили БАД FLP-MD (14,0 мг/кг) щоденно 19 діб. Після закінчення експерименту щурів декапітували під ефірним наркозом.

БАД FLP-MD окрім фосфоліпідів, що за своїм жирнокислотним складом відповідають фосфоліпідам тканин ссавців, містить природні моно- і поліненасичені жирні кислоти, а також вітаміни [8].

Відомо, що основними органами-мішенями у разі інтоксикації кадмієм є шлунково-кишковий тракт, печінка та нирки [2]. Сироватку крові отримували загальновідомими методами. Препарати гомогенної фракції клітин слизової оболонки тонкої кишки (СОТК) та печінки, а також мітохондрій (МТ) отримували методом диференційного центрифугування [9].

Вміст ТБК-активних продуктів визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою [10]. Активність супероксиддисмутази (СОД; 1.15.1.1) вимірювали згідно з [11], а каталази (КТ; 1.11.1.6) згідно з [12]. Розподіл протеїнів за молекулярною масою проводили у 10%-у ПААГ методом електрофорезу, а потім у гелі досліджували супероксиддисмутазну активність [13]. За цих умов зони гелю, що містять СОД, характеризують як ахроматичні. Вміст відновленого глутатіону (GSH) визначали згідно з [14], а активність глутатіонпероксидази (ГП; 1.11.1.9) та глутатіон-S-трансферази (ГТ; 2.5.1.18) як описано в роботі [15]. Вміст протеїну в одержаних препаратах визначали методом Лоурі. Експериментальні дані обробляли статистичними методами з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

В експериментах на щурах активацію пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали по накопиченню ТБК-активних продуктів. Разове введення кадмії хлориду (1 мг Cd/kg) не приводить до накопичення ТБК-актив-

них продуктів у препаратах СОТК, печінки та крові (група 1). Однак щоденне (протягом 14 діб) пероральне введення кадмії хлориду (група 2) спричинює зростання вмісту ТБК-активних продуктів у клітинах печінки на 48%, СОТК на 39% та сироватці крові на 36% (табл. 1). Використання БАД FLP-MD в умовах введення кадмії хлориду (група 3) не впливає на вміст в цих препаратах ТБК-активних продуктів порівняно з контролем (табл. 1). Причому їхній вміст вірогідно змінюється відносно показників, одержаних лише за дії кадмію (відносно групи 2). Окреме введення тваринам БАД FLP-MD (група 4) не впливає на вміст ТБК-активних продуктів у препаратах СОТК, печінки та крові (табл. 1), як і на інші показники (тому ці дані у подальшому не наведено).

Перебіг окисних процесів у клітинах знаходиться під контролем АОС. Ця система є багатокомпонентною, до її складу входять як ензиматичні комплекси, так і ендogenous антиоксиданти [16]. За разового введення кадмії хлориду (група 1) активність СОД та каталази у препаратах СОТК, печінки та крові не змінюється. Однак щоденне введення протягом 14 діб (група 2) знижує активність СОД у клітинах печінки та СОТК у середньому на 49 та 36% відповідно (табл. 2). Таке пригнічення можна пояснити як ушкодженням молекули ензиму, так і підвищенням вмісту гідроген пероксиду, як його інгібітора, внаслідок активації окисних процесів [16]. В умовах 14-добового введення кадмії хлориду активність КТ не змінюється, однак знижується активність ГП, яка є однією з універсальних систем розкладу і знешкодження пероксидів, клітин СОТК, печінки та сироватки крові в середньому на 31, 15 та 37% відповідно (табл. 3).

Використання БАД FLP-MD в умовах введення кадмії хлориду (група 3) не приво-

Таблиця 1. Вміст ТБК-активних продуктів у клітинах слизової оболонки тонкої кишки (СОТК), печінки та сироватці крові за дії кадмію ($M \pm m$, $n = 7-8$)

Групи тварин	Сироватка крові, від. од.	Печінка, мкмоль/мг протеїну	СОТК, мкмоль/мг протеїну
Контроль	1,00 ± 0,10	0,95 ± 0,07	0,45 ± 0,02
1	1,13 ± 0,12	0,90 ± 0,06	0,48 ± 0,04
Контроль	1,00 ± 0,09	0,71 ± 0,06	0,44 ± 0,03
2	1,36 ± 0,10*	1,05 ± 0,09*	0,61 ± 0,05*
3	0,92 ± 0,05**	0,66 ± 0,04**	0,42 ± 0,03**
4	1,02 ± 0,08	0,66 ± 0,06	0,45 ± 0,05

Тут і в табл. 2 * $P \leq 0,05$ – відносно відповідних контрольних значень; ** $P \leq 0,05$ – відносно дії кадмію (група 2)

Таблиця 2. Активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) клітин печінки, слизової оболонки тонкої кишки (СОТК) та сироватки крові за дії кадмію ($M \pm m$, $n = 7-8$)

Групи тварин	Сироватка крові		Печінка		СОТК	
	СОД, ум.од.	КТ, мкмоль/хвл	СОД, ум.од.	КТ, мкмоль/хв на 1 мг протеїну	СОД, ум.од.	КТ, мкмоль/хв на 1 мг протеїну
Контроль	1,43 ± 0,06	11,0 ± 0,9	2,02 ± 0,20	0,13 ± 0,02	1,85 ± 0,17	0,045 ± 0,004
1	1,35 ± 0,09	10,8 ± 0,8	2,22 ± 0,19	0,15 ± 0,02	1,98 ± 0,15	0,048 ± 0,005
Контроль	1,77 ± 0,16	12,8 ± 0,9	2,82 ± 0,25	0,15 ± 0,01	2,00 ± 0,20	0,044 ± 0,003
2	1,72 ± 0,17	8,0 ± 0,7*	1,37 ± 0,15*	0,16 ± 0,02	1,28 ± 0,12*	0,043 ± 0,002
3	1,85 ± 0,18	14,1 ± 0,9**	2,66 ± 0,18**	0,18 ± 0,02	2,35 ± 0,10**	0,046 ± 0,005

дить до змін активності каталази, СОД та ГП у препаратах сироватки крові, печінки та СОТК відносно контрольних значень, а відносно показників групи 2, ці зміни мають вірогідний характер (табл. 2, 3).

Слід враховувати наявність у клітині ізоформ СОД, які відрізняються особливостями структурної організації, присутністю іонів металу, що входять до складу активного центру, та їхньою локалізацією. У цитозолі та міжмембранному просторі мітохондрій локалізована Cu, Zn-СОД, яка інгібується ціанідами, а у матриці мітохондрій – Mn-СОД [17]. Відмічено чутливість активності Cu, Zn-СОД, Mn-СОД печінки та нирок після хронічного надходження кадмію [18].

Активність окремих ізоформ СОД гепатоцитів оцінювали за величиною площі ахроматичної зони після електрофоретичного розподілу молекулярних форм СОД для препаратів печінки та мітохондрій гепатоцитів у контролі та за дії кадмії хлориду (рисунок). Вона може представляти димерну та мономерну форми Cu, Zn-вмісної СОД у діапазоні молекулярних мас 28–32 і 58–64 кДа відповідно, а також тетрамерну форму Mn-вмісної СОД у діапазоні молекулярних мас 73–82 кДа згідно з [19]. Виявлена активність у діапазоні молекулярних мас 22–25 кДа може відповідати окремим субодиницям Mn-СОД. У препаратах печінки в умовах введення кадмію зміни площі ахроматичних зон на ділянках гелю, які представляють різні молекулярні форми СОД, вірогідно не відрізняються, відносно відповідних зон у контролі (рис.). Водночас для препаратів мітохондрій гепатоцитів активність на ділянках гелю в діапазоні молекулярних мас 58–64 кДа, що характеризує димерну форму мітохондріальної Cu, Zn-СОД, вірогідно зни-

жується на 39% ($P \leq 0,05$) відносно відповідної зони в контролі. Зниження активності Cu, Zn-СОД гепатоцитів щурів, яким вводили кадмії згідно з [20], обумовлено не заміщенням атому Zn атомом Cd у структурі активного сайту ензиму, а здатністю кадмію топографічно впливати на структуру протеїнової молекули Cu, Zn-СОД, зокрема її алостеричних регуляторних центрів, критичних для прояву каталітичної активності [18].

Відомо також, що кадмії може інгібувати активність мітохондріальної Mn-СОД, імовірно завдяки заміщенню Mn (II) іонами кадмію, причому цей механізм має місце у разі зростання вмісту кадмію у клітині [18]. Активність Mn-СОД у гепатоцитах змінюється не вірогідно (на 10–14%) відносно контрольних значень (рис., А, Б). Імовірно в умовах проведення дослідів 14-добове введення щурам кадмії хлориду в дозі 1,0 мг/кг, не зумовлює інгібуючого ефекту на активність Mn-СОД.

Таким чином, виявлені зміни в активності різних молекулярних форм СОД за дії кадмію можуть бути обумовлені структурними модифікаціями протеїнових молекул ензиму, переважно мітохондріальної Cu, Zn-СОД. Застосування БАД FLP-MD в умовах надходження до організму кадмії хлориду сприяє нормалізації функціональної активності СОД гепатоцитів.

Результати дослідження глутатіонзалежної АОС (активності ГП і ГТ та вмісту GSH) представлено в табл. 3. За умов разового введення кадмії хлориду (група 1) найбільші зміни в активності ензимів спостерігаються у сироватці крові (активність ГТ знижується на 19%). Вміст GSH за цих умов знижується у клітинах печінки, СОТК та сироватці крові на 15, 12 та 20% відповідно (табл. 3). Глутатіон –

Таблиця 3. Вміст відновленого глутатіону та активність глутатіонзалежних ензимів у клітинах печінки, слизової оболонки тонкої кишки (СОТК) та сироватці крові за дії кадмію ($M \pm m$, $n = 6-7$)

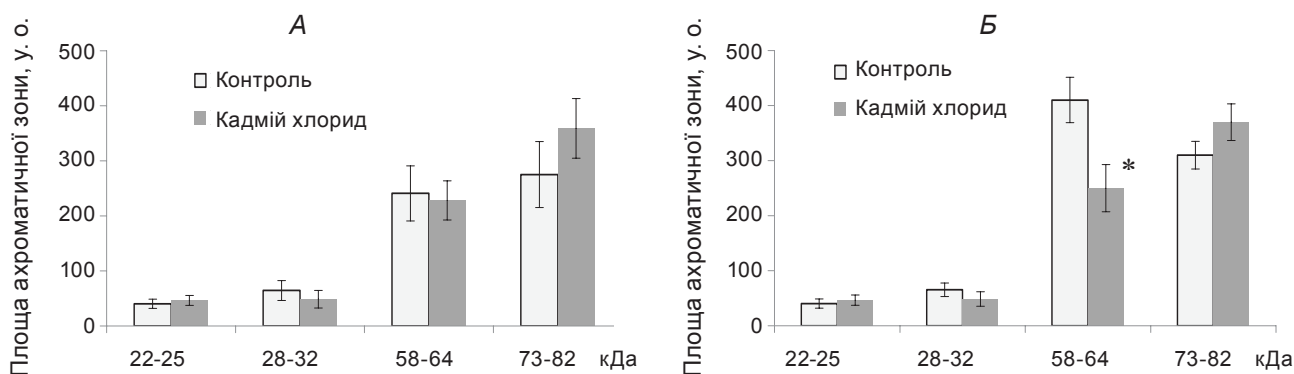
Групи тварин	ГТ, ммоль/хв на 1 мг протеїну	ГП, мкмоль/хв на 1 мг протеїну	GSH, мкмоль на 1 мг протеїну
<i>Печінка</i>			
Контроль	0,421 ± 0,022	0,360 ± 0,026	0,799 ± 0,055
1	0,411 ± 0,030	0,344 ± 0,035	0,677 ± 0,042*
Контроль	0,481 ± 0,022	0,359 ± 0,025	0,793 ± 0,035
2	0,411 ± 0,031*	0,304 ± 0,025*	0,587 ± 0,042*
3	0,485 ± 0,030**	0,326 ± 0,028	0,573 ± 0,046*
Контроль (МТ)	0,132 ± 0,012	0,150 ± 0,013	н. в.
2 (МТ)	0,115 ± 0,010*	0,060 ± 0,009*	н. в.
3 (МТ)	0,145 ± 0,011**	0,068 ± 0,008*	н. в.
<i>СОТК</i>			
Контроль	0,061 ± 0,005	0,121 ± 0,012	0,511 ± 0,031
1	0,052 ± 0,004	0,111 ± 0,011	0,450 ± 0,021*
Контроль	0,060 ± 0,004	0,131 ± 0,015	0,517 ± 0,050
2	0,041 ± 0,008*	0,091 ± 0,012*	0,457 ± 0,038*
3	0,048 ± 0,006*	0,115 ± 0,018**	0,500 ± 0,035
Контроль (МТ)	0,052 ± 0,007	0,045 ± 0,004	н. в.
2 (МТ)	0,024 ± 0,002*	0,025 ± 0,002*	н. в.
3 (МТ)	0,025 ± 0,002*	0,043 ± 0,005**	н. в.
<i>Сироватка крові[#]</i>			
Контроль	69,0 ± 5,5	0,270 ± 0,028	0,359 ± 0,031
1	56,2 ± 4,8*	0,239 ± 0,019	0,288 ± 0,024*
Контроль	66,0 ± 4,5	0,269 ± 0,018	0,369 ± 0,021
2	26,2 ± 2,8*	0,169 ± 0,017*	0,268 ± 0,021*
3	37,5 ± 2,3*	0,218 ± 0,019**	0,280 ± 0,020*

МТ – мітохондрії; ГТ – глутатіон-S-трансфераза, ГП – глутатіонпероксидаза, GSH – відновлений глутатіон, н. в. – не визначали. [#] – ГТ, ммоль/хв · л; ГП – ммоль/хв · л; GSH – ммоль/л. * $P \leq 0,05$ – відносно відповідних контрольних значень; ** $P \leq 0,05$ – відносно дії кадмію (група 2)

це сульфгідрильна сполука, яка знаходиться у клітині у відносно високій концентрації та включається в захисні реакції буквально в усіх клітинних органелах, у тому числі в реакції кон'югації за участі ГТ [16]. З іншого боку, в індукції кадмієм процесів окислення провідна роль належить інактивації SH-груп протеїнів та пептидів, у тому числі глутатіону [21].

В умовах 14-добового введення кадмію хлориду (група 2) у клітинах печінки, СОТК та сироватці крові вміст GSH знижується в середньому на 26, 12 та 27%, водночас знижується активність ГТ в середньому на 15, 32 та 60% відповідно (табл. 3).

Показано, що ПОЛ, яке індукується дією солей кадмію, інтенсивніше відбувається у мітохондріях, зумовлюючи порушення їхньої функції [5]. Дослідження активності ГТ і ГП препаратів МТ клітин печінки та СОТК, за умов надходження кадмію (група 2), свідчить, що активність ГП знижується на 60 та 45%, а ГТ на 13 та 54% відповідно (табл. 3). Використання БАД FLP-MD в умовах введення кадмію (група 3) приводить до стабілізації активності ГП для препаратів СОТК та печінки, за винятком препаратів МТ гепатоцитів (відносно відповідного контролю, табл. 3). За цих умов (група 3) активність ГТ та вміст GSH у



Результати електрофоретичного аналізу молекулярних форм СОД у препаратах гомогенату (А) та мітохондрій (Б) печінки щурів у контролі та за дії кадмію. На осі абсцис — молекулярна маса (кДа), на осі ординат — площа ахроматичної зони (у. о.). * $P \leq 0,05$ — відносно контрольних значень

сироватці крові, а також активність ГТ СОТК та вміст GSH у печінці знижені відносно контрольних значень (табл. 3).

Відомо, що в організмі щурів кадмій швидко всмоктується слизовою оболонкою кишки [22] з подальшим надходженням у кров і накопиченням у клітинах печінки, нирок та інших органів [23]. Вже через дві години після введення щурам кадмію у дозі 0,5 або 1,0 мг/кг його рівень становить 0,226 і 0,891 мкг/г тканини печінки відповідно (0,013 мкг/г тканини в контролі) [24].

В даній роботі показано, що внаслідок надходження кадмію до організму щурів змінюється функціонування системи кон'югації: знижується вміст GSH, імовірно за рахунок окислення SH-груп пептиду, та активність ГТ як у клітинах СОТК та печінки, так і в сироватці крові. Зміни спостерігаються як при одноразовому, так і тривалому (14 діб) надходженні до організму щурів кадмію у дозі, що відповідає 1/50 ЛД₅₀. Це є підтвердженням даних стосовно дії важких металів на систему кон'югації та підтримку фізіологічного рівня GSH у тканинах [1].

Тривале (14 діб) надходження до організму щурів кадмію призводить до активації окисних процесів у клітинах, що проявляється у зростанні накопичення продуктів ПОЛ (ТБК-активних продуктів). У свою чергу, знижується активність ензимів АОС, які беруть участь в знешкодженні реакційноздатних продуктів окислення. Крім того, слід зазначити вплив кадмію на функціонування мітохондріальних ензимів АОС (СОД, ГТ та ГП). Передбачається, що зниження активності СОД гепатоцитів обумовлено кадмій-індукованими структурними модифікаціями мітохондріальної Cu, Zn-СОД.

Враховуючи склад БАД FLP-MD [8], антиоксидантний ефект цього препарату за дії кадмію ймовірно зумовлений стабілізацією клітинних структур та захистом від пероксидного окислення фосфоліпідів клітинних мембран, що запобігає активації вільнорадикальних процесів у клітинах. Антиоксидантний ефект БАД FLP-MD підтверджено і в досліджах за дії на організм щурів іонізуючої радіації [25]. Однак використання БАД FLP-MD не впливає на функціонування системи кон'югації, зміни якої спостерігаються за дії кадмію. Це необхідно враховувати в комплексному захисті організму від токсичного впливу кадмію.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ КАДМИЯ

С. В. Хижняк¹, А. А. Прохорова¹,
В. А. Грищенко², Л. И. Степанова¹,
Л. В. Сорокина¹, В. А. Томчук²

¹Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина;
²Национальный университет биоресурсов и природоиспользования Украины, Киев;
e-mail: vmv@biocc.univ.ua

Изучено пероксидное окисление липидов (ПОЛ) и функционирование антиоксидантной системы крови, печени и слизистой оболочки тонкого кишечника крыс при введении кадмия и использовании липосомной формы биологически активной добавки (БАД FLP-MD). Установлено, что введение животным хлорида кадмия (1,0 мг Cd/кг, 14 суток) активизирует окислительные процессы в клетках и приводит к снижению активности антиоксидантных энзимов, в том числе митохондриальных. Вы-

явленное угнетение активности печеночной супероксиддисмутазы в значительной степени обусловлено действием на функционирование митохондриальной Cu, Zn-SOD. Отмечено действие кадмия на систему конъюгации и снижение уровня свободного глутатиона в тканях при его разовом и длительном поступлении. Применение БАД FLP-MD приводит к нормализации окислительных процессов, возможно, вследствие стабилизации клеточных компонент.

Ключевые слова: кадмий, печень, антиоксидантная система, изоформы супероксиддисмутазы, БАД FLP-MD.

RATS ANTIOXIDANT SYSTEM FUNCTIONING UNDER CADMIUM ACTION

S. V. Khyzhnyak¹, A. O. Prokhorova¹,
V. A. Grischenko², L. I. Stepanova¹,
L. V. Sorokina¹, V. A. Tomchuk²

¹Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine;

²National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: vmv@biocc.univ.ua

Summary

Lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system functioning in the blood, liver and small intestine mucosal cells of rats under cadmium chloride intake and administration of the liposomal form of the biologically active supplement (BAS FLP-MD) have been studied. It is shown that cadmium chloride administration (1 mg/kg, 14 days) leads to the activation of the oxidative processes in the cells and decrease of the antioxidant enzyme activities including mitochondrial enzymes. The revealed inhibition of the hepatic superoxide dismutase (SOD) activity considerably determined by the effect on mitochondrial Cu, Zn-SOD. The effect of one-shot and long-term cadmium intake on the conjugation system and decrease of the tissue glutathione level were shown. BAS FLP-MD intake normalizes the oxidative processes possibly due to stabilization of the cellular components.

Key words: cadmium, liver, antioxidant system, SOD isoforms, BAS FLP-MD.

1. Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П. / Тяжелые металлы во внешней среде. — Минск: Наука и техника, 1994. — 206 с.
2. Трахтенберг И. М., Шафран Л. М. Тиоловые яды / Общая токсикология / Под ред. Б. А. Курдьянского, В. А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — С. 111–175.
3. Galan C., Garcia B. L., Troyano A., Vilaboa N. E. et al. // Eur. J. Cell. Biol. — 2001. — **80**. — P. 312–320.
4. Flora S., Mittal M., Mehta A. // Indian. J. Med. Res. — 2008. — **128**. — P. 501–523.
5. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. // Curr. Top. Med. Chem. — 2001. — **1**. — P. 529–539.
6. Мельничук Д. О., Войціцький В. М., Хижняк С. В. та ін. // Вісн. Харків. націон. університету. Серія біологія. — 2008. — **37**, Вип. № 2. — С. 170–176.
7. Мельничук Д. О., Хижняк С. В., Грищенко В. А. та ін. // Укр. біохім. журн. — 2009. — **81**, № 1. — С. 82–87.
8. Пат. 78306 — Україна, 61К 35/20. — № 20041108957. Ветеринарна біологічно активна добавка та спосіб репаративної терапії при диспепсії новонароджених телят / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко. А. Опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3.
9. Практикум по биохимии / Под ред. С. Е. Северина, Г. А. Соловьевой. — М.: Изво МГУ, 1989. — С. 509.
10. Орехович В. Н. / Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — 268 с.
11. Nishikimi M., Roa N. A., Yogi K. J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1972. — **46**. — P. 849–854.
12. Королюк М. А., Иванова Л. И., Монтарева В. Е. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
13. Beauchamp C., Fridovich I. // Anal. Biochem. — 1971. — **44**. — P. 276–287.
14. Ellman G. L. // Arch. Biochem. Biophys. — 1959. — **82**, N 1. — P. 70–77.
15. Власова С. Н., Шабунина Е. И., Переслегина А. И. // Лаб. Дело. — 1990. — № 8. — С. 19–21.
16. Барабой В. А. Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 462 с.
17. Fee J. A. Superoxide, superoxide dismutases and oxygen toxicity. — In: Metal ions in biology / Ed. T. G. Spiro. — N.Y.: Wiley, 1980. — **2**. — P. 209–237.
18. Casalino E., Calzaretto G., Sblano C. et al. // Toxicology. — 2002. — **179**, N 1–2. — P. 37–50.
19. Miller A. F. // Curr. Opin. Chem. Biol. — 2004. — **8**, N 1. — P. 162–168.
20. Jamall I. S., Smith J. C. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1985. — **80**, N 1. — P. 33–42.

21. Mateo M. C., Aragon P., Prieto M. P. // *Toxicol. in vitro.* – 1994. – **8**, N 4. – P. 597.
22. Зыков Г. А., Хижняк С. В., Вечеря О. А. и др. // Тезисы докл. Междун. научно-практ. конфер. «Тяжелые металлы и радионуклиды в окружающей среде» – Семипалатинск: СГУ имени Шакарима, 2000. – С. 356–357.
23. Богомазов М. Я., Гарибян Г. М. // Вопросы питания. – 1992. – **1**, № 6. – С. 51–52.
24. Wielgus-Serafimska E., Kaminski M., Nowaczyk-Dura G. // *Acta Biol. Cracov.* – 1991. – N 32. – P. 73–81.
25. Хижняк С. В., Грищенко В. А., Степанова Л. І. та ін. // *Фізика живого.* – 2008. – **16**, № 2. – С. 65–69.

Отримано 12.03.2010