

••• БІОХІМІЯ ••• BIOCHEMISTRY •••

УДК: 678.048:591.175

Антиоксидантна система у скелетних м'язах та крові щурів при гіперглікемії та дії цитрату цинку О.М.Слівінська, О.М.Сеньків, Р.Я.Іскра

*Інститут біології тварин НААН (Львів, Україна)
e-mail: rudasliva@ukr.net*

У статті наведені дані про вплив цитрату цинку на показники антиоксидантної системи у скелетних м'язах та крові щурів за експериментального цукрового діабету (ЕЦД). За умов ЕЦД було виявлено зниження активності ферментів антиоксидантного захисту та зростання вмісту гідропероксидів ліпідів у скелетних м'язах і крові, а також збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у скелетних м'язах щурів відносно тварин контрольної групи. За умов додавання до раціону щурів із ЕЦД цитрату цинку в дозі 20 і 50 мг Zn/кг маси тіла спостерігалось зростання активності досліджуваних ферментів і зниження вмісту гідропероксидів ліпідів у скелетних м'язах і крові та підвищення рівня відновленого глутатіону в еритроцитах, що може свідчити про активацію антиоксидантних процесів за дії цитрату цинку та нормалізацію фізіологічно-біохімічного стану організму щурів.

Ключові слова: щури, цитрат цинку, гіперглікемія, антиоксидантна система.

Антиоксидантная система в скелетных мышцах и крови крыс при гипергликемии и действии цитрата цинка О.М.Сливинская, О.М.Сеньків, Р.Я.Іскра

В статье приведены данные о влиянии цитрата цинка на показатели антиоксидантной системы в скелетных мышцах и крови крыс при экспериментальном сахарном диабете (ЭСД). В условиях ЭСД было обнаружено снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и рост содержания гидропероксидов липидов в скелетных мышцах и крови крыс, а также повышение содержания ТБК-активных продуктов в скелетных мышцах крыс в сравнении с животными контрольной группы. При добавлении в рацион крыс с ЭСД цитрата цинка в дозе 20 и 50 мг Zn/кг массы тела наблюдался рост активности исследуемых ферментов и снижение содержания гидропероксидов липидов в скелетных мышцах и крови, а также повышение уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах, что может свидетельствовать об активации антиоксидантных процессов при воздействии цитрата цинка и нормализации физиологического-биохимического состояния организма крыс.

Ключевые слова: крысы, цитрат цинка, гипергликемия, антиоксидантная система.

Antioxidant system in rats' skeletal muscles and blood at hyperglycemia and the influence of zinc citrate O.M.Slivinska, O.M.Senkiv, R.Ya.Iskra

Data about the influence of zinc citrate on indices of the antioxidant system in rats' skeletal muscles and blood at experimental diabetes mellitus (EDM) are presented in the article. The decreased activity of antioxidant defense system enzymes and increased lipid hydroperoxides content in rats' skeletal muscles and blood and MDA content in rats' skeletal muscles at EDM were established, compared to the rats of the control group. At zinc citrate addition in doses of 20 and 50 mg Zn/kg of body weight to the diet of rats with experimentally induced diabetes we observed increased activity of investigated enzymes and decreased lipid hydroperoxides content in skeletal muscles and blood, and increase of reduced glutathione content in erythrocytes, which may indicate the activation of antioxidant processes and normalization of the physiological and biochemical state of rats' organism under the action of zinc citrate.

Key words: rats, zinc citrate, hyperglycemia, antioxidant system.

Вступ

Цинк відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози, сприяє її утилізації м'язовими і жировими клітинами (Isbir et al., 1994). Цей мікроелемент, на відміну від Феруму і Купруму, не має оксидантних властивостей, що покращує його надходження та засвоєння клітинами (Prasad, 2009). Цинк є структурним компонентом ключових антиоксидантних ензимів, таких як супероксиддисмутаза, тому дефіцит елемента знижує їх синтез, що призводить до збільшення оксидативного стресу (Kelly, 1998). Встановлено що Цинк відіграє важливу роль при синтезі, накопиченні і вивільненні інсуліну в Langerhans-клітинах підшлункової залози. Він залучений у регуляцію механізму передачі сигналу через рецептори інсуліну, а також ініціює синтез інсулінових рецепторів (Tang, Shay, 2001). Зважаючи на прогнозований ріст захворюваності на цукровий діабет та високу розповсюдженість і смертність від серцево-судинної патології, цікавим є факт, що дефіцит Цинку розглядається як потенційний фактор ризику розвитку цих станів (Chasapis et al., 2012; Little et al., 2010). Тому метою наших досліджень було з'ясувати вплив різних доз Цинку на показники прооксидантно-антиоксидантної системи в скелетних м'язах і крові щурів з експериментально індукованим діабетом.

Об'єкт та методи дослідження

Дослідження проведені на 28 білих лабораторних щурах, які перебували в умовах віварію Інституту біології тварин НААН, масою тіла від 150 до 170 г, та були розділені на чотири групи: I група – контрольна, II, III і IV – дослідні. У тварин усіх дослідних груп на тлі 24-годинного голодування був викликаний експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину ("Sigma", США) з розрахунку 45 мг/кг маси тіла. Гіперглікемію виявляли шляхом вимірювання глюкози крові, зібраної з хвостової вени, за допомогою портативного глюкометра ("Gamma-M"). Тваринам III і IV груп протягом місяця до основного раціону додавали розчин цитрату цинку в дозах 20 і 50 мг Zn/кг маси тіла.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

На 30 добу тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом. Матеріалом для дослідження були гомогенати скелетних м'язів і кров щурів. У плазмі крові визначали рівень глюкози глюкозооксидазним методом, за допомогою стандартного набору, виготовленого фірмою "LACHEMA" (Чехія), вміст гідропероксидів – за методом, принцип якого полягає в осадженні протеїну трихлороцтовою кислотою з наступним внесенням у середовище тіоціанату амонію (Миرونчик, 1982), концентрацію ТБК-активних продуктів – за допомогою кольорової реакції малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою (Коробейникова, 1989). Активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.1.15.1.) визначали за методом, принцип якого полягає у відновленні нітротетразолію супероксидними радикалами (Дубинина и др., 1983). Активність глутатіонпероксидази (ГП, КФ 1.11.1.9) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону (Моин, 1986). Активність каталази (КТ, КФ 1.11.1.6) визначали за допомогою здатності пероксиду водню утворювати із солями молібдену стійкий кольоровий комплекс (Корольюк и др., 1988). Активність глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.6.4.2) визначали за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH (Влізло та ін., 2004). Вміст відновленого глутатіону визначали за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою (Влізло та ін., 2004). Одержані цифрові дані обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми «Statistika». Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стьюдента.

Результати та обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів II групи з ЕЦД порівняно з тваринами контрольної групи рівень глюкози в плазмі крові вірогідно зростав у три рази (з $3,56 \pm 0,16$ до $11,01 \pm 0,37$ ммоль/л). У щурів III і IV груп, яким на тлі ЕЦД до основного раціону додавали розчин цитрату цинку, в кількостях 20 і 50 мг Zn/кг м.т., також спостерігалось вірогідне підвищення рівня глюкози у плазмі крові відповідно у 2,7 ($11,44 \pm 0,35$ ммоль/л) і 2 ($9,87 \pm 0,25$ ммоль/л) рази у порівнянні з рівнем даного показника у тварин I групи. Однак у щурів IV групи спостерігалось вірогідне зниження рівня глюкози в крові на 14% порівняно з тваринами II групи, що може бути зумовлене дією Цинку на посилення секреції інсуліну, для якого характерна гіпоглікемічна дія.

Відомо, що на фоні гіперглікемії активується низка метаболічних шляхів перетворення глюкози, внаслідок чого відбувається надмірне утворення активних форм Оксигену, насамперед супероксид-аніона (O_2^*), який, взаємодіючи з іншими сполуками, перетворюється на високореакційноздатний гідроксил-радикал (HO^*), синглетний кисень (O_2^1), пероксид гідрогену (H_2O_2) та пероксинітрит ($ONOO^-$) (Lee et al., 2003). Значна роль в антиоксидантному захисті клітин відводиться супероксиддисмутазі, яка, дисмутуючи супероксидний аніон-радикал (O_2^*), перетворює його в менш реакційноспроможний пероксид гідрогену. СОД безпосередньо забезпечує обрив вільнорадикальних реакцій у клітинах аеробних організмів на так званій «нульовій» стадії вільнорадикального окиснення (Стефанов и др., 2004). Відомо, що активність антиоксидантних ензимів за умов хронічної гіперглікемії може знижуватися внаслідок їх неензиматичного глікозилювання (Стефанов и др., 2004). Дані досліджень СОД свідчать про вірогідне зниження її активності в еритроцитах і тканинах скелетних м'язів щурів II групи за ЕЦД стосовно I групи на 9 і 19% (табл. 1). Подібне зниження активності ензиму спостерігалось і в тканинах скелетних м'язів тварин III групи, у порівнянні з показниками тварин I (на 34%) та II (на 19%) груп.

Таблиця 1.
Активність супероксиддисмутази в лізатах еритроцитів та гомогенатах скелетних м'язів щурів при гіперглікемії та дії цитрату цинку, ум.од/мг білка ($M \pm m$; n=7)

	I група	II група	III група	IV група
Еритроцити	26,53±0,509	22,74±0,715****	25,17±0,431#	25,17±0,42##
Скелетні м'язи	63,43±1,05	51,67±0,853***	41,67±0,579****###	65,68±0,876####

*Примітка: в цій та наступних таблицях позначено * статистично вірогідні різниці між тваринами дослідних груп і тваринами I (контрольної) групи: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; # – позначені статистично вірогідні різниці між тваринами III і IV дослідних груп і тваринами II групи: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.*

У той же час спостерігалось вірогідне зростання активності СОД в еритроцитах тварин III і IV груп на 11% та тканинах скелетних м'язів тварин IV групи на 27% відносно тварин II групи. Це можна пояснити тим, що СОД – ензим, який у своєму складі містить Цинк, тому за додаткового впоювання цитрату цинку, особливо в кількості 50 мг Zn/кг м.т., було відмічено нівелювання зниженої активності ензиму за ЕЦД та досягнення його рівня до контрольних значень.

При дослідженні активності каталази не було виявлено вірогідних змін активності ензиму в еритроцитах тварин II і III груп стосовно контрольної. У той час як у IV групі було встановлено вірогідне підвищення активності ензиму на 15% відносно I групи та на 11% відносно II групи (табл. 2). У скелетних м'язах тварин II, III і IV груп спостерігалось вірогідне зниження активності каталази, відповідно на 39%, 39% і 23%, у порівнянні з показниками активності ензиму у тварин I групи. Однак відносно II групи тварин з ЕЦД в скелетних м'язах тварин IV групи було встановлено вірогідне підвищення активності ензиму на 27% (табл. 2).

Таблиця 2.
Активність каталази в лізатах еритроцитів та гомогенатах скелетних м'язів щурів при гіперглікемії та дії цитрату цинку, ммоль/хв·мг протеїну ($M \pm m$; n=7)

	I група	II група	III група	IV група
Еритроцити	18,38±0,373	18,945±1,4	18,51±0,534	21,146±0,864****###
Скелетні м'язи	18,78±0,972	11,35±0,319***	11,48±0,718***	14,48±0,83****###

Функціонування різних компонентів АОС тісно пов'язане з окремими ланками клітинного метаболізму. Насамперед це стосується активності глутатіонпероксидази, ключового ензиму АОС, активність якого вірогідно змінювалася у всіх дослідних групах, як в еритроцитах тварин, так і в тканинах скелетних м'язів (табл. 3). У тварин II дослідної групи спостерігалось вірогідне зниження даного ензиму відносно контролю (I групи) на 28,1% в еритроцитах і на 49,9% у скелетних м'язах. В той час як в еритроцитах тварин IV дослідної групи активність досліджуваного ензиму була вірогідно

вищою на 24,5%, а в скелетних м'язах щурів III та IV дослідних груп – нижчою, відповідно на 34,9 і 39,7%, відносно щурів контрольної групи. Відносно тварин II групи в еритроцитах тварин III і IV груп активність ензиму була вірогідно вищою на 46 і 73%, а в скелетних м'язах – на 30 і 20%.

Таблиця 3.

Активність ензимів глутатіонової системи та вмісту відновленого глутатіону в лізатах еритроцитів та гомогенатах скелетних м'язів щурів при гіперглікемії та дії цитрату цинку ($M \pm m$; $n=7$)

	I група	II група	III група	IV група
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль/хв.мг протеїну				
Еритроцити	23,05±0,696	16,56±0,366***	24,22±1,18###	28,70±0,322***###
Скелетні м'язи	37,3±2,6	18,68±0,989***	24,27±2,38**	22,46±0,718***###
Активність глутатіонредуктази, мкмоль/хв.мг протеїну				
Еритроцити	1,36±0,132	1,25±0,131	1,52±0,095	1,133±0,148
Скелетні м'язи	0,47±0,045	0,207±0,008***	0,57±0,045###	0,59±0,017***###
Вміст відновленого глутатіону, мкмоль/мл (г тканини)				
Еритроцити	0,73±0,027	0,62±0,066	0,97±0,055#	0,77±0,065
Скелетні м'язи	0,33±0,015	0,257±0,031	0,32±0,038	0,32±0,021

При дослідженні активності ГР в еритроцитах щурів усіх дослідних груп не було відмічено вірогідних змін в активності даного ензиму. У тканинах скелетних м'язів було відмічено вірогідне зниження активності ензиму в II дослідній групі на 127% відносно контрольної групи. Проте в III та IV дослідних групах відмічалось зростання активності ГР відповідно на 175% і 185% відносно тварин II дослідної групи.

Проведені нами дослідження показали, що активність ензимів глутатіонової системи в еритроцитах і скелетних м'язах щурів певною мірою залежить від рівня Цинку в їхньому раціоні, що очевидно збільшує синтез їх ензимних молекул.

Відновлений глутатіон є основним компонентом глутатіонової системи антиоксидантного захисту в організмі тварин. Глутатіон у клітині знаходиться в окисненій та відновленій формах, відношення між якими залежить, в основному, від активності глутатіонредуктази (Антоняк та ін., 2000; Бучко, 2004; Гулий та ін., 1995). При дослідженні вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах і скелетних м'язах щурів II-ї діабетичної групи нами не було виявлено вірогідних змін. Однак у дослідженнях інших авторів встановлено зменшення вмісту відновленого глутатіону за умов стрептозотоцинового діабету (Krebs, 2000), що може бути зумовлене посиленням його використання, зменшенням швидкості відновлення, а також порушеннями в процесі його біосинтезу. В еритроцитах при діабеті відновлений глутатіон інтенсивно використовується на підтримку нативного стану протеїнів, а також у процесах видалення пероксиду водню і гідропероксидів органічних речовин в умовах оксидативного стресу. Водночас швидкість його регенерації обмежена, оскільки відновні еквіваленти НАДН/НАДФН системи спрямовані на процеси відновлення тривалентного (фері-іона) феруму метгемоглобіну до двовалентного (феро-іона) (Кулинский, Колісниченко, 1990).

У дослідженнях нами не встановлено також вірогідних змін вмісту відновленого глутатіону в інших групах тварин, лише в еритроцитах щурів III групи виявлено вірогідне зростання його вмісту на 56% відносно II-ї діабетичної групи, що, очевидно, свідчить про певний зв'язок між цим компонентом глутатіонової системи в організмі та Цинком.

Антиоксидантна система (АОС) спрямована на регуляцію інтенсивності процесів ПОЛ і захист від руйнівної дії продуктів ліпопероксидації. ПОЛ та АОС добре збалансовані і працюють за принципом зворотного зв'язку: збільшення рівня антиоксидантів призводить до гальмування вільнорадикального окиснення, а це, у свою чергу, змінює властивості самих ліпідів: у них з'являються легкоокисні фракції, що прискорює процес ПОЛ. При цьому витрачається багато ендогенних антиоксидантів, і система повертається до вихідного рівня. Така динамічна рівновага ПОЛ та АОС у біологічних мембранах і рідинах притаманна всім рівням організації живих систем і є одним із основних показників нормального гомеостазу.

При дослідженні рівня гідропероксидів ліпідів було виявлено вірогідне зростання їх вмісту у плазмі крові тварин II дослідної групи на 91% та скелетних м'язах на 213% порівняно з контрольною

групою. Це, можливо, пов'язано з активацією процесів ліпопероксидації за умов гіперглікемії. Проте при порівнянні рівня гідропероксидів ліпідів у тварин III і IV дослідних груп відносно II групи було відмічено вірогідне зниження їх вмісту у плазмі крові, відповідно на 37 і 46,7%, та скелетних м'язах на 48% в обох групах (табл. 4).

Таблиця 4.

Вміст продуктів ПОЛ в плазмі крові та гомогенатах скелетних м'язів щурів

Гідропероксидація ліпідів в плазмі, ОЕ/мл (г тканини)				
	I група	II група	III група	IV група
Плазма крові	0,522±0,0168	0,996±0,134**	0,627±0,061#	0,53±0,024##
Скелетні м'язи	0,15±0,0052	0,47±0,0475***	0,245±0,0453##	0,245±0,0192***###
ТБК-активні продукти, нмоль/мл (г тканини)				
	I група	II група	III група	IV група
Плазма крові	3,84±0,106	3,94±0,136	3,9±0,0955	3,6±0,105
Скелетні м'язи	1,49±0,08	2,09±0,138**	2,38±0,183***	1,84±0,061**

Високий вміст ПОЛ і низька активність ферментів антиоксидантного захисту за ЕЦД, очевидно, пов'язані із зниженою секрецією інсуліну, що призводить до посилення дії його антагоніста – кортизолу, який посилює процеси пероксидації ліпідів і пригнічує функціонування системи антиоксидантного захисту.

При визначенні рівня ТБК-активних продуктів у плазмі крові тварин усіх дослідних груп не було відмічено вірогідних змін, в той час як у скелетних м'язах тварин II, III і IV груп спостерігалось вірогідне зростання їх вмісту відносно контролю на 40%, 59% та 23% відповідно. Даний факт вказує на стимулюючий вплив гіперглікемії на синтез вторинних продуктів ПОЛ в організмі щурів.

Таким чином, встановлено, що за умов ЕЦД спостерігається зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, зростання вмісту гідропероксидів ліпідів у скелетних м'язах і крові та збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у скелетних м'язах щурів відносно тварин контрольної групи. Введення до раціону щурів з ЕЦД цитрату цинку, в кількостях 20 і 50 мг Zn/кг маси тіла, призводило до зростання активності досліджуваних ферментів, зниження вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів – гідропероксидів у скелетних м'язах і крові та підвищення рівня відновленого глутатіону в еритроцитах, що може свідчити про нормалізацію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі за дії органічної сполуки цинку.

Список літератури

- Антоняк Г.Л., Бабич Н.О., Сологуб Л.І., Снітинський В.В. Утворення активних форм кисню та система антиоксидантного захисту в організмі тварин // Біологія тварин. – 2000. – Т.2 (2). – С. 34–43. /Antonyak G.L., Babych N.O., Sologub L.I., Snityns'kyi V.V. Utvorennia aktyvnykh form kysnyu ta systema antyoksydantnoho zakhystu v organizmi tvaryn // Biologiya tvaryn. – 2000. – Т.2 (2). – С. 34–43./
- Бучко О.М. Зміни інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і активності антиоксидантних ферментів в окремих органах і тканинах тварин протягом онтогенезу // Біологія тварин. – 2004. – Т.6, № 1–2. – С. 11–18. /Buchko O.M. Zminy intensyvnosti perekysnoho okysnennya lipidiv i aktyvnosti antyoksydantnykh fermentiv v okremykh organakh i tkanyakh tvaryn protyagom ontogenezu // Biologiya tvaryn. – 2004. – Т.6, № 1–2. – С. 11–18./
- Влізло В.В., Федорук Р.С., Макар І.А. та ін. Довідник: Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. – Львів: Видавництво «ВМС», 2004. – 399с. /Mizlo V.V., Fedoruk R.S., Makar I.A. ta in. Dovidnyk: Fiziologo-biokhimichni metody doslidzhen' u biologii, tvarynnytsviti ta veterynarniy medytsyni. – L'viv: Vydavnytstvo «VMS», 2004. – 399s./
- Гулий М.Ф., Мельничук Д.О. Про деякі проблеми біохімії // Укр. біохім. ж. – 1995. – Т.67, №3. – С. 76–84. /Gulyi M.F., Mel'nychuk D.O. Pro deyaki problemy biokhimii // Ukr. biokhim. zh. – 1995. – Т.67, №3. – С. 76–84./
- Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. – 1983. – №10. – С. 30–33. /Dubinina Ye.Ye., Sal'nikova L.A., Yefimova L.F. Aktivnost' i izofermentnyy spektr superoksiddismutazy eritrotsitov i plazmy krovi cheloveka // Lab. delo. – 1983. – №10. – С. 30–33./
- Коробейникова Э.Н. Модификация определения ПОЛ в реакции с ТБК // Лаб. дело. – 1989. – №7. – С. 8–10. /Korobeynikova Ye.N. Modifikatsiya opredeleniya POL v reaktsii s TBK // Lab. delo. – 1989. – №7. – С. 8–10./

- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18. /Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.Ye. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy // Lab. delo. – 1988. – № 1. – S. 16–18./
- Кулинский В.И., Колисниченко Л.С. Обмен глутатиона // Успехи биол. химии. – 1990. – Т.31. – С. 157–179. /Kulinskiy V.I., Kolisnichenko L.S. Obmen glutationa // Uspekhi biol. khimii. – 1990. – T.31. – S. 157–179./
- Мирончик В.В. Способ определения гидроперекисей липидов в биологических тканях. А.с. №1084681. СССР, МКИ G № 33/48. №3468369/2813. Заявл. 08.07.82. Оpubл. 07.04.84. Бюл. №13. /Mironchik V.V. Sposob opredeleniya gidroperekisey lipidov v biologicheskikh tkanyakh. A.s. №1084681. SSSR, MKI G № 33/48. №3468369/2813. Zayavl. 08.07.82. Opubl. 07.04.84. Byul. №13./
- Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. – 1986. – №12. – С. 724–727. /Moin V.M. Prostoy i spetsificheskyy metod opredeleniya aktivnosti glutatyonperoksidazy v eritrotsitakh // Lab. delo. – 1986. – №12. – S. 724–727./
- Стефанов А.В., Деримедведь Л.В., Чурилова И.В. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения препаратов супероксиддисмутазы в медицине. – Харьков: Изд-во НФаУ «Золотые страницы», 2004. – 288с. /Stefanov A.V., Derimedved' L.V., Churilova I.V. i dr. Kliniko-eksperimental'noye obosnovaniye primeneniya preparatov superoksiddismutazy v meditsine. – Khar'kov: Izd-vo NFAU «Zolotyie stranitsy», 2004. – 288s./
- Chasapis C.T., Loutsidou A.C., Spiliopoulou C.A. et al. Zinc and human health: an update // Arch. Toxicol. – 2012. – Vol.86, no.4. – P. 521–534.
- Isbir T., Tamer L., Taylor A., Isbir M. Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes // Diabetes Research. – 1994. – Vol.26, no.1. – P. 41–45.
- Kelly F. Use of antioxidants in the prevention and treatment of disease // Journal of the International Federation of Clinical Chemistry. – 1998. – Vol.10, no.1. – P. 21–23.
- Krebs N.F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract // J. Nutr. – 2000. – Vol.130. – P. 1374–1377.
- Lee H.B., Ha H., King G.L. Reactive oxygen species and diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol.14 (3). – P. 209–210.
- Little P.J., Bhattacharya R., Moreyra A.E., Korichneva I.L. Zinc and cardiovascular disease // Nutrition. – 2010. – Vol.26. – P. 1050–1057.
- Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2009. – Vol.12, no.6. – P. 646–652.
- Tang X., Shay N.F. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes // Journal of Nutrition. – 2001. – Vol.131, no.5. – P. 1414–1420.

Представлено: Р.С.Федорук / Presented by: R.S.Fedoruk

Рецензент: І.В.Нікітченко / Reviewer: I.V.Nikitchenko

Подано до редакції / Received: 16.02.2016