

Н. О. Бабич, Г. Л. Антоняк, **М. Ф. Тимочко**,
В. В. Снітинський

Вплив тироксину на активність ферментів енергетичного обміну та антиоксидантної системи в нейтрофільних гранулоцитах поросят

Исследовали влияние тироксина на активность ферментов энергетического обмена (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, лактатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, цитохром с-оксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) нейтрофильных гранулоцитов крови свиней в неонатальном периоде онтогенеза. После длительного введения гормона (4 мг/кг через каждые 12 ч в течение 9 сут) в исследованных клетках наблюдалось повышение активности ферментов гликолиза и аэробного энергетического метаболизма – НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы и цитохром с-оксидазы. Под влиянием тироксина в нейтрофилах увеличивалась также активность супероксиддисмутазы, что играет важную роль в детоксикации реакционно-способных форм неполного восстановления молекул кислорода, концентрация которых в клетках в условиях длительного воздействия гормона на организм возрастает.

Вступ

Неонатальний період онтогенезу у ссавців характеризується деякими особливостями, пов'язаними з переходом тварин від пре- до постнатального розвитку. Серед них – підвищена чутливість до патогенних впливів, яка зумовлюється низькою імунною реактивністю організму новонародженого [18, 23]. Однією з причин слабого імунітету в неонатальному віці є недостатня функціональна активність нейтрофільних гранулоцитів, що проявляється низькою здатністю до хемотаксису, дегрануляції, бактерицидної дії та генерування активних форм кисневих молекул при фагоцитозі [13, 14]. У реалізації згаданих вище властивостей нейтрофілів значну роль відіграє інтенсивність процесів енергетичного метаболізму в цих клітинах, яка детермінується, з одного боку, наявністю необхідних субстратів, а з іншого – адекватною активністю ферментних систем – каталізаторів цих реакцій [22]. Однак механізми, що лежать в основі зниженої реактивності нейтрофільних гранулоцитів новонароджених, з'ясовані не до кінця. Недостатньо вивчені і регуляторні аспекти цих питань. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення участі тироксину, одного з потужних регуляторів метаболізму в клітинах, у модифікації активності ензимів, які каталізують анаеробні та кисневозалежні реакції енергетичного обміну, а також у зміні співвідношення інтенсивності перебігу окремих шляхів катаболізму вуглеводів у лейкоцитах гранулоцитарного ряду поросят неонатального віку.

© Н. О. Бабич, Г. Л. Антоняк, М. Ф. Тимочко, В. В. Снітинський

Методика

Проведено дві серії досліджень на поросятах неонатального віку. У кожній серії було дві групи тварин — контрольна та дослідна. Дослідній групі тварин (5 поросят) тироксин вводили внутрішньочеревно у розрахунку 4 мг/кг, починаючи з 2-ї доби після народження через кожні 12 год до 10-добового віку; тваринам контрольної групи (5 поросят) замість розчину гормону вводили відповідний об'єм 0,9 %-го NaCl.

Матеріалом для досліджень була периферична кров поросят, отримана з передньої порожнистої вени на 3, 5 і 10-ту доби життя тварин. Популяції лейкоцитів виділяли диференціальним центрифугуванням крові в градієнтах густини фікол-верографіну [10]. Активність гексокінази (КФ 2.7.1.1), фосфофруктокінази (КФ 2.7.1.11), піруваткінази (КФ 2.7.1.40), лактат-дегідрогенази (КФ1.1.1.27), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (КФ1.1.1.49), ізоцитратдегідрогенази (КФ 1.1.1.42) визначали спектрофотометричним методом, який базується на використанні спряжених систем окиснення чи відновлення нікотинамідних коферментів [4]. Кінцеві концентрації компонентів реакційних сумішей були такими: для визначення активності гексокінази — $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л глюкози, $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л АТФ (фірми «Reanal»), $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л $MgCl_2$, $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л НАДФ⁺ (фірми «Reanal»), 0,3 МО глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (фірми «Fluka A.G.»); для визначення активності фосфофруктокінази: $7 \cdot 10^{-4}$ моль/л фруктозо-6-фосфату (фірми «Reanal»), $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л АТФ, $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л $MgCl_2$, $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л НАДН (фірми «Reanal»), $7 \cdot 10^{-3}$ моль/л цистеїну, 0,3 МО фруктозобісфосфат-альдолази (фірми «Sigma»), 0,3 МО тріозофосфатізомерази (фірми «Sigma»), 0,3 МО гліцерол-3-фосфатдегідрогенази (НАД⁺) (фірми «Reanal»); для визначення активності піруваткінази — $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л фосфоенолпірувату (фірми «Reanal»), $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л KCl, $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л $MgCl_2$, $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л АДФ (фірми «Reanal»), $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л НАДН (фірми «Reanal»), 0,3 МО лактатдегідрогенази (фірми «Ferak»); для визначення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л глюкозо-6-фосфату (фірми «Reanal»), $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л НАДФ⁺, $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л $MgCl_2$; для визначення активності лактатдегідрогенази — $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л пірувату натрію, $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л НАДН, $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л $MgCl_2$; для визначення активності НАДФ-ізоцитратдегідрогенази — $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л НАДФ⁺, $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л $MgCl_2$, $15 \cdot 10^{-4}$ моль/л DL-ізоцитрату (фірми «Sigma»). Активність цитохром с-оксидази (КФ 1.9.3.1) досліджували спектрофотометричним методом, в основі якого лежить визначення швидкості окиснення ферментом відновленого цитохрому с [12] у перерахунку на 1 мг білка. Концентрацію глюкози, пірувату та лактату в клітинах досліджували ензиматичними методами із застосуванням глюкозооксидази та лактатдегідрогенази [4].

Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) досліджували методом, який полягає у визначенні рівня інгібування ферментом процесу відновлення нітросинього тетразолію при наявності НАДН і феназинметасульфату [3, 5], глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) — за швидкістю окиснення глутатіону гідроперекисом третинного бутілу [2, 7], глутатіон-редуктази (КФ 1.6.4.2) — за швидкістю відновлення глутатіону з участю НАДФН [1]. Інкубаційні суміші

містили: — для визначення активності супероксиддисмутази — нітросиній тетразолій ($1,4 \cdot 10^{-3}$ моль/л), феназинметасульфат ($1,8 \cdot 10^{-6}$ моль/л), НАДН ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), ЕДТА ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л), 1 мг желатину; для визначення активності глутатіонредуктази: окиснений глутатіон ($2 \cdot 10^{-3}$ моль/л), НАДФН ($2,5 \cdot 10^{-4}$), ЕДТА ($8 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень каталітичної активності регуляторних ферментів гліколізу (гексокінази, фосфофруктокінази та піруваткінази), дегідрогеназ пентозофосфатного шляху й циклу трикарбонових кислот (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і НАДФ-ізоцитратдегідрогенази) та мітохондріальної цитохром с-оксидази, а також вмісту таких енергетичних субстратів, як глюкоза, піруват і лактат, указують на зміни у співвідношенні інтенсивності проходження окремих етапів енергетичного метаболізму в нейтрофільних гранулоцитах під впливом тироксину (табл. 1, 2). Виявлено, що в досліджуваній популяції клітин 3-добових поросят під впливом тироксину підвищується концентрація глюкози, що супроводжується інтенсифікацією перетворень цього субстрату в початкових реакціях гліколізу (див. табл. 1, 2). Про це свідчить вірогідне підвищення активності ключових ферментів шляху — гексокінази та фосфофруктокінази при незмінній швидкості глюкозо-6-фосфатдегідрогеназної реакції протягом усього періоду досліджень. Так, активність гексокінази підвищується практично вдвічі в нейтрофілах 3-добових поросят і підтримується на високому рівні в клітинах тварин до 5-добового віку (див. табл. 2). Подібними змінами характеризується і активність фосфофруктокінази, яка різко підвищується до 5-ї доби експерименту. Можливо, це явище пов'язане з інтенсифікацією процесу глікогенолізу в лейкоцитах, подібно до того, як це відбувається в інших клітинах організму під впливом тироксину [8].

Поряд з активацією кіназ, які визначають швидкість початкових стадій гліколізу, під впливом тироксину в гранулоцитах тварин усіх дослідних груп значно підвищується і активність піруваткінази, що призводить до нагромадження в клітинах продукту реакції (див. табл. 1). У той самий час у клітинах досліджуваної популяції різко знижується концентрація лактату, незважаючи на активацію лактатдегідрогенази, яка є особливо помітною протягом 3-ї і 5-ї доби експерименту (див. табл. 2). Зниження концентрації молочної кислоти при підвищеній активності ферменту в клітинах, очевидно пояснюється зміщенням рівноваги каталізованої ним реакції в бік утворення пірувату. Це може зумовлюватися змінами ізоферментного складу лактатдегідрогенази в лейкоцитах під впливом тироксину, зокрема, збільшенням кількісного вмісту ізоформ у яких переважають субодиниці В-(Н-) типу [16]. З іншого боку, таке явище може бути наслідком інтенсифікації окиснення НАДН гліцерофосфатдегідрогеназою, для якої тиреоїдні гормони є позитивними модуляторами [20]. Отримані результати дають підставу вважати, що при дії гормону в нейтрофільних гранулоцитах утворений в процесі гліколізу піруват підлягає в основному окиснювальному декарбоксілюванню та перетворенням в циклі трикарбонових кислот.

Таблиця 1. Вміст глюкози, лактату та пірувату в нейтрофільних гранулоцитах поросят (M±m, n=5)

Показник	3-добові тварини		5-добові тварини		10-добові тварини	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Глюкоза, мкмоль/10 ⁶ клітин	0,98±0,05	1,15±0,09	0,94±0,05	1,18±0,06*	0,81±0,05	1,26±0,08**
Лактат, мкмоль/10 ⁶ клітин	0,35±0,02	0,20±0,03**	0,22±0,01	0,10±0,03***	0,29±0,02	0,10±0,01***
Піруват, нмоль/10 ⁶ клітин	37,1±2,2	85,2±6,0	44,5±4,1	68,7±5,5**	42,3±3,1	73,4±4,3**

Примітка. Тут і в табл. 2 і 3 * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001.

Таблиця 2. Зміни активності ферментів енергетичного обміну нейтрофільних гранулоцитів крові поросят при дії тироксину (M±m, n=5)

Активність	3-добові тварини		5-добові тварини		10-добові тварини	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Гексокіназа, нмоль НАДФ ⁺ /хв-мг білка	3,53±0,41	7,15±0,59***	5,70±0,51	17,89±1,35***	7,74±0,41	7,98±0,53
Фосфофруктокіназа, нмоль НАДН/хв-мг білка	89,9±4,5	117,4±7,9*	112,3±8,0	396,3±31,7**	133,2±5,2	170,2±9,5*
Піруваткіназа, нмоль НАДН/хв-мг білка	30,5±1,60	126,8±5,4***	23,8±0,95	59,3±6,4**	25,4±1,3	64,02±3,53***
Лактатдегідрогеназа, нмоль НАДН/хв-мг білка	37,6±2,1	175,3±7,9***	54,1±2,3	241,8±9,5***	166,5±9,9	135,2±9,2
Ізоцитратдегідрогеназа, нмоль НАДФ ⁺ /хв-мг білка	2,91±0,21	4,83±0,37*	4,58±0,53	6,03±0,45	3,80±0,46	4,52±0,25
Цитохром с-оксидаза, ум.од./мг білка	3,28±0,14	3,76±0,40	4,04±0,17	10,84±0,62**	4,35±0,51	5,83±0,27*
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, нмоль НАДФ ⁺ /хв-мг білка	9,26±0,35	8,54±0,35	8,90±0,48	9,08±0,63	8,15±0,68	7,73±0,55

Таблиця 3. Зміни активності ферментів антиоксидантного захисту в нейтрофільних гранулоцитах поросят при дії тироксину (M±m, n=5)

Активність	3-добові тварини		5-добові тварини		10-добові тварини	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	12,76±0,91	21,67±1,28**	12,82±1,10	20,34±1,20*	13,30±0,65	19,50±1,07*
Глутатіонпероксидаза, нмоль глутатіону/хв-мг білка	20,68±1,51	22,30±1,45	25,75±1,71	19,86±1,04*	21,40±1,14	16,65±0,98*
Глутатіонредуктаза, нмоль НАДН/хв-мг білка	16,42±1,20	17,30±0,96	26,57±1,89	18,24±1,07**	32,45±2,23	20,53±1,01**

Про інтенсифікацію перетворення пірувату в циклі Кребса після введення тироксину свідчить також підвищення активності НАДФ-залежної ізоцитратдегідрогенази в клітинах 3-добових тварин (див. табл. 2). Разом з тим значне збільшення співвідношення активності піруваткінази та ізоцитратдегідрогенази в гранулоцитах поросят під впливом тироксину вказує на те, що рівень утворення пірувату значно переважає над рівнем його катаболізму за допомогою окиснювального декарбоксілювання. Таке явище може вказувати на активацію під впливом гормону інших шляхів метаболізму субстрату. Зокрема, на початкових стадіях експерименту ймовірною є інтенсифікація залучення пірувату в реакції трансамінування, а в подальшому — в процеси синтезу білків [8, 21].

Водночас у нейтрофільних гранулоцитах поросят дослідних груп спостерігаються зміни активності каталізатора останньої ланки ланцюга окисновідновних реакцій — цитохром с-оксидази. При цьому підвищення активності ферменту виявлено лише на 5-ту добу експерименту (див. табл. 2), що може зумовлюватися меншою чутливістю цитохром с-оксидази зрілих гранулоцитів до дії тироксину порівняно з іншими ферментними системами. Разом з тим відомо, що тироїдні гормони є стимуляторами синтезу цитохром с-оксидази в деяких клітинах організму [24]. Тому можна припустити, що первинними мішенями дії тироксину є мієлоїдні попередники клітин гранулоїдного ряду, а зрілі нейтрофіли з підвищеним вмістом молекул ферменту появляються в циркуляції на пізніших стадіях експерименту.

Для більш повної оцінки функціонального стану шляхів катаболізму глюкози в гранулоцитах при дії тироксину проводилися дослідження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — ферменту, що певною мірою визначає рівень перетворень моносахариду в реакціях пентозофосфатного шунту. Проте вірогідних змін активності ензиму не виявлено, що дає підставу говорити про відсутність гормонального ефекту на інтенсивність проходження цього процесу в досліджуваній популяції клітин.

Інтенсифікація окисних процесів у клітинах неминуче призводить до підвищення концентрації реакційноздатних продуктів неповного відновлення кисневих молекул [6]. Потужним джерелом активних форм кисню є також НАДФН-оксидазна система мембран лейкоцитів, функціонування якої лежить в основі бактерицидної дії цих клітин [11]. В зв'язку з цим важлива роль у захисті від окиснення білкових компонентів внутрішньоклітинних плазматичних мембран та інших клітинних структур належить системі антиоксидантного захисту клітин. Відомо, що за певних умов при підвищенні вмісту активних форм кисню в клітині відбувається адаптивний синтез ферментних антиоксидантів [15, 25]. У наших дослідженнях, зокрема, виявлено підвищення активності супероксиддисмутази в нейтрофілах під впливом тироксину на окремих стадіях експерименту (табл. 3). Водночас метаболічний зв'язок між інтенсивністю енергетичних процесів та функціональним станом ферментних антиоксидантів реалізується через рівень відновлення молекул НАДФН — кофактора глутатіонредуктазної системи [25]. Як було вказано вище, після введення тироксину активність одного з основних донаторів НАДФН — глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в нейтрофільних гранулоцитах не зазнає істотних змін. За таких умов, очевидно, компенсаторне значення

має стимулюючий вплив тироксину на активність НАДФ-залежної ізоцитратдегідрогенази, функціонування якої відіграє певну роль у підтриманні адекватного рівня відновленої форми кофермента. Разом з тим інтенсивність відновлення НАДФ клітинними дегідрогеназами, ймовірно, є недостатньою для субстратного забезпечення функції НАДФН-глутатіонредуктази, що може бути однією з причин зниження каталітичної активності ферменту в нейтрофілах поросят дослідних груп. Очевидно, така ситуація спричиняє і зменшення швидкості глутатіонпероксидазної реакції в клітинах тварин після введення тироксину (див. табл. 3), оскільки адекватний рівень відновлення глутатіону є однією з необхідних умов для функціонування ферменту [9, 25]. З іншого боку, можна припустити, що під впливом тироксину підвищується рівень утилізації відновленої форми молекул нікотинамідаденідинуклеотидфосфату НАДФН-оксидазною системою, внаслідок чого підвищується функціональна активність нейтрофілів.

Аналізуючи динаміку активності досліджуваних ферментів при дії тироксину у віковому аспекті, слід відмітити, що найбільш виразні ефекти гормону виявляються на 3-тій і, особливо, 5-ту добу життя тварин, тоді як до 10-добового віку вплив його поступово зменшується. Це може свідчити про індукцію синтезу молекул ферментних білків на початкових стадіях дії регулятора з подальшим інгібуванням активності ензимів зростаючими концентраціями продуктів відповідних реакцій. З іншого боку, явище різкого підвищення інтенсивності проходження окремих ферментативних реакцій у дослідних тварин 5-добового віку може бути пов'язане з виходом у кров клітин з кісткового мозку, які, ймовірно, є більш чутливими до дії гормону.

Таким чином, результати досліджень деяких регуляторних аспектів дії тироксину на метаболізм клітин гранулоцитарного ряду лейкоцитів крові поросят неонатального віку вказують на інтенсифікацію в них процесів катаболізму вуглеводів під впливом гормону. Перш за все, слід відмітити стимуляцію тироксином анаеробного шляху розщеплення глюкози. Це, як відомо, сприяє підвищенню функціональної активності клітин, а саме їх здатності до хемотаксису та фагоцитозу, які реалізуються за участю енергії гліколізу [22]. Під впливом гормону спостерігається і активація окиснювальних процесів, що призводить до інтенсивного утворення реакційноздатних форм кисню. Проте пригнічення активності глутатіонзалежних ферментних антиоксидантів у циркулюючих нейтрофілах тварин після тривалого введення тироксину проявляється у дисбалансі рівня утворення продуктів неповного відновлення кисневих молекул і функціональної здатності захисної системи в клітинах. В зв'язку з цим активація під впливом гормону супероксиддисмутази відіграє, очевидно, компенсаторну роль у детоксикації кисневих радикалів і, відповідно, зменшенні шкідливих наслідків активації процесів перекисного окиснення ліпідів — одного з відомих ефектів дії тиреоїдних гормонів у клітинах організму [8, 19]. Більш помітний вплив тироксину в перші доби ін'єкцій з подальшим зменшенням ефектів його впливу свідчить про своєрідну адаптацію клітин до тривалої дії гормону. З іншого боку, це може вказувати на підвищену чутливість організму молодших тварин до цього біорегулятора.

N. O. Babych, H. L. Antonyak, M. F. Tymochko, V. V. Snitynsky

**THE INFLUENCE OF THYROXINE ON ACTIVITY
OF ENERGY METABOLISM AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS
OF PIGLET NEUTROPHILS**

The influence of thyroxine on activity of enzymes of energy metabolism (hexokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase, laktate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADP-isocytate dehydrogenase, cytochrome-c oxidase) and antioxidative system (glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase) of neonatal piglet neutrophils was investigated. It has been found, that after durable injections of hormone (4 mg/kg body weight) the increase of glycolytic enzymes activities as well as aerobic energy pathway catalyzators took place. Simultaneously the augmentation of superoxide dismutase reaction occurred after the thyroxine treatment. Such effect might represent an important link in compensatory mechanism, which prevents the destructive action of reactive oxygen species.

Lviv Medical University, Lviv, Ukraine;

Institute of Agriculture and Biology of Animals, Lviv, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Антопяк Г.Л.* Визначення активності глутатіонредуктази. — В кн.: Методики досліджень з фізіології і біохімії сільськогосподарських тварин. — Львів, 1998. — С. 91.
2. *Антопяк Г.Л., Бучко О.М.* Визначення активності глутатіонпероксидази. — Там же. — С. 90-91.
3. *Антопяк Г.Л., Бучко О.М.* Визначення активності супероксиддисмутази / Там же. — С. 89-90.
4. *Астауров Б.Л.* Методы биологии развития. — М., 1974. — С.346-433.
5. *Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф.* Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутази эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. — 1983. — № 10. — С. 30-33.
6. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б.* Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи совр. биологии. — 1993. — **113**, № 3. — С. 286-296.
7. *Моин В.М.* Простой и специфический метод определения активности глутатіонпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 724-727.
8. *Рачев Р.Р., Ещенко Н.Д.* Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры. — М.: Медицина, 1975. — 294 с.
9. *Снітинський В.В., Антопяк Г.Л.* Біохімічна роль селену // Укр. біохім. журн. — 1994. — **66**, № 5. — С. 3-16.
10. *Böyum A.A.* A one- stage procedure for isolation of granulocytes and lymphocytes from human blood // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — **21**. — P.21.
11. *Clark R.A.* The human neutrophil respiratory burst oxidase // J. Infect. Dis. — 1990. — **161**. — P. 1140-1147.
12. *Cooperstein S.J., Lazarow A.* A microspectrophotometric method for the determination of cytochrome- c oxidase // J. Biol. Chem. — 1951. — **189**. — P. 665-670.
13. *Cristensen R.D.* Granulocytopoiesis in the fetus and neonate // Transfus. Med. Rev. — 1990. — **4**, №1. — P. 8-13.
14. *Da Silva F.M., Massart-Leen A.M., Burvenich C.* Development and maturation of neutrophils // Vet. Q. — 1994. — **16**, № 4. — P. 220-225.
15. *Demple B.* Regulation of bacterial oxidase stress genes // Annu. Rev. Genet. — 1991. — **25**. — P. 315-337.

16. *Everse J., Kaplan N.O.* Mechanisms of action and biological function of various dehydrogenase isozymes – In: *Isozymes*. – New York, Acad. Press, 1975. – Part II. – P. 29.
17. *Foetal and Neonatal Immunology* / Ed. by J. B. Solomon. – North-Holland Publ. Company, Amsterdam- London. – 1971. – 381 p.
18. *Immunology of the Neonate* / Eds. G.R.Burgio, L.A.Hanson, A.G.Ugazio. – Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo, 1987. – 188 p.
19. *Müller M.J.* Thyroid hormones and energy fat balance // *Eur. J. of Endocrinol.* – 1997. – **136**. – P. 267-268.
20. *Müller S., Seitz H.J.* Cloning of cDNA for the FAD-linked glycerol-3-phosphate dehydrogenase from rat liver and its regulation by thyroid hormones // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – **91**. – P. 10581-10585.
21. *Simon O., Bergner H.* Effects of thyroid hormones on tissue protein turnover // *Acta Biol. Med. Germ.* – 1981. – **40**, №10/11. – P. 1235-1238.
22. *Strauss R.G., Mauer A.M.* Formed elements of human blood // In: *Perinatal Physiology*. – Ed. U. Stave. – Plenum Medical Book Comp., New York-London, 1978. – P. 199-213.
23. *Weismann I.L.* Developmental switches in the immune system // *Cell.* – 1994. – **76**, № 1. – P. 207-218.
24. *Wiesner R.J., Kurowski T.T., Lak R.* Regulation by thyroid hormone of nuclear and mitochondrial genes encoding subunits of cytochrome-c oxidase in the rat liver and skeletal muscle // *Mol. Endocrinol.* – 1992. – **6**. – P. 1458-1467.
25. *Yu B.P.* Cellular defences against damage from reactive oxygen species // *Physiol. Rev.* – 1994. – **74**, №1. – P. 139-162.

*Львів. мед. ун-т;
Ін-т землеробства і біології тварин, Львів*

*Матеріал надійшов
до редакції 8.04.98*