

Л.Г. Петрина

## Вміст міді в крові опромінених тварин

*Изучено влияние одноразового тотального облучения  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  в дозах 0,2, 0,5, 1,0, 3,0, 5,0, 7,0 и 9,0 Гр на содержание меди в крови крыс-самцов линии Вистар. Исследования проводили на 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120-е сутки после облучения. Обнаружены закономерности изменения содержания меди на различных стадиях развития лучевого поражения после облучения. Делается вывод о максимальной скорости изменения содержания меди в крови крыс на 2 – 8-е сутки после влияния ионизирующего излучения. Установлено, что содержание меди в крови меняется волнообразно в зависимости от дозы облучения.*

### ВСТУП

Експериментальні дані свідчать про те, що між радіочутливістю тканин тварин і вмістом міді існує кореляція. Іони міді, маючи великі константи асоціації з ДНК, особливо з основами нуклеїнових кислот, істотно впливають на структуру макромолекул, призводячи навіть до їх денатурації, що може посилювати дію радіації [1,2,4]. Метаболізм найважливіших мікроелементів за умов променевої хвороби досліджено ще не повною мірою. Неоднаковий характер змін у їх вмісті і в окремих тканинах і в різні терміни після опромінення залежить від багатьох причин. Дані досліджень впливу радіації в напівлетальних і летальних дозах на вміст міді в тканинах організму суперечливі через неоднорідність біооб'єктів, час обстеження (з врахуванням сезонної та добової радіочутливості), гетерогенність клітин та їх включень [3, 5 – 7]. Невизначеність характеру дозової залежності біологічних ефектів за іонізуючої радіації ускладнює вирішення багатьох проблем прикладного значення [3, 6].

Метою нашої роботи було дослідити, як впливає  $\gamma$ -випромінювання в дозах 0,2,

0,5, 1,0, 3,0, 5,0, 7,0 та 9,0 Гр за потужності 0,1 Гр/хв на вміст міді в крові щурів протягом тривалого часу.

### МЕТОДИКА

Експериментальні дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 150 – 180 г. Тварин утримували на стандартному кормі при вільному доступі до води. Одноразове тотальне опромінення тварин дозами 0,2, 0,5, 1,0, 3,0, 5,0, 7,0 та 9,0 Гр проводили від джерела  $^{60}\text{Co}$  на  $\gamma$ -випромінювачі „ГУ – 70000” за потужності дози 0,1 Гр/хв. Усі дозиметричні вимірювання здійснювали спеціальною дозиметричною службою. Експеримент проводили у квітні – травні, отже, були враховані сезонні зміни радіочутливості. В кожній експериментальній і контрольній групі використовували по 10 тварин. Адекватним контролем були удавано опромінені тварини відповідної вікової групи, яких утримували за аналогічних умов. Вміст міді в крові щурів дослідних тварин визначали через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 діб після впливу іонізуючої радіації (і лише тварин, опроміненіх в дозі 9,0 Гр, обстежували протягом 15 діб). Дослід-

жували вміст міді в крові за допомогою пристрою «Plasmaquant-110» методом індуктивно зв'язаної аргон-плазмової емісійної спектрометрії. Отримані результати обробляли статистично, використовуючи критерій t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів показав, що під впливом  $\gamma$ -випромінювання дозами 0,2 та 0,5 Гр вміст міді в крові щурів не змінювався (таблиця). У тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, через 8 – 10 діб вміст міді вірогідно збільшувався на 25 – 30 % відносно контролю. Через 2 доби після променевої дії у вищих дозах концентрація міді сягала мінімального значення і чітко залежала від дози: 530 – 340 мг % відповідно до отриманої дози 3,0 – 9,0 Гр. Вміст міді в крові здорових щурів був 650 мг %  $\pm$  40 мг %. Вірогідне зниження показника спостерігали у тварин, опромінених дозами 9,0 та 7,0 Гр через 24 год, а у тварин, опромінених дозою 5,0 Гр – через 2 доби. У цей період зменшення вмісту міді у крові пропорційне величині отриманої дози (рис.1). В наступні доби

вміст міді наближався до початкових значень, а з 6-ї до 10-ї доби набував максимальних значень, з 10-ї до 30-ї доби – повторно зменшувався, наближаючись до контрольних значень. У тварин, опромінених дозою 9,0 Гр, підвищення вмісту міді тривало до 15-ї доби. Через 6, 8 діб підвищення вмісту міді ставало пропорційним величині отриманої дози, окрім груп тварин, опромінених дозами 0,2 та 9,0 Гр (рис.2). Найбільше вміст міді змінюється через 4 – 8 діб під впливом опромінення в дозах 3,0 – 9,0 Гр і ця динаміка мала характер позитивного балансу протягом 15 – 60 діб. До кінця експерименту вміст міді в крові проявляв тенденцію до нормалізації.

Рівень накопичення міді в крові, який дорівнює її приросту в розрахунку на одиницю поглинутої дози іонізуючої радіації, в різні терміни спостережень (рис. 3) змінюються переважно хвилеподібно, мав неоднозначну залежність від величини дози опромінення. Серед вищевказаних термінів проведених досліджень, через 12 год після впливу іонізуючої радіації найнижчий вміст міді спостерігався при дозі 0,2 Гр, в інших групах тварин він не відріз-

Вміст міді в крові щурів після одноразового тотального опромінення їх  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  у різних дозах (10<sup>2</sup> мг%)

термін після опромінення, доби	Дози						
	0,2 Гр	0,5 Гр	1,0 Гр	3,0 Гр	5,0 Гр	7,0 Гр	9,0 Гр
Контроль	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4
0,5	6,3 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 0,3	6,3 $\pm$ 0,6	6,2 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,5	5,5 $\pm$ 0,5*	5,2 $\pm$ 0,5*
1	6,4 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,7	5,2 $\pm$ 0,6*	4,4 $\pm$ 0,6*	3,9 $\pm$ 0,4*
2	6,4 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,5	6,0 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 0,6*	4,6 $\pm$ 0,3*	3,9 $\pm$ 0,4*	3,4 $\pm$ 0,5*
4	6,6 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,4	6,6 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,7
6	6,8 $\pm$ 0,7	6,9 $\pm$ 0,7	7,7 $\pm$ 0,6	8,3 $\pm$ 0,9*	8,9 $\pm$ 0,8*	10,5 $\pm$ 1,2*	10,7 $\pm$ 1,2*
8	6,9 $\pm$ 0,6	7,6 $\pm$ 0,7	8,5 $\pm$ 0,8*	9,8 $\pm$ 0,9*	11,1 $\pm$ 1,2*	12,2 $\pm$ 1,3*	13,3 $\pm$ 1,4*
10	6,8 $\pm$ 0,5	7,5 $\pm$ 0,6	8,4 $\pm$ 0,7*	9,6 $\pm$ 1,1*	11,0 $\pm$ 1,1*	12,1 $\pm$ 1,4*	13,4 $\pm$ 1,5*
15	6,6 $\pm$ 0,4	7,1 $\pm$ 0,4	8,0 $\pm$ 0,9*	8,8 $\pm$ 0,9*	10,1 $\pm$ 0,9*	11,3 $\pm$ 1,2*	13,3 $\pm$ 1,1*
20	6,5 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,6	8,1 $\pm$ 0,8*	9,2 $\pm$ 0,9*	10,1 $\pm$ 1,3*	
30	6,5 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 0,4	6,7 $\pm$ 0,7	6,8 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,8	8,2 $\pm$ 0,9*	
45	6,5 $\pm$ 0,5	6,7 $\pm$ 0,4	6,6 $\pm$ 0,5	6,7 $\pm$ 0,7	7,6 $\pm$ 0,7	8,1 $\pm$ 0,9*	
60	6,6 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 0,7	6,6 $\pm$ 0,8	7,5 $\pm$ 0,8	7,9 $\pm$ 0,8*	
90	6,7 $\pm$ 0,6	6,6 $\pm$ 0,5	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,4	7,2 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 0,9	
120	6,5 $\pm$ 0,4	6,5 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,6	7,6 $\pm$ 0,7	

\* P < 0,05 порівняно з контролем

нявся від контрольних. Через 1 добу спостерігалось підвищення рівня накопичення міді на одиницю поглинутої дози у тварин, опромінених в дозах 0,2 та 0,5 Гр та зниження у всіх інших (рис.4). Показник не залежав від дози опромінення через 12 год, 1, 2 та 4 доби після впливу в дозах 1,0, 3,0, 5,0, 7,0 та 9,0 Гр. Дещо вищий рівень накопичення міді був у крові тварин, опромінених дозою 0,2 Гр через 4 та 6 діб; у дозі 0,5 Гр – через 8 та 10 діб; у дозі 1,0 Гр – через 15 та 20 діб. Найвищий рівень накопичення міді був у тварин через 8 діб після впливу. В наступні доби він мав тенденцію до зниження. Виключення складали групи тварин, опромінені дозами 7,0 та 9,0 Гр, у яких залежність виходила на плато через 8 – 15 діб після впливу. Через 15 та 20 діб після впливу радіації в дозах 0,2, 0,5 та 1,0 Гр значення показника підвищувалося пропорційно поглинутій дозі. Слід відмітити, що рівень накопичення міді на одиницю поглинутої дози через 20 діб був дещо ниж-

чим у групах тварин, опромінених дозами 0, 2 та 0,5 Гр, відносно груп, опромінених високими дозами (3,0, 5,0, 7,0, 9,0 Гр). На 30-ту добу після впливу радіації в дозі 5,0 Гр рівень накопичення міді був найвищим, а в дозах 0,2 та 0,5 Гр – відповідав контрольним значенням.

З розвитком променевої патології (до 2-ї доби) вміст міді в крові поступово знижувався. Водночас, за даними Гоцуляка [7], концентрація міді в калі підвищувалася. При зниженні вмісту міді в крові зменшується вміст гемоглобіну [12], Войнар [6] і Шустов [16] показали, що за цих умов скорочується життєвий термін еритроцитів, послаблюється активність ферментів тканинного дихання – цитохром-оксидази та каталази.

У наступні терміни, починаючи з 6-ї доби, вміст міді в крові збільшувався, що може бути пов'язано з вивільненням мікроелемента з білокзв'язаного стану в тканинах (результат дії проникної радіації) і виходом міді в крові, в кінцевому резуль-

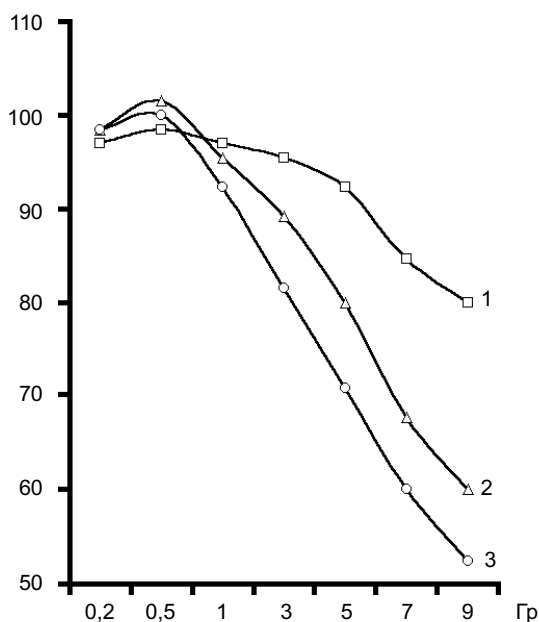


Рис. 1. Дозові залежності вмісту міді в крові (% від контролю) щурів лінії Вістар через 0,5 (1), 1 (2) та 2 (3) доби після дії радіації

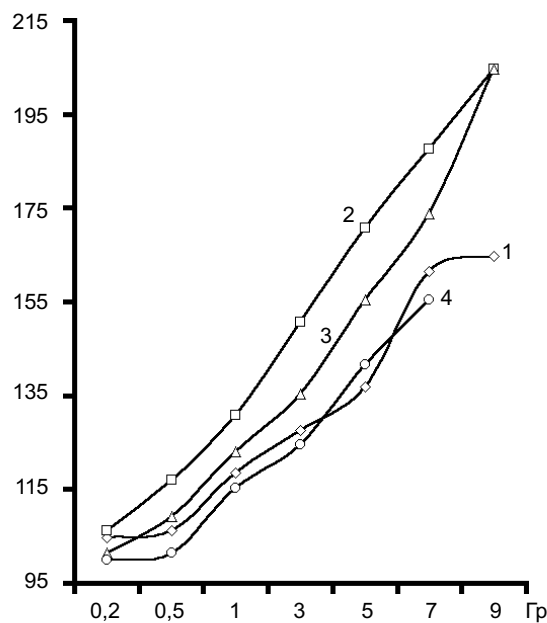


Рис. 2. Дозові залежності вмісту міді в крові (% від контролю) щурів лінії Вістар через 6 (1), 8 (2), 15 (3) та 20 (4) доб після дії радіації

таті, в сечу. Підвищення вмісту міді в крові опромінених тварин відбувається, можливо, внаслідок виділення міді з печінки в кров, звідки вона поглинається в підвищеній кількості тканинами, що пов'язано з особливостями опроміненого організму. До 2-ї доби організм у незначних кількостях втрачав мідь з сечею і калом і тому не відчував її дефіциту. Пізніше домінував перерозподіл мікроелемента між тканинами, на що може вказувати значне збільшення його вмісту в крові, дефіцит у багатьох тканинах, за винятком окремих «депо», і порушення тих біохімічних процесів, для нормального перебігу яких необхідна мідь (у тому числі таких життєво важливих, як кровотворення, тканинне дихання [12]).

Підвищення вмісту міді в крові і тканинах опромінених тварин можна розглядати з двох сторін – як захисно-протосувальну реакцію і як реакцію, котра може спричинити розвиток радіаційної патології.

Підвищений вміст міді в організмі [3, 5, 9, 12] гальмує окисні процеси, інгібуючи дихальні ензими, доводить цим же до тканинної гіпоксії, якій належить важлива роль при радіозахисному ефекті. Тому автори пов'язують гіпоксію при променевому ураженні з гіперкупремією. Відзначено вплив останньої на інші біокатализатори: підвищений вміст міді в тканинах знижує біокаталітичну активність гістамінази, яка розщеплює гістамін і це призводить до підвищення концентрації зазначеного біогенного аміну в організмі, що має важливе значення в розвитку антиоксидантних та інших патологічних явищ при променевої патології і, зокрема, при порушенні судинно-тканинної проникності. Збільшення концентрації гістаміну викликає підвищення проникності капілярів, внаслідок чого підвищується вихід плазми крові в тканинний простір і розвивається набряк тканин, котрий погіршує постачання її киснем і,

як наслідок, сприяє тканинній гіпоксії. Це пов'язане з тим, що гістамін в підвищеній кількості активує фермент гіалуронідазу, яка розщеплює гіалуронову кислоту сполучної тканини, що спричинює посилення проникності стінок судин і клітинних мембран, до зниження бар'єрних властивостей сполучної тканини. Гіперкупремія впливає на тирозиназу, яка руйнує тирозин, необхідний для біосинтезу гормонів адреналіну, норадреналіну та тироксину. Мідь у підвищеного вмісту пригнічує активність цього біокатализатора, що призводить до зниження вмісту зазначених гормонів і порушення біохімічних процесів, пов'язаних з біосинтезом пігменту меланіну та тирозину.

Проте існує протилежна думка: метали, які входять до складу біокатализаторів або є активаторами ферментів, підсилюють пошкоджувальну дію радіації на організм і можуть розглядатися як радіосенсибілізатори [8]. Зокрема, мідь в опроміненому організмі може викликати функціональні та структурно-морфологічні зміни в нервовій системі, набухання і периваскулярний набряк, розрихлення тканин, атрофію клітин, демінералізацію нервових волокон [9].

Післярадіаційні зміни у вмісті міді в тканинах можуть бути результатом ураження нервової системи, викликаного дією проникної радіації. З другого боку, зміна вмісту міді в тканинах опроміненого організму, в свою чергу, може призводити до інших порушень. При наявності міді в 10 разів знижувалася активність радикалів. Припускають [4, 7], що в основі механізму радіозахисної дії металів лежить посилення репаративних процесів, підвищення вмісту нуклеїнових кислот і поліпшення стану біоенергетики.

При цьому слід мати на увазі, що в обміні міді в організмі важливу роль відіграє мідьглікопротеїд – церулоплазмін. Динаміка вмісту міді в мідьвмісних тка-

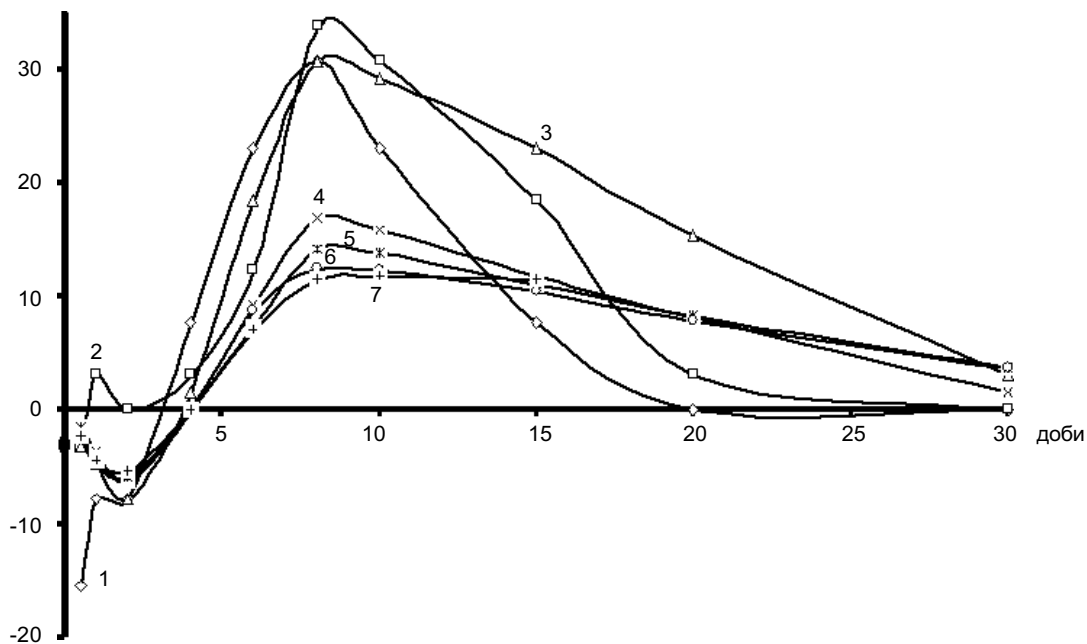


Рис. 3. Динаміка рівня накопичення вмісту міді в крові щурів на одиницю поглинутої дози в ранні терміни після одноразового тотального опромінення їх  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  у різних дозах (% від контролю): 1 – 0,2 Гр, 2 – 0,5 Гр, 3 – 1,0 Гр, 4 – 3,0 Гр, 5 – 5,0 Гр, 6 – 7,0 Гр, 7 – 9,0 Гр.

Вміст міді в крові контрольних тварин  $6,5 \pm 0,4$  ( $\times 10^3$  мг %)

нинах, викликана дією іонізуючого випромінювання, взаємозв'язана з біосинтезом і обміном мідьвмісних білків у організмі [10, 11]. Хоча молекулярні механізми транс-

порту міді активно вивчаються, але конкретний механізм обміну церулоплазміну міддю з іншими білками залишається нез'ясованим.

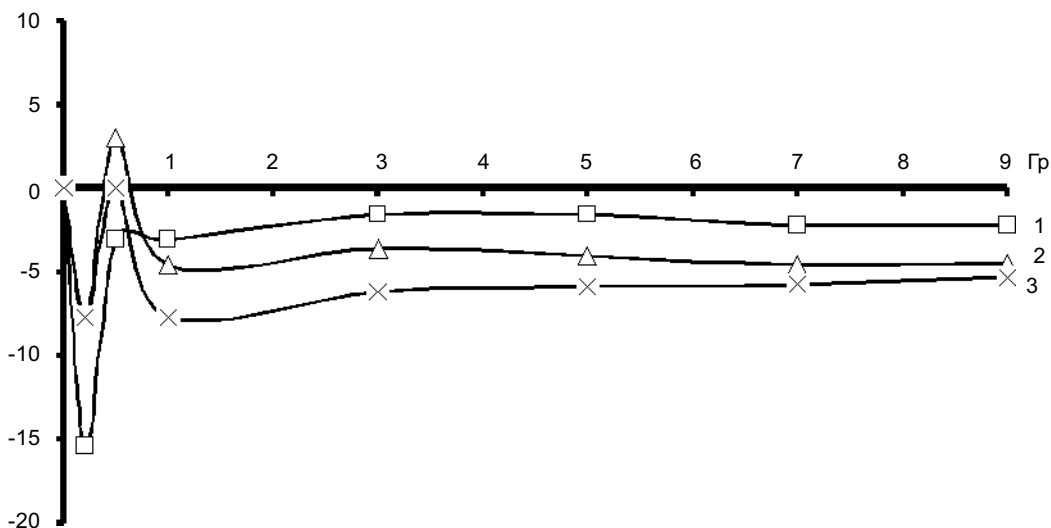


Рис. 4. Залежність рівня накопичення вмісту міді в крові (% від контролю) щурів Вістар на одиницю поглинутої дози від дози через 0,5 (1), 1 (2) та 2 (3) доби після дії радіації

Радіація також викликає зміни в структурі білкової частини складного мідьвмісного білка плазми крові – церулоплазміну, які виражаються в зміні його біокаталітичної активності. Все це сприяє звільненню міді з органічно зв'язаного стану і виходу її в кров. Через 7, 15 і 30 діб після опромінення у білків різних тканин послаблюється здатність зв'язувати мідь (не однаково виражена) в окремих частинах центральної нервової системи і органах, в результаті чого вона виходить із тканин в кров, звідки переходить у сечу і втрачається організмом. Підвищення виділення мікроелемента з калом, як результат можливого виходу міді в просвіт кишечника із кровоносних судин слизової оболонки або внаслідок порушення всмоктування харчової міді з кишечника в кров [7].

У найближчі строки після радіаційної дії (через 2 доби) між вмістом міді в крові та активністю мідьвмісного ферменту церулоплазміну прослідковується обернений кореляційний зв'язок [1,2,12,13]. Це виражається в тому, що на фоні зниженої концентрації міді в крові підвищується активність церулоплазміну. Можна припустити, що порівняно з іншими мідьорганічними сполуками при даних дозах опромінення молекула церулоплазміну не ушкоджується. З 4-ї до 10-ї доби спостерігалася пряма кореляційна залежність між вмістом міді й активністю церулоплазміну. Хоч дані про підвищення активності церулоплазміну в крові ще не можуть свідчити про збільшення його вмісту, бо зростання активності може відбуватися внаслідок підвищення каталітичної дії ензиму [15]. Нині виділяють два основних шляхи, за якими мідь потрапляє в клітини ссавців. Перший – коли клітини використовують мідь, доставлену церулоплазміном, і другий – вільний, у результаті якого мідь, що утримується альбуміном, гістидином, чи вільна мідь, попадає в клітину [21]. Роз-

різняють три етапи: захоплення клітиною, розподіл та реалізацію міді з клітини. Специфічними місцями для зв'язування церулоплазміну є рецептори, які знайдені на поверхні різних типів клітин [14]. Мідь потрапляє в клітину таким чином, що потребує її відновлення з церулоплазміном, але сам церулоплазмін залишається зовні [18]. Частина міді транспортується через клітинну мембрану безпосередньо, а частина після зв'язування мідьтранспортним комплексом в ендосомі. Мідь розподіляється у всіх компартментах клітини, включаючи ядро, мітохондрії, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум і цитозоль [17, 19,20] і далі використовується на синтез ферментів, бере участь у метаболізмі клітини.

До складу білків організму мідь входить у вигляді одновалентних іонів. Перекисні сполуки, що утворюються в опромінених тканинах, переводять мідь з одновалентного стану в двовалентний, внаслідок чого білки втрачають здатність реагувати з молекулярним киснем, що призводить до порушення тканинного дихання. Розпад перекисів у опроміненому організмі і стабілізація міді в одновалентному стані, як і зниження концентрації кисню, є умовами підвищення радіостійкості тканин, а чутливість тканин до радіації буде посилюватися при хімічній фіксації міді в двовалентному стані [1,2,6,9].

Усе викладене вище дає змогу зробити висновок, що тривалість і напрямок зміни вмісту міді в крові, як і рівень активності церулоплазміну в плазмі крові складає важливу ланку пошкоджувальної дії радіації на організм. Враховуючи важливу роль міді в процесах кровотворення, тканинного дихання, а також її значення для впливу церулоплазміну, необхідного для синтезу трансферину, що порушуються при радіаційних патологіях, можна припустити, що порушення метаболізму міді в опроміненому організмі є одним з важ-

ливих ланцюгів у розвитку променевого ураження. В оцінці впливу металів на радіочутливість тканин слід враховувати багатосторонність механізму їх дії. Результати наших досліджень представляють теоретичний інтерес, оскільки сприяють пізнанню біохімічних механізмів променевих уражень, а у зв'язку з цим і патогенезу променевої хвороби, і практичний інтерес, бо пізнання механізмів радіаційних ушкоджень є необхідною умовою розробки раціональних заходів профілактики і лікування променевої хвороби. Отримані результати динаміки вмісту міді в процесі розвитку радіаційного ефекту можуть бути використані при розробці нових методів комплексного лікування променевої хвороби, а також за умов застосування рентгенотерапії.

**L.G.Petryna**

#### CONTENT OF COPPER IN THE BLOOD OF IRRADIATED ANIMALS

We studied effects of a single total irradiation by  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -quanta on the content of copper in the blood of male rats in 0,5, 1,2,4,6,8,10,15,20,35,45,60,90 and 120 days after exposing to irradiation. Maximal rate of changes in the content of copper in the blood of rats took place in 2-8 days after irradiation and were dose-dependent.

*Ivano-Frankivsk Medical Academy*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоненко С.Г., Петрина Л.Г., Дружина Н.А., Серкиз Я.И. Нарушение обмена микроэлементов в крови животных, облученных различными видами радиации. – В кн.: Нарушение баланса микроэлементов в крови облученных животных и его нормализация церулоплазмином. – К., Ин-т ядер. исследований, 1990. – С.3–9.
2. Антоненко С.Г., Петрина Л.Г., Дружина Н.А., Серкиз Я.И. Роль церулоплазмينا в повышении резистентности организма к различным видам облучения. – В кн.: Нарушение баланса микроэлементов в крови облученных животных и его нормализация церулоплазмином. – К., Ин-т ядер. исследований, 1990. – С.10–20.
3. Бабенко Г.А. Микроэлементозы, их роль в патогенезе болезней и механизм возникновения. – В кн.: Материалы Всесоюз. симпозиума «Микроэлементозы человека». – М., 1989. – С. 32–33.
4. Благой Ю.П., Григор'єв Д.М., Индик В.М. та ін. Вплив іонізуючого випромінювання та іонів міді на ДНК тварин // Доп. НАН України. – 1996. – 1. – С.110–112.
5. Боднарчук В.К. Лучевая болезнь и микроэлементы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ивано-Франковск, 1968. – 23 с.
6. Войнар А.О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. – М.: Медгиз, 1960. – 343 с.
7. Гоцуляк Л.Е. Исследование органно-тканевых особенностей содержания некоторых биоэлементов и металлопротеидов при действии рентгеновского облучения и тиофосфамида: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Л., 1985. – 38 с.
8. Гоцуляк Л.Е., Гава С.А. Исследование органно-тканевых особенностей содержания биоэлементов железа, меди и кобальта при действии рентгеновского облучения. – В кн.: Материалы Всесоюз. симпозиума «Микроэлементозы человека». – М., 1989. – С. 72.
9. Зюзин И.К. О значении некоторых микроэлементов в развитии лучевой патологии // Радиобиология. – 1963. – 3, вып. 3. – С. 364–368.
10. Петрина Л.Г. Влияние ионизирующей радиации на содержание микроэлементов и активность ферментов в крови собак. – В кн.: Тез. докл. XI Всесоюз. конф. по биологической роли микроэлементов и их применению в сельском хозяйстве и медицине. – Самарканд, 1990. – Т.2. – С.188–189.
11. Петрина Л.Г. Динаміка ферментної активності крові тварин, опромінених в малих дозах радіації. – В кн.: VI Укр.біохім. з'їзд: Тези доп. – К., 1992. – Ч.III. – С.171.
12. Петрина Л.Г. Состояние дыхательных свойств крови собак после облучения рентгеновскими лучами: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. – К., 1990. – 24 с.
13. Савицкий И.В., Гоцуляк Л.Е. Содержание меди в крови и активность церулоплазмينا в сыворотке крови при воздействии рентгеновских лучей // Радиобиология. – 1980. – 20, вып. 5. – С. 743–746.
14. Саенко Е.Л., Басевич З.В., Ярополов А.И. Рецепция церулоплазмينا на эритроцитах человека // Биохимия. – 1988. – 53, вып.8. – С.1310–1315.
15. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения (Обзор литературы) // Вопр. мед. химии. – 1986. – № 5. – С.7–14.
16. Шустов В.Я., Маркина Л.Ю. Микроэлементы и их роль в развитии железодефицитных анемий в Поволжье. – В кн.: Материалы Всесоюз. симпозиума «Микроэлементозы человека». – М., 1989. – С.316–318.
17. Lee G.R., Cartwright G.E., Wintrobe M.M. Heme biosynthesis in copper deficient swine // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1968. – 127, №4. – P.977–981.

18. Linder M.C. Copper within vertebrate cell. Biochemistry of Copper / Ed. Frieden E. – New York: Plenum, 1991. – P.163 – 239.
19. Percival S.S., Harris E.D. Copper transport from ceruloplasmin: characterization of the cellular uptake mechanism // Amer. J. Physiol. – 1990. – **258**. – P.140 – 146.
20. Ragen H.A., Nacht S., Lee G.R. et al. Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper-deficient swine // Ibid. – 1969. – **217**, № 5. – P.1320 – 1323.
21. Vulpe C.D., Packman S. Cellular copper transport // Annu. Rev. Nutr. – 1995. – **15**. – P.293 – 322.

*Івано-Франк.мед. академія*

*Матеріал надійшов до редакції 18.10.2002*