

УДК 577.118:616.24/.36:547.854.6:546.28-31-002:57.085

## СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И ЛЕГКОГО КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С SiO<sub>2</sub>-ВОСПАЛЕНИЕМ

<sup>1</sup>Селятицкая В.Г., <sup>1</sup>Пальчикова Н.А., <sup>2</sup>Заксас Н.П.

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, e-mail: csem@soramn.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

Целью работы: изучить содержание микроэлементов – Zn, Cu, Mn, Mo в тканях печени и легкого крыс с аллоксановым диабетом после индукции у них воспаления внутривенным введением суспензии микро-частиц SiO<sub>2</sub>. У крыс с диабетом относительно здоровых животных содержание Zn в печени и легкого было повышено в 4,6 и 4,0; Cu – в 3,0 и 1,7; Mn – в 1,6 и 1,8; Mo – в 3,7 и 4,5 раза соответственно. Введение здоровым крысам микрочастиц SiO<sub>2</sub> достоверных изменений содержания микроэлементов в тканях печени и легкого не вызвало. Введение крысам с аллоксановым диабетом микрочастиц SiO<sub>2</sub> привело уже через 1 сутки к снижению в печени крыс в 1,8 раза содержания Zn, в 2,7 – Cu, в 2,2 – Mn и в 4 раза – Mo. Только концентрация Zn в ткани печени осталась повышенной в 2 раза относительно контрольного уровня как через 1, так и через 4 суток после введения SiO<sub>2</sub>. Аналогичная, хотя и менее выраженная, динамика изменения содержания микроэлементов была отмечена в ткани легкого.

**Ключевые слова:** крысы, аллоксановый диабет, SiO<sub>2</sub> – воспаление, печень, легкое, микроэлементы

## THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN RAT LIVER AND LUNG TISSUE UNDER ALLOXAN DIABETES COUPLED WITH SiO<sub>2</sub>-INFLAMMATION

<sup>1</sup>Selyatitskaya V.G., <sup>1</sup>Palchikova N.A., <sup>2</sup>Zaksas N.P.

<sup>1</sup>Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine Siberian Branch RAMS, Novosibirsk, e-mail: csem@soramn.ru;

<sup>2</sup>Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry Siberian Branch RAS, Novosibirsk

The aim of investigation was the studying of trace elements content at rats with alloxan diabetes after initiation of inflammation by intravenous injection of SiO<sub>2</sub> micro particles suspension. Zn content at liver and lung of rats with diabetes was increased 4,6-fold and fourfold in comparison with its concentration at healthy animals, respectively. The increase of other trace elements concentration was threefold and 1,7-fold for Cu, 1,6-fold and 1,8-fold for Mn, 3,7-fold and 4,5-fold for Mo. The injection of SiO<sub>2</sub> micro particles into healthy rats called no reliable changes in trace elements content at its liver and lung. However, SiO<sub>2</sub> injection into rats with alloxan diabetes brought to decrease of mentioned elements content in liver, 1,8-fold for Zn, 2,7-fold for Cu, 2,2-fold for Mn and fourfold for Mo, yet next day. Only concentration of Zn in liver tissue stayed increased twofold against control level both at the next day and four day later SiO<sub>2</sub> injection. Similarly, though less expressive, trace elements content variation dynamics was noted for lung tissue.

**Keywords:** rats, alloxan diabetes, SiO<sub>2</sub>-inflammation, liver, lung, trace elements

Содержание микроэлементов (МЭ) в здоровом организме, его органах и тканях поддерживается в определенных границах. Баланс МЭ обусловлен их важной ролью в процессах жизнедеятельности. Они участвуют в многочисленных процессах комплексообразования с природными лигандами, такими как нуклеиновые кислоты, углеводы, пептиды, белки, витамины, гормоны, и обеспечивают их биологические функции [6]. Нарушения баланса МЭ в организме играют значимую роль в этиологии и патогенезе многих заболеваний [2]. Показана важная роль МЭ в развитии сахарного диабета [15], особенно второго типа [9, 14], и нарушений толерантности к глюкозе [14]. Особый интерес к МЭ при сахарном диабете обусловлен применением МЭ для разработки новых методов лечения сахарного диабета [15]. Значимость МЭ в патогенезе сахарного диабета и его осложнений обусловлена

антиоксидантными свойствами, которые МЭ проявляют в связанном с ферментами системы антиоксидантной защиты виде [8, 13, 15]. Такая взаимосвязь антиоксидантного и микроэlementного статусов важна для понимания роли МЭ в патогенезе различных заболеваний [4], поскольку по современным представлениям именно окислительный стресс играет ключевую роль в развитии патологических процессов в организме [3].

Нарушения баланса МЭ при сахарном диабете проявляются в разнонаправленных изменениях содержания отдельных МЭ в крови и тканях [10, 14]. Это позволяет предположить связь изменений содержания МЭ либо с тяжестью заболевания, либо с действием каких-либо дополнительных факторов. В качестве таких модифицирующих микроэlementный баланс факторов при диабете могут выступать сочетанные патологические процессы, например вос-

паление. Хорошо известна высокая подверженность больных сахарным диабетом инфекционным и неинфекционным воспалительным заболеваниям.

**Цель исследования:** изучить содержание микроэлементов – меди, цинка, марганца, молибдена, в тканях печени и легкого крыс с аллоксановым диабетом после индукции воспаления внутривенным введением микрочастиц  $\text{SiO}_2$ .

#### Материал и методы исследования

Работу проводили на половозрелых крысах-самцах породы Вистар. Животных содержали в одиночных клетках на стандартных кормах и со свободным доступом к воде. Во время эксперимента крыс разделили на 4 группы – контрольную и три подопытные. В контрольной группе были интактные животные. У крыс 1-й подопытной группы вызвали аллоксановый диабет путем однократного внутривенного введения раствора аллоксана, разведенного в 0,85% водном растворе NaCl, в дозе 17 мг/100 г массы тела. Крысам 2-й подопытной группы однократно в хвостовую вену ввели суспензию микрочастиц диоксида кремния ( $\text{SiO}_2$ ) марки «S-563» (Sigma) с размером 1–5 мкм в 0,85% водном растворе NaCl в дозе 10 мг/100 г массы тела, моделируя тем самым гранулематозное воспаление [7]. Крысам 3-й подопытной группы суспензию микрочастиц  $\text{SiO}_2$  ввели через 8 суток после введения аллоксана на фоне развившегося заболевания. Животных 1-й группы вывели из эксперимента через 9 суток после введения аллоксана, животных 2-й и 3-й групп – через 1 и 4 суток после введения микрочастиц  $\text{SiO}_2$ . На всех сроках наблюдения в группах было по 5 животных. Формирование аллоксанового диабета у крыс подтверждали измерением в сыворотке крови содержания глюкозы ферментативным методом с использованием наборов «GLU» фирмы «BioСop». Ткань печени и легкого (по 1 г) забирали в пластиковые чашки Петри, высушивали до постоянного веса в термостате при 40 °С и хранили в пластиковых контейнерах. Содержание кремния (Si), цинка (Zn), меди (Cu), марганца (Mn) и молибдена (Mo) в высушенных образцах определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с возбуждением спектров в двухструйной дуговой плазме высокой мощности. Метод не требует предварительного растворения образца, что минимизирует потери элементов и риск загрязнения пробы. Результаты выражали в мкг МЭ на 1 г сухого веса ткани.

Статистическую обработку результатов проводили методом дисперсионного анализа с использованием критерия Краскела-Уоллиса для множественных и непараметрического критерия Манна-Уитни для парных сравнений. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ( $p < 0,05$ ). В таблице и тексте результаты представлены как среднее и ошибка среднего ( $M \pm m$ ), при изложении результатов по содержанию в тканях Si – как медиана и интерквартильный размах (в скобках).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Содержание глюкозы в сыворотке крови крыс контрольной группы составило  $6,2 \pm 0,1$  ммоль/л; крыс 1-й подопыт-

ной группы с аллоксановым диабетом –  $27,4 \pm 4,3$  ммоль/л ( $p < 0,01$  по сравнению с величиной показателя у крыс контрольной группы); крыс 2-й группы –  $6,4 \pm 0,3$  и  $6,8 \pm 0,2$  ммоль/л через 1 и 4 суток после введения микрочастиц  $\text{SiO}_2$ ; крыс 3-й группы –  $30,7 \pm 5,3$  и  $25,1 \pm 2,3$  ммоль/л через 1 и 4 суток после введения микрочастиц  $\text{SiO}_2$  на фоне аллоксанового диабета (для обеих величин  $p < 0,01$  по сравнению со значениями показателя у крыс контрольной и 2-й подопытной групп). Следовательно, введение аллоксана вызывает стойкое повышение содержания глюкозы, что позволяет говорить о развитии заболевания, моделирующего сахарный диабет 1 типа. Введение микрочастиц  $\text{SiO}_2$  не вызывает дополнительного изменения величин содержания глюкозы в сыворотке крови ни у крыс 2-й, ни у крыс 3-й подопытных групп относительно их исходных значений.

Медианы концентрации Si в тканях печени и легкого животных контрольной группы (фоновые уровни) составили 15 (12–19) и 18 (15–22) мкг/г; у крыс 1-й подопытной группы с аллоксановым диабетом – 14 (11–17) и 21 (18–24) мкг/г соответственно. Медианы концентрации Si в тканях печени и легкого животных 2-й группы через 1 сутки после введения микрочастиц  $\text{SiO}_2$  составили 897 (75–900) и 423 (48–975) мкг/г,  $p < 0,01$  относительно величин соответствующих показателей у крыс контрольной группы, а через 4 суток – 453 (12–1112) и 144 (18–330) мкг/г соответственно. Медианы концентрации Si в тканях печени и легкого животных 3-й группы через 1 сутки после введения микрочастиц  $\text{SiO}_2$  на фоне аллоксанового диабета составили 409 (16–980) и 851 (52–2020) мкг/г, а через 4 суток – 660 (12–1308) и 556 (26–1350) мкг/г,  $p < 0,05$  для содержания Si в тканях легкого через 1 и 4 суток относительно величины соответствующего показателя у крыс контрольной группы.

Таким образом, концентрация Si в тканях печени и легкого здоровых и крыс с диабетом через 1 сутки после внутривенного введения микрочастиц  $\text{SiO}_2$  увеличилась в несколько раз, что свидетельствует о поступлении в них микрочастиц диоксида кремния. Небиodeградебельные микрочастицы  $\text{SiO}_2$  в печени и легком поглощаются резидентными макрофагами, часть из которых гибнет, а часть инициирует формирование гранулем [7], способствуя тем самым развитию гранулематозного воспаления. Высвобождающиеся микрочастицы  $\text{SiO}_2$  могут быть повторно фагоцитированы или преимущественно выведены из организма [2]. Именно поэтому уже через 4 суток

после инъекции SiO<sub>2</sub> содержание Si в печени и легком у здоровых животных снижается по сравнению с первыми сутками; у крыс с аллоксановым диабетом такого снижения не отмечено, что может быть обусловлено нарушениями процессов выведения при диабете.

В таблице представлены результаты измерения содержания МЭ в тканях печени и легкого через 1 и 4 суток после введения микрочастиц SiO<sub>2</sub> здоровым или крысам с аллоксановым диабетом. У крыс 1-й группы с диабетом резко изменилось содержание изученных МЭ. По сравнению с величиной соответствующего показателя у животных контрольной группы, у крыс с диабетом со-

держание Zn в печени выросло в 4,6 раза, в легком – 4,0 раза; Cu – в 3,0 и 1,7; Mn – в 1,6 и 1,8; Mo – в 3,7 и 4,5 раза соответственно. Полученные сведения согласуются с результатами других авторов, которые выявили накопление Cu, Zn и Mn в печени и других тканях крыс с диабетом. Они объясняют накопление МЭ с экспрессией Zn-, Cu-, Mn-содержащих супероксиддисмутаза и металлотионеинов, и расценивают его как защиту от действия окислительного стресса [8, 11]. Повышение содержания Mo в печени и легком крыс с диабетом можно объяснить активацией Mo-содержащих оксидаз при окислительном стрессе [12].

Содержание микроэлементов (мкг/г) в тканях печени и легкого после введения микрочастиц SiO<sub>2</sub> здоровым крысам и животным с аллоксановым диабетом (M ± m)

Микро-элемент	Сутки после введения SiO <sub>2</sub>	Здоровые крысы	Крысы с аллоксановым диабетом	Здоровые крысы	Крысы с аллоксановым диабетом
		Печень		Легкое	
Zn	0	50 ± 6	233 ± 9*	52 ± 4	207 ± 22 *
	1	60 ± 3	130 ± 11*	62 ± 3	127 ± 12 *
	4	58 ± 10	102 ± 4*	76 ± 9	98 ± 12
<i>p</i>			0–1,4 < 0,05 1–4 < 0,05		0–1,4 < 0,05
Cu	0	11,6 ± 1,2	35,3 ± 2,8*	5,5 ± 0,5	9,2 ± 0,8 *
	1	13,4 ± 0,5	13,0 ± 0,6	7,2 ± 1,2	10,8 ± 0,6
	4	13,7 ± 1,6	14,6 ± 0,7	6,9 ± 0,4	7,6 ± 0,9
<i>p</i>			0–1,4 < 0,05		
Mn	0	11,8 ± 0,8	18,7 ± 1,8 *	1,35 ± 0,18	2,40 ± 0,15*
	1	8,5 ± 0,4	8,3 ± 0,3	1,38 ± 0,13	1,32 ± 0,10
	4	9,9 ± 0,9	9,5 ± 0,8	1,30 ± 0,28	1,20 ± 0,05
<i>p</i>			0–1,4 < 0,05		0–1,4 < 0,05
Mo	0	3,4 ± 0,5	12,7 ± 2,2*	1,15 ± 0,27	5,20 ± 0,60*
	1	3,0 ± 0,4	3,2 ± 0,2	0,58 ± 0,06	1,57 ± 0,69
	4	3,3 ± 0,4	4,1 ± 0,3	0,58 ± 0,08	1,06 ± 0,61
<i>p</i>			0–1,4 < 0,05		0–1,4 < 0,05

Примечание. \* – *p* < 0,05 по сравнению с величиной соответствующего показателя у здоровых животных.

Введение крысам микрочастиц SiO<sub>2</sub> таких значительных изменений содержания изучаемых МЭ в тканях печени и легкого, как при аллоксановом диабете, не вызвало (см. таблицу), хотя на аналогичной экспериментальной модели было выявлено нарастание активности в этих тканях процессов перекисного окисления липидов [1]. Через 1 и 4 суток после введения SiO<sub>2</sub> отмечены тенденции к повышению содержания в тканях печени и легкого Zn и Cu, снижению в ткани печени содержания Mn, а легкого – Mo.

Инициация процессов воспаления введением микрочастиц SiO<sub>2</sub> крысам с аллоксановым диабетом (3-я группа) вызвала выраженные изменения содержания МЭ в тканях. В ткани печени крыс с диабетом

через 1 сутки после введения SiO<sub>2</sub> в 1,8 раза снизилось содержание Zn, в 2,7 раза – Cu, в 2,2 раз – Mn и в 4 раза – Mo; через 4 суток дополнительных изменений величин этих показателей не было. Только концентрация Zn осталась выше контрольного значения как через 1, так и через 4 суток после введения SiO<sub>2</sub> крысам с диабетом. Аналогичная, хотя и менее выраженная, динамика изменения содержания МЭ была отмечена в ткани легкого (см. таблицу).

Показано, что Zn является основным МЭ, который входит в активный центр металлотионеинов, внутриклеточных цистеин-богатых белков, которые играют важную роль в регуляции гомеостаза металлов в тканях и выступают, как антиоксиданты

широкого спектра действия, предотвращающие окислительное разрушение клеток [8]. По мнению специалистов, важной характеристикой микроэлементного статуса является не только абсолютное содержание МЭ, но и их соотношение [4]. Так, авторами показано, что чем выше коэффициент Zn/Cu, тем устойчивее система антиоксидантной защиты. В наших исследованиях значение этого коэффициента было практически одинаковым для двух группы крыс – контрольной и 2-й подопытной (введение здоровым крысам микрочастиц SiO<sub>2</sub>): 4,2–4,5 для печени и 8,6–11 для легкого. У крыс с аллоксановым диабетом величина отношения Zn/Cu увеличилась для тканей печени и легкого в 1,5 и 2 раза, что указывает на преимущественное протекание антиоксидантных реакций. После введения животным с аллоксановым диабетом микрочастиц SiO<sub>2</sub>, несмотря на снижение абсолютного содержания указанных МЭ в печени и легком, величина отношения Zn/Cu осталась повышенной, особенно для печени. Результаты позволяют говорить о поддержании активности систем антиоксидантной защиты в тканях печени и легкого крыс с аллоксановым диабетом даже в условиях дополнительной индукции прооксидантных реакций при воспалении.

### Заключение

У животных с аллоксановым диабетом отмечено перераспределение МЭ между их оборотными и резервными пулами. В тканях печени и легкого накапливаются МЭ, участвующие в составе металлолигандных комплексов в реакциях окислительного стресса и антиоксидантной защиты. Индукция воспаления внутривенным введением микрочастиц SiO<sub>2</sub> здоровым крысам меняет металлолигандный гомеостаз в значительно меньшей степени, чем диабет, при этом направление изменений концентрации МЭ в тканях имеет определенную специфику. Так, если содержание Zn и Cu в тканях печени и легкого, как и при диабете, повышается, то Mn и Mo – либо не меняется, либо снижается. Индукция воспаления у крыс с аллоксановым диабетом способствует снижению концентраций всех изученных МЭ и возвращению их величин до уровней, характерных для значений у контрольных животных, за исключением Zn, концентрация которого остается повышенной как в ткани печени, так и легкого. Можно предположить, что подобные изменения содержания МЭ в тканях отражают снижение активности окислительного стресса. Если это предположение справедливо, то воспаление, индуцируемое введением микрочастиц

SiO<sub>2</sub>, будет вызывать позитивные сдвиги метаболизма у крыс с диабетом. В статье, опубликованной нами ранее [5], было показано, что на поздних сроках аллоксанового диабета у крыс, которым индуцировали воспаление введением микрочастиц SiO<sub>2</sub>, содержание глюкозы в крови уменьшалось до величин, более низких, чем у крыс с диабетом. Вопрос о механизмах подобного эффекта остается открытым.

### Список литературы

1. Макарова О.П. Перекисное окисление липидов в печени и легких при SiO<sub>2</sub>-гранулематозе / О.П. Макарова, М.А. Саперова, В.А. Шкурупий // *Бюл. exper. биол. мед.* – 2010. – № 6. – С. 640–643.
2. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин. – Новосибирск: АТРА, 2008. – 224 с.
4. Ракитский В.Н. Антиоксидантный и микроэлементный статус организма: современные проблемы диагностики / В.Н. Ракитский, Т.В. Юдина // *Вестник РАМН.* – 2005. – №3. – С. 33–36.
5. Реакция адренокортикальной системы на индукцию воспаления диоксидом кремния у крыс с аллоксановым диабетом / Н.В. Кузнецова, Н.А. Пальчикова, В.Г. Селятницкая, В.А. Шкурупий // *Бюл. exper. биол. мед.* – 2010. – № 6. – С.631–634.
6. Роль микроэлементов в нарушении и коррекции металлолигандного гомеостаза / Ю.И. Афанасьев, Н.И. Калетина, Ю.Я. Харитонов, Л.П. Лазурин, М.Л. Какушкина, В.Ф. Захарова, Л.Г. Гарстукова // *Вестник РАМН.* – 1995. – № 10. – С. 44–48.
7. Формирование SiO<sub>2</sub>-индуцированных гранул у мышей разных линий / Я.Ш. Шварц, А.А. Зубахин, А.С. Устинов, М.И. Душкин, Ю.И. Рагино // *Бюл. exper. биол. мед.* – 2000. – №1. – С. 20–24.
8. Cai L. Metallothionein as an adaptive protein prevents diabetes and its toxicity / L. Cai // *Nonlinearity in Biology, Toxicology and Medicine.* – 2004. – Vol.2. – P. 89–103.
9. Correlation between microalbuminuria and urinary copper in tyre two diabetic patients / A. Talei, S. Jabari, M.H. Bigdeli, H. Farahani, M. Siavash // *Indian J. Endocrinol. Metabolism.* – 2011. – Vol.15, №4. – P. 316–319.
10. Failla M.L. Altered Tissue Content and Cytosol Distribution of Trace Metals in Experimental Diabetes / M.L. Failla, R.A. Kiser // *J. Nutr.* – 1981. – Vol.111. – P. 1900–1909.
11. Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase / S.A. Madsen-Bouterse, Q. Zhong, G. Mohammad, Y.S. Ho, R.A. Kowluru // *Free Radic. Res.* – 2010. – Vol.44, №3. – P. 313–321.
12. Rashidi M.R. Inhibitory effects of flavonoids on molybdenum hydroxylases activity / M.R. Rashidi, H. Nazemiyeh // *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2010. – Vol.6, №2. – P. 133–152.
13. Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes / A. Tanaka, H. Kaneto, T. Miyatsuka, K. Yamamoto, K. Yoshiuchi, Y. Yamasaki, I. Shimomura, T. Matsuoka, M. Matsuhisa // *Endocrine J.* – 2009. – Vol. 56, №5. – P. 699–706.
14. Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose



tolerance, and fasting glucose / M.A. Serdar, F. Bakir, A. Hasimi, T. Celik, O. Akin, L. Kenar, O. Aykut, M. Yildirimkaya // *Int. J. Diabetes Dev. Countries*. – 2009. – Vol.29, №1. – P. 35–40.

15. Wiernsperger N. Trace elements in glucometabolic disorders: an update / N. Wiernsperger, J.R. Rapin // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2010. – Vol.2. – 70. available at: [www.dmsjournal.com/content/2/1/70](http://www.dmsjournal.com/content/2/1/70).

### References

1. Makarova O.P., Saperova M.A., Shkurupy V.A. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2010, no 6, pp. 640–643.

2. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. *Mikroelementozy cheloveka* [Human trace element disturbances]. Moscow, Meditsina, 1991. 496 p.

3. Menshikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. *Okislitelnyi stress: patologicheskie sostoianiya i zbolevaniya* [Oxidative stress: Pathologic status and diseases]. Novosibirsk, ATRA, 2008. 224 p.

4. Rakitsky V.N., Yudina T.V. *Vestnik RAMN – Bulletin of RAMS*, 2005, no 3, pp. 33–36.

5. Kuznetsova N.V., Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Shkurupy V.A. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2010, no 6, pp. 631–634.

6. Afanas'ev Yu.I., Kaletina N.I., Kharitonov Yu.Ya., Lazurina L.P., Kakushkina M.L., Zakharova V.F., Garstukova L.G. *Vestnik RAMN – Bulletin of RAMS*, 1995, no 10, pp. 44–48.

7. Shvarts Ya.Sh., Zubakhin A.A., Ustinov A.S., Dushkin M.I., Ragino Yu.I. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000, no 1, pp. 20–24.

8. Cai L. *Nonlinearity in Biology, Toxicology and Medicine*, 2004, 2, 89–103.

9. Talaei A., Jabari S., Bigdeli M.H., Farahani H., Siavash M. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2011, 15(4), 316–319.

10. Failla M.L., Kiser R.A. *J. Nutr.*, 1981, 111, 1900–1909.

11. Madsen-Bouterse S.A., Zhong Q., Mohammad G., Ho Y.S., Kowluru R.A. *Free Radic. Res.*, 2010, 44(3), 313–321.

12. Rashidi M.R., Nazemiyeh H. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2010, 6(2), 133–152.

13. Tanaka A., Kaneto H., Miyatsuka T., Yamamoto K., Yoshiuchi K., Yamasaki Y., Shimomura I., Matsuoka T., Matsuhisa M. *Endocrine J.*, 2009, 56(5), 699–706.

14. Serdar M.A., Bakir F., Hasimi A., Celik T., Akin O., Kenar L., Aykut O., Yildirimkaya M. *Int. J. Diabetes Dev. Countries*, 2009, 29(1), 35–40.

15. Wiernsperger N., Rapin J.R. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2010, 2, 70, available at: [www.dmsjournal.com/content/2/1/70](http://www.dmsjournal.com/content/2/1/70).

### Рецензенты:

Усынин И.Ф., д.б.н., зав. лабораторией молекулярной биологии клетки ФГБУ «НИИ биохимии» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск.

Лушников Е.Л., д.б.н., профессор, зав. лабораторией цитологии и клеточной биологии ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 03.02.2012.