

Стан імунної системи та вуглеводного обміну в організмі вагітних самок щурів за дії хром цитрату

Р.Я.Іскра

Інститут біології тварин НААН, лабораторія біохімії адаптації та онтогенезу тварин
Львів, Україна

Досліджували вплив хром цитрату в кількості 100 мкг Сг/л води на показники імунної системи та вуглеводного обміну в організмі вагітних самок щурів. За дії хром цитрату в крові самок щурів встановлено збільшення кількості еритроцитів ($p < 0,001$), підвищення функціональної активності лейкоцитів і зниження вмісту циркулюючих імунних комплексів. Крім цього, в крові самок дослідної групи знижується рівень глюкози та зростає вміст глікогену в печінці ($P < 0,001$) та м'язах ($P < 0,05$). Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази за дії хром цитрату знижується в печінці, нирках ($P < 0,05$), селезінці ($P < 0,001$), легенях, мозку і м'язах, однак підвищується в тканинах плодів і міокарда. Активність лактатдегідрогенази була вищою в печінці ($P < 0,05$), скелетних м'язах, міокарді ($P < 0,01$) та плодах щурів дослідної групи, але нижчою в тканинах нирок, селезінки ($P < 0,05$), легень і мозку. Зміни показників імунної системи та вуглеводного обміну, які відбувалися в організмі вагітних самок щурів дослідної групи, можуть бути пов'язані з особливостями дії хром цитрату за умови гормональної перебудови та підвищеного метаболічного навантаження організму під час вагітності.

Ключові слова: щури, хром цитрат, імунна система, вуглеводний обмін.

ВСТУП

Тривалентний хром (Сг), як есенціальний елемент, необхідний для нормального обміну речовин в організмі людини та тварин [13]. Цей мікроелемент є біологічно активним у складі олігопептиду хромодуліну, який активує дію інсуліну шляхом сприяння зв'язуванню гор-

мону з рецепторами на поверхні клітини [16]. Звідси випливає, що основна фізіологічна дія хрому — підсилювати ефекти інсуліну щодо перетворення глюкози. Доведено, що за недостатності надходження Сг в організмі виникають метаболічні порушення, симптоми яких подібні до тих, що спостерігаються при діабеті та серцево-судинних хворобах [7]. Додаткове введення в дієту Сг за цих умов приводить до значного поліпшення фізіологічних і клінічних показників крові, у тому числі рівня глюкози та інсуліну. Поряд із цим цей мікроелемент активує ензими і стабілізує білки та нуклеїнові кислоти, підвищує імунітет [16]. Аналіз сучасних літературних джерел свідчить про встановлений вплив мінеральних та органічних сполук хрому (III) на вуглеводний обмін [11] та імунну систему [14]. Однак в літературі відсутні дані щодо його дії на метаболічні процеси в організмі самок у стані вагітності. Оскільки перебудова життєдіяльності організму вагітних супроводжується біохімічними змінами, спрямованими на забезпечення адекватного метаболізму за періодами перебігу вагітності, а також росту і розвитку плода, метою досліджень було з'ясувати вплив хром цитрату на імунну систему та вуглеводний обмін в організмі вагітних самок щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені на 12 самках білих щурів лінії Вістар масою 180-200 г, які перебували у віварії Інституту біології тварин НААН за відповідних умов освітлення, температурного режиму та стандартного раціону. Самки були розподілені на дві групи — контрольну і дослідну, по 6 тварин у кожній. Від початку спаровування тваринам дослідної групи, на відміну від контрольної, до води, яку випоювали, додавали розчин хром цитрату в кількості 100 мкг Сг/л. З розрахунку кількості випитої щурами води за добу це становило 10-12 мкг Сг/кг маси

тіла. Через 20 діб після спаровування здійснювали забій самок під ефірним наркозом. Матеріалом для досліджень була кров, у якій досліджували кількість еритроцитів і лейкоцитів, лейкограму, вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та функціональну активність лейкоцитів за НСТ-тестом, вміст глюкози, а в тканинах – вміст глікогену та активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [3]. Отримані цифрові дані обробляли статистично за допомогою програми Microsoft EXCEL з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено, що за дії хром цитрату в організмі вагітних самок щурів відбуваються зміни гематологічних та імунобіохімічних показників, які характеризують їх фізіологічний стан. Зокрема, у крові самок щурів дослідної групи збільшується на 16,3% ($p < 0,001$) кількість еритроцитів (табл. 1), що має позитивний ефект, оскільки відомо, що під час вагітності в крові знижується рівень еритроцитів [2]. Кількість лейкоцитів за дії хром цитрату в крові самок дещо знижується, що відбувається за рахунок зрілих форм нейтрофільних гранулоцитів, кількістю яких також зменшується, однак ці зміни не є вірогідні.

Слід вказати, що відносна кількість лімфоцитів у крові самок дослідної групи дещо зростає (табл. 1). Якщо врахувати, що кількість лімфоцитів та їх диференціація значно пригнічуються за дії збільшеного рівня естрогенів, що

спостерігається під час вагітності щурів [12], то таке зростання їх рівня в дослідній групі свідчить про посилення специфічного імунітету в організмі. Результати досліджень інших авторів [10] також свідчать про пригнічення імунологічної активності організму в період вагітності, а саме дії природних кілерів. Цей факт підтверджується даними Б.М.Венцьківського і співавт. [2], які вказують на зниження кілерної цитотоксичності у вагітних у зв'язку з дією прогестерону.

Показники неспецифічної резистентності в організмі самок щурів за дії хром цитрату вірогідно не змінюються. Однак вміст ЦІК у крові тварин дослідної групи має тенденцію до зниження, у той час як функціональна активність лейкоцитів, яка виражається НСТ-тестом – до підвищення. Таким чином, зміни функціонального стану імунної системи, які відбуваються в організмі вагітних самок щурів за дії хром цитрату, можливо, пов'язані з гормональною перебудовою організму під час вагітності.

У дослідженнях встановлено підвищений рівень глюкози в крові вагітних самок щурів контрольної групи, тоді як за впливу хром цитрату він знижується на 22,0% (табл. 2). Це, очевидно, зумовлено кращим надходженням глюкози до клітин організму. У клітинах тканин глюкоза відкладається у вигляді глікогену, що підтверджується зростанням його вмісту за дії хрому в печінці (на 22,2%; $P < 0,001$) та м'язах (на 12,5%; $P < 0,05$) щурів дослідної групи (табл. 2).

Крім цього, глюкоза, яка проникає в клітини тканин організму, окислюється в гліколітичному та пентозофосфатному (ПФШ) шляхах. Про інтенсивність протікання ПФШ судять за активністю Г-6-ФДГ. Активність цього ен-

ТАБЛИЦЯ 1

Гематологічні та імунологічні показники організму самок щурів за дії хром цитрату ($M \pm m, n=6$)

Показник	Група тварин	
	Контрольна	Дослідна
Еритроцити, Т/л	4,78±0,12	5,56±0,12***
ЦІК, мМоль/л	62,40±4,42	56,43±4,72
НСТ-тест, %	8,11±0,77	8,50±0,38
Лейкоцити, Г/л	5,25±0,25	4,69±0,44
Лімфоцити, %	61,25±2,26	64,02±1,27
Базофіли, %	1,00±0,01	1,00±0,01
Еозинофіли, %	1,62±0,26	2,17±0,32
Моноцити, %	1,25±0,25	1,00±0,01
Нейтрофіли, %	паличкоядерні	1,62±0,18
	сегментоядерні	33,62±2,57
		29,75±0,88

Примітки: вірогідні різниці показників дослідної групи порівняно з контрольною: *** – $p < 0,001$.

ТАБЛИЦЯ 2

Вміст глюкози в крові та глікогену в тканинах самок щурів за дії хром цитрату ($M \pm m$, $n=6$)

Група	Глюкоза, ммоль/л	Глікоген, г/кг	
		Печінка	Скелетні м'язи
Контрольна	9,44±0,96	2,07±0,09	0,96±0,04
Дослідна	7,36±1,59	2,53±0,02***	1,08±0,03*

Примітки: вірогідні різниці показників дослідної групи порівняно з контрольною: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

зиму в тканинах самок дослідної групи порівняно з контролем знижується: у печінці – на 37,9%, нирках – на 58,3% ($P < 0,05$), селезінці – на 39,4% ($P < 0,001$), легенях – на 14,3%, мозку – на 50,0%, скелетних м'язів – на 47,0%, за винятком міокарда, де активність підвищується на 128,8%, та плодів – на 7,1% (табл. 3). Зниження ензиматичної активності в більшості досліджуваних тканин тварин дослідної групи може бути пов'язане з безпосередньою інактивацією ензиму хромом і свідчить про пригнічення ПФШ окислення глюкози у вагітних самок. Низький рівень регенованого НАДФН може бути причиною зниження глутатіонредуктазної активності в тканинах щурів. Крім цього, відомо, що експресія Г-6-ФДГ пов'язана із вмістом внутрішньоклітинних активних форм кисню та продуктів перекисного окислення ліпідів [8]. У дослідженнях деяких авторів вказується, що за різних умов активність Г-6-ФДГ зростає у відповідь на окисний стрес, для підтриман-

ня глутатіону у відновленій формі [9]. Оскільки Г-6-ФДГ – це головне джерело клітинного НАДФН, який необхідний не тільки для метаболізму глутатіону, але є необхідним кофактором для всіх ізоформ синтази оксиду азоту. Є дані, що концентрація позаклітинної глюкози регулює експресію гена iNOS і продукування NO через Г-6-ФДГ-залежний механізм [15].

Про гліколітичний шлях окислення глюкози свідчить активність ензиму ЛДГ в тканинах самок щурів. Активність ЛДГ зростає в печінці (на 70,8%; $P < 0,05$), скелетних м'язів (на 56,4%), міокарді (на 282,1%; $P < 0,01$) та плодах щурів (на 45,6%), що свідчить про активацію кінцевої ланки гліколізу в цих тканинах. В інших тканинах активність ензиму знижується: у нирках – на 10,1%, селезінці – на 79,8% ($P < 0,05$), легенях – на 27,2% і мозку – на 29,0% (табл. 3). Отримані дані вказують на неоднакові механізми та тканинну специфічність дії хрому на процеси окислення глюкози і впливу на їх пере-

ТАБЛИЦЯ 3

Активність ензимів вуглеводного обміну в тканинах самок щурів за дії хром цитрату ($M \pm m$, $n=6$).

Тканини	Група	Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, ммоль НАДФ ⁺ /хв. *мг протеїну	Лактатдегідрогеназа, ммоль НАДН/хв. *мг протеїну
Печінка	Контрольна	5,96±0,96	0,48±0,10
	Дослідна	3,70±0,97	0,82±0,11*
Нирки	Контрольна	3,26±0,69	0,99±0,28
	Дослідна	1,36±0,46*	0,89±0,27
Селезінка	Контрольна	3,20±0,23	1,68±0,54
	Дослідна	1,94±0,11***	0,34±0,03*
Легені	Контрольна	0,70±0,11	1,14±0,11
	Дослідна	0,60±0,29	0,83±0,29
Мозок	Контрольна	0,84±0,29	2,17±0,34
	Дослідна	0,42±0,18	1,54±0,25
Міокард	Контрольна	1,56±0,93	0,67±0,19
	Дослідна	3,57±0,78	2,56±0,49**
Скелетні м'язи	Контрольна	0,83±0,21	0,78±0,19
	Дослідна	0,44±0,10	1,22±0,27
Плід	Контрольна	0,42±0,10	1,95±0,43
	Дослідна	0,45±0,06	2,84±0,87

Примітки: вірогідні різниці показників дослідної групи порівняно з контрольною: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

біг активних форм кисню. Доведено, що ЛДГ, хоч і відносно резистентна, проте може інактивуватись активними формами кисню: супероксид-аніоном (O_2^-), пероксидом водню (H_2O_2), гідроксильним радикалом (HO^\cdot) [1].

Домінування того чи іншого ізоферменту ЛДГ з різними кінетичними параметрами завжди пов'язане з певним рівнем лактату й пірувату в тканинах [4]. Ізоензими Н-типу каталізують реакцію перетворення лактату в піруват, а ізоферменти М-типу — зворотний процес. У тканинах з перевагою аеробного обміну речовин переважають ЛДГ-1 та ЛДГ-2, а в тканинах з вираженою здатністю до анаеробного обміну (печінка, скелетна мускулатура) — ЛДГ-4 та ЛДГ-5 [5]. Отже, виявлені зміни активності ензиму в тканинах можуть бути обумовлені змінами ізоензимного спектра. Перерозподіл в ізоензимному складі, ймовірно, пов'язаний зі змінами в експресії генів, що забезпечують синтез Н- та М-субодиниць цього ензиму.

У печінці та скелетних м'язах самок щурів за дії хром цитрату відбувається зростання активності ЛДГ і зниження Г-6-ФДГ, що підтверджує переважання анаеробного шляху метаболізму в цих тканинах. Крім того, в гепатоцитах частина молочної кислоти в нормі ресинтезується в глюкозу і глікоген. Однак при ураженні печінки цей процес може порушуватися, що призводить до виходу молочної кислоти в кров і розвитку ацидозу.

У міокарді — тканині, де переважає аеробний гліколіз, за дії хром цитрату відбувається збільшення активності ЛДГ, очевидно Н-субодиниці. Це може вказувати на зміщення рівноваги реакції в бік утворення пірувату, що сприяє перетворенню останнього в циклі трикарбонових кислот. Інтенсифікація протікання аеробного гліколізу на тлі активації ПФШ в міокарді має позитивний вплив на енергозабезпечення серцево-судинної системи.

Зростання активності ЛДГ в тканинах плода за дії хром цитрату свідчить про можливу інтенсифікацію протікання гліколізу. Відомо, що в тканинах плодів у процесі їх розвитку накопичується значна кількість лактату [4], що є наслідком гіпоксичного стану організму та його особливостей обміну речовин. Інтенсивність процесів метаболізму визначається здебільшого видом тканин та ступенем їх диференціації. На ранніх етапах ембріогенезу ЛДГ є маркером експресії генів і за її ізоензимним складом можна судити про ступінь диференціації клітин [6]. На більш пізньому етапі внутрішньоутробного періоду розвитку, коли вже сформовані усі сис-

теми, ензим є важливим показником інтенсивності метаболічних процесів в організмі плода.

У тканинах плодів щурів контрольної групи переважає активність ензимів анаеробного розпаду над ензимами аеробного окислення. Це пов'язано з тим, що умови внутрішньоутробного розвитку характеризуються відносно низьким рівнем забезпечення кисню. Цей шлях перетворення вуглеводів, очевидно, залишається досить активним у багатьох тканинах новонародженого. Проте за дії хром цитрату у тканинах плода інтенсифікуються процеси анаеробного і аеробного окислення, про що свідчить зростання активності ЛДГ і Г-6-ФДГ. Швидкість і спрямованість метаболізму обумовлена високим біохімічним потенціалом фетальних тканин тварин і залежить від систем адаптивної регуляції.

У досліджуваних тканинах нирок, селезінки, легень і мозку за дії хром цитрату виявлено зниження активності як ензимів гліколізу, так і ПФШ. Зменшення активності Г-6-ФДГ веде до зниження рівня відновлених піридинових нуклеотидів і перешкоджає відновленню окисленого глутатіону. У результаті в тканинах можуть накопичуватися недоокислені продукти та вільнорадикальні сполуки, що зумовлює розвиток ацидозу. Пригнічення активності ЛДГ у цих тканинах під впливом хрому може свідчити про зменшення ролі гліколізу в цих клітинах та, можливо, активніше використання в енергетичному метаболізмі інших субстратів. Проте відомо, що завдяки особливостям ізоферментного складу ЛДГ у досліджуваних тканинах переважають Н-субодиниці. Отже, зниження їх ензиматичної активності може вказувати на пригнічення процесу окислення лактату до пірувату. За впливу хром цитрату у самок щурів знижується активність ензимів гліколізу та ПФШ у тканинах нирок, селезінки, легень і мозку, що може зумовлюватися особливостями функціонального стану цих органів за дії хрому (Ш) під час вагітності.

ВИСНОВКИ

1. При впоюванні вагітним самкам щурів хром цитрату в кількості 100 мкг Сг/л води в крові збільшується кількість еритроцитів ($p < 0,001$), підвищується функціональна активність лейкоцитів і знижується вміст ЦІК.

2. У крові вагітних самок щурів за дії хром цитрату рівень глюкози знижується, а вміст глікогену зростає в печінці ($P < 0,001$) та м'язах ($P < 0,05$).

3. Активність Г-6-ФДГ за дії хром цитрату знижується в печінці, нирках ($P<0,05$), селезінці ($P<0,001$), легенях, мозку і м'язах, за винятком міокарда та плодів, де активність ензиму підвищується.

4. Активність ЛДГ зростає в печінці ($P<0,05$), скелетних м'язах, міокарді ($P<0,01$) та плодах щурів дослідної групи, однак спадає в тканинах нирок, легень, мозку та селезінки ($P<0,05$).

5. Зміни показників імунної системи та вуглеводного обміну, які відбуваються в організмі вагітних самок щурів за дії хром цитрату, можливо, пов'язані з гормональною перебудовою та особливостями функціонування систем організму під час вагітності.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні впливу хром цитрату на метаболічні процеси в організмі новонароджених нащадків самок щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильків О.Ю. Порівняльна характеристика властивостей лактатдегідрогенази з білих м'язів і печінки карася сріблястого (*carassius auratus l.*) / О.Ю.Васильків, В.І.Лушак // Укр. біохім. журнал. — 2010. — Т.82, №2. — С. 29-35.
2. Венціківський Б.М. Сучасні погляди на імунологію вагітності (науковий огляд) / Б.М.Венціківський, Г.М.Дранник, О.Ю.Вороненко // МРЖ. — 1997. — Роз.4, №1-2. — С. 31-37.
3. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Довідник / [Влізла В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. та ін.]; за ред. В.В.Влізла. — Львів, 2012. — 764 с.
4. Островський Ю.М. Пируват и лактат в животном организме / Ю.М.Островський, М.Г.Величко, Т.Н.Якубчик. — Минск: Наука и техника, 1984. — 173 с.
5. Старикович Л. Активність та ізозимний спектр лактатдегідрогенази еритроцитів щурів за умов дії іонізуючого випромінювання низької інтенсивності / Л.Старикович, Н.Пермякова, Я.Верніковська // Вісник Львів. університету. Серія біологічна. — 2002. — Вип.28. — С. 51-57.
6. Стойка Р.С. Регуляция активности лактатдегидрогеназы и ее изоферментные спектры в тканях позвоночных животных / Р.С.Стойка, С.И.Кусень // Успехи соврем. биологии. — 1981. — Т.91. — С. 178-193.
7. Cefalu W.T. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes / W.T.Cefalu, F.B.Hu // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — №11. — P. 2741-2751.
8. Glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression decreases endothelial cell oxidant stress and increases bioavailable nitric oxide / J.A.Leopold, Y.-Y.Zhang, A.W.Scribner [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. — 2003. — Vol. 23. — P. 411-423.
9. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency de-creases vascular superoxide and atherosclerotic lesions in apolipoprotein E mice / R.Matsui, S.Xu, K.A.Maitland [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. — 2006. — Vol. 26. — P. 910-916.
10. Iwatani Y. Changes of lymphocyte subsets in normal pregnant and postpartum women: postpartum increase of NK/K (Leu-7) cell / Y.Iwatani, N.Amino, J.Tachi // AJRIM: Amer. J. Rprod. Immunol. and Microbiol. — 1988. — Vol. 18. — №2. — P. 52-55.
11. Krzysik M. Effect of cellulose, pectin and chromium(III) on lipid and carbohydrate metabolism in rats / M.Krzysik, H.Grajeta, A.Prescha // J. Trace Elem. Med. Biol. — 2011. — Vol. 25 (2). — P. 97-102.
12. Masuzawa T. Estrogen deficiency stimulates B lymphopoiesis in mouse bone marrow / T.Masuzawa, C.Miyaura, Y.Onoe // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 94. — P. 1090-1097.
13. Pechova A. Chromium as an essential nutrient: a review / A.Pechova, L.Pavlaty // Veterinarni Medicina. — 2007. — Vol. 52 (1). — P. 1-18.
14. Shrivastava R. Effects of chromium on the immune system / R.Shrivastava, R.K.Upreti, P.K.Seth // FEMS Immunol Med Microbiol. — 2002. — Vol. 34 (1). — P. 1-7.
15. The involvement of glucose methabolism in the regulation of inducible nitric oxide synthase gene expression in glial cells: possible role of glucose-6-phosphate dehydrogenase and CCAAT/ enhancing binding protein / J.S.Won, Y.B.Im, L.Key [et al.] // The journal of neuroscience. — 2003. — Vol. 23. — P. 7470-7478.
16. Vincent J.B. The Nutritional Biochemistry of Chromium(III) / J.B.Vincent — Department of Chemistry The University of Alabama Tuscaloosa, USA, 2007. — 280 p.

Р.Я.Искра. Состояние иммунной системы и углеводного обмена в организме беременных самок крыс при действии цитрата хрома. Львов, Украина.

Ключевые слова: крысы, цитрат хрома, иммунная система, углеводный обмен.

Исследовали влияние цитрата хрома в количестве 100 мкг Cr/л воды на показатели иммунной системы и углеводного обмена в организме беременных самок крыс. При действии цитрата хрома в крови самок крыс установлено увеличением количества эритроцитов ($P<0,001$), повышение функциональной активности лейкоцитов и снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов. Кроме этого, в крови самок опытной группы снижается уровень глюкозы и возрастает содержание гликогена в печени ($P<0,001$) и мышцах ($P<0,05$). Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при действии цитрата хрома снижается в печени, почках ($P<0,05$), селезенке ($P<0,001$), легких, мозге и мышцах, однако повышается в тканях плодов и миокарда. Активность лактатдегид-

рогеназы была выше в печени ($P<0,05$), скелетных мышцах, миокарде ($P<0,01$) и плодах крыс опытной группы, но ниже в тканях почек, селезенки ($P<0,05$), легких и мозга. Изменения показателей иммунной системы и углеводного обмена, происходящие в организме беременных самок крыс опытной группы, могут быть связаны с особенностями действия цитрата хрома при гормональной перестройке и повышенной метаболической нагрузке организма во время беременности.

R.Ya.Iskra. The immune system and carbohydrate metabolism state in pregnant female rats during action of chrome citrate. Lviv, Ukraine.

Key words: rats, chromium citrate, the immune system, carbohydrate metabolism.

The effects of chromium citrate in amount of 100 $\mu\text{g Cr/l}$ of water on the performance of the immune system and carbohydrate metabolism in pregnant female rats were investigated. An increase in the number

of red blood cells ($P<0,001$), increase of functional activity of leukocytes and reduction of circulating immune complexes in blood of female rats were found for actions of chromium citrate. Moreover, in the blood of females of experimental group reduced blood glucose and increased glycogen content in the liver ($P<0,001$) and muscle ($P<0,05$). The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase by chromium citrate reduced in the liver, kidneys ($P<0,05$), spleen ($P<0,001$), lungs, brain and muscles, but elevated steels in fetal tissues and myocardium. Lactate dehydrogenase activity was higher in liver ($P<0,05$), skeletal muscle, myocardium ($P<0,01$) and fetal of rats of experimental group, but lower in the tissues of the kidneys, spleen ($P<0,05$), lungs and brain. Changes of the immune system and carbohydrate metabolism that occur in the body of pregnant female rats of the experimental group may be associated with features of chromium citrate subject to hormonal changes and increased metabolic load of the body during pregnancy.

Надійшла до редакції 12.08.2012 р.