

## РОЛЬ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ І ДИСУЛЬФІДНИХ ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ ЩИТОПОДІБНО ЗАЛОЗИ

РОЛЬ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ І ДИСУЛЬФІДНИХ ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ ЩИТОПОДІБНО ЗАЛОЗИ – У статті вивчено функціональну роль білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у розвитку оксидативного стресу в хворих на аденоми і рак щитоподібно залози. Обстежено 100 хворих, з них у 81 – рак ЩЗ і у 19 – аденоми ЩЗ (АД ЩЗ). Контрольну групу склали 100 практично здорових добровольців (КГД). У сироватці крові визначали вміст білкових і небілкових -SH і -S-S- груп методом амперометричного титрування, рівень загальних антиоксидантів в ABTS-тесті, малонового діальдегіду (МДА) в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою і міцність ліпідно-білкових зв'язків ЛПК у ефірній пробі.

РОЛЬ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ И ДИСУЛЬФИДНЫХ ГРУПП В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – В статье изучена функциональная роль белковых и небелковых -SH и -S-S- групп в развитии оксидативного стресса у больных с аденомами и раком щитовидной железы (ЩЗ). Обследовано 100 больных, из них у 81 – рак ЩЖ (РАК ЩЖ) и у 19 – аденомы ЩЖ (АД ЩЖ). Контрольную группу составили здоровые добровольцы (КГД). В сыворотке крови определяли содержание белковых и небелковых -SH и -S-S- групп методом амперометрического титрования, уровень общих антиоксидантов в ABTS-тесте, малонового диальдегида (МДА) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой и прочность липидно-белковых связей ЛПК в эфирной пробе.

THE ROLE OF THIOL AND DISULFIDE GROUPS IN DEVELOPMENT OF THE OXIDATIVE STRESS AT TUMOURS THYROID – To study the functional role of protein and non-protein -SH and -S-S groups in development of the oxidative stress in patients with thyroid gland adenoma and cancer. The blood serum (BS) samples of 100 patients were examined, from which 19 patients had thyroid gland adenoma (TGA) and 81 patients had thyroid gland cancer (TGC). The normal health volunteers (NHV) were served as a control. Contents of protein and non-protein -SH and -S-S- groups have been determined in the BS by the back amperometric titration technique, and the protein and non-protein -SH/SS factor has been estimated in accordance with their relation. Contents of level of general antioxidants in ABTS-test; of malonic dialdehyde (MDA) in reaction with 2-thiobarbituric acid and stability; of lipid-proteinous bonds in LPC in the etheric sample (LPC strength).

**Ключові слова:** аденома і рак щитоподібно залози, оксидативний стрес, сульфідрильні і дисульфідні групи, сироватка крові.

**Ключевые слова:** аденома и рак щитовидной железы, оксидативный стресс, сульфидрильные и дисульфидные группы, сыворотка крови.

**Key words:** thyroid gland, adenoma, cancer, thiol and disulfide groups, blood plasma, oxidative stress.

**ВСТУП** Порушення балансу між активністю ді про-оксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, яке призводить до окиснювального стресу (ОС), вважається універсальним молекулярним механізмом розвитку багатьох захворювань, у тому числі і щитоподібно залози (ЩЗ) [3, 4, 5]. У регуляції цих процесів важливу роль відіграють неферментативні окиснювально-відновні реакції

сульфідрильних (-SH) і дисульфідних (-S-S-) груп, які віднесено до компонентів тиол-дисульфідно (R-SH - R-S-S-R) системи (ТДС): [5, 7, 8, 11, 14]. З порушенням співвідношення між відновними (R-SH) і окисненими (R-S-S-R) тіогрупами у білках і низькомолекулярних сполуках пов'язані зміна х структурно-функціонального стану і окиснювальна модифікація [7, 8, 12, 14], інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів мембран [12, 14] і дестабілізація ліпідно-білкових зв'язків в ліпопроте нових комплексах (ЛПК) [7, 15] тощо. Слід також зазначити важливу роль цих функціональних груп у механізмах гормонально регуляції метаболічних процесів [7, 10]. Але, незважаючи на важливе значення тиол-дисульфідних груп у фізіологічних і патологічних процесах, поки ще не знайдена відповідь відносно х функціональній ролі у розвитку оксидативного стресу у хворих на доброякісні і злоякісні новоутворення ЩЗ.

Метою дослідження стало вивчення особливостей функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у хворих на аденоми і рак щитоподібно залози і обґрунтувати х роль у розвитку оксидативного стресу при цих патологічних процесах.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У відкрите контрольоване обстеження включено 100 хворих на новоутворення ЩЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні пухлин голови та ши Одеського обласного онкологічного диспансеру. За клінічними проявами, даними рентгенографії, комп'ютерно томографії, УЗ-діагностики, а також гістологічними і цитологічними ознаками новоутворень ЩЗ, всіх пацієнтів було поділено на дві клінічні групи. В першу включено 81 хворий на рак ЩЗ, з котрих у 68 пацієнтів було верифіковано високодиференційований рак ЩЗ (ВДР ЩЖ) і у 13 пацієнтів низькодиференційований рак ЩЗ (НДР ЩЖ). У другу групу включено 19 хворих на доброякісні новоутворення ЩЗ (ДН ЩЖ), які верифіковано як аденоми ЩЗ (АД ЩЗ). Для з'ясування референтних значень показників, що вивчаються, обстежена контрольна група – 100 практично здорових добровольців і донорів крові, у яких за даними клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень не було ознак новоутворень (КГД). Інтегральну оцінку антиоксидантного статусу проводили за показником вмісту загальних антиоксидантів (АО) в сироватці крові (ммоль/л), який визначали в ABTS-тесті [6]. Для цього використовували набори виробництва Randox Laboratories LTD (zareestrovani MO3 Ukra ni, свідоцтво № 3569/2004; 3568/2004 від 24.12.2004 року). Функціональний стан ТДС оцінювали за вмістом білкових і небілкових -SH і -S-S- груп в сироватці крові (мкмоль/л), які визначали методом зворотного амперометричного титрування [7] в модифікації [2, 15]. За співвідношенням між вмістом відновних (-SH) і окиснених (-S-S-) груп розраховували білковий і небілковий тиол-дисульфідні коефіцієнти (SH/SS коефіцієнт, абс.), значення яких

відображають окиснювально-відновну рівновагу R-SH - R-S-S-R у тиол-дисульфідно системі (ТДС) [7]. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові (мкмоль/л). Його визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за концентрацією ТБК-активних продуктів [15]. Оцінку стабільності ліпід-білкових зв'язків в ЛПК сироватці крові проводили за показником  $x$  міцності в ефірній пробі (міцність ЛПК) [7, 15], яку виражали в умовних одиницях оптично щільності – ДІ.

Унаслідок відповідності вибірок нормальному розподілу Гауса, порівняння вибірових середніх вели-

чин ( $M \pm m$ ) проводили з використанням  $t$ -критерію Стьюдента з урахуванням рівня вірогідності відмінностей між показниками різних груп. За рівень статистично значущості брали  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ** Згідно з даними, які наведені у таблицях 1 і 2, встановлено, що в сироватці крові КГД кількість білкових -SH груп переважає над вмістом білкових -S-S- груп, тому показник білкового SH/SS коефіцієнта свідчить про зсув окиснювально-відновно рівноваги у системі R-SH - R-S-S-R в бік відновних (R-SH) груп у білках.

**Таблиця 1. Вміст білкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), білковий SH/SS коефіцієнт (абс.) в сироватках крові хворих на новоутворення ЩЗ і контрольно групи добровольців**

Обстежувані	Стат. показ.	-SH	-S-S-	SH/SS
КГД	$M \pm m$	581±4,0	129±3,0	4,58±0,11
	n	100	100	100
АД ЩЗ	$M \pm m$	507±28,6	153±10,5	3,36±0,23
	n	19	19	19
	p	<0,05	<0,05	<0,05
ВДР ЩЗ	$M \pm m$	415±16,7	214±11,5	2,14±0,25
	n	68	68	68
	p	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
НДР ЩЗ	$M \pm m$	309±27,5	337±25,8	0,93±0,10
	n	13	13	13
	p	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: у таблицях 1, 2 і 3: p – достовірність відмінностей порівняно з показниками КГД; p<sub>1</sub> – порівняно з показниками хворих на АД ЩЗ; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками хворих на ВДР ЩЗ.

**Таблиця 2. Вміст небілкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), небілковий SH/SS коефіцієнт (абс.) в сироватках крові хворих на новоутворення ЩЗ і контрольно групи добровольців**

Обстежувані	Стат. показ.	-SH	-S-S-	SH/SS
КГД	$M \pm m$	0,38±0,01	45,3±1,3	0,01±0,0003
	n	100	100	100
АД ЩЗ	$M \pm m$	8,2±1,0	36,3±2,3	0,23±0,032
	n	19	19	19
	p	<0,05	<0,05	<0,05
ВДР ЩЗ	$M \pm m$	22,0±1,0	34,7±1,2	0,66±0,05
	n	68	68	68
	p	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>1</sub>	<0,05	>0,05	<0,05
НДР ЩЗ	$M \pm m$	41,1±1,7	23,5±2,1	1,80±0,18
	n	13	13	13
	p	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>	<0,05	<0,05	<0,05

Поряд з цим, в сироватці крові КГД кількість небілкових -SH груп була нижче, ніж вміст небілкових -S-S- груп, тому небілковий SH/SS коефіцієнт свідчить про зсув окиснювально-відновно рівноваги у системі R-SH - R-S-S-R в бік окиснених (R-S-S-R) небілкових груп.

У хворих на АД ЩЗ і РАК ЩЗ встановлені загальні закономірності порушення функціонування як білкових, так і небілкових тиол-дисульфідних груп. Вони полягали в достовірному зниженні вмісту відновних (R-SH) підвищенні рівня окиснених (R-S-S-R) груп у білках і, навпаки, в достовірному підвищенні вмісту

відновних (R-SH) та зниженні рівня окиснених (R-S-S-R) груп низькомолекулярного походження порівняно з аналогічними показниками КГД. Тому білковий SH/SS коефіцієнт у цих хворих був достовірно нижче, а небілковий SH/SS коефіцієнт – вище, ніж аналогічні показники в КГД. Проте встановлено, що у всіх пацієнтів на НДР ЩЗ спостерігалася “інверсія” як білкового, так і небілкового SH/SS коефіцієнтів, тобто зміна порядку співвідношення між вмістом відновних (SH) і окиснених (-S-S-) груп на зворотне. Це було зумовлено занадто різким зниженням вмісту відновних (-SH) і підвищенням рівня окиснених (-S-S-) груп у

білках, і навпаки, підвищенням рівня відновних (-SH) і зниженням вмісту окиснених (-S-S-) груп низькомолекулярного походження. Тому білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти у хворих на НДР ЩЗ були відповідно нижче 1 і вище 1. Важливо зазначити, що у хворих на АД ЩЗ і ВДР ЩЖ, білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти, навпаки, завжди були відповідно вище 1 і нижче 1. Але при ВДР ЩЖ зниження вмісту відновних (-SH), підвищення рівня окиснених (-S-S-) груп у білках і зниження білкового SH/SS коефіцієнта досягли рівня статистично значущості відмінностей порівняно з аналогічними показниками у хворих на АД ЩЗ. Поряд з цим, при ВДР ЩЖ вміст вільних небілкових -SH груп і небілковий SH/SS коефіцієнт були достовірно вище, ніж аналогічні показники при АД ЩЗ, а кількість небілкових -S-S- груп, хоча і була декілька нижче, але не досягала рівня статистично значущості відмінностей.

Згідно з даними таблиці 3, у хворих на АД ЩЗ і РАК ЩЗ встановлено достовірне підвищення вмісту МДА і зниження міцності зв'язку ліпід-білок у ЛПК в сироватках крові порівняно з аналогічними показниками КГД. Причому наростання порушень цих показників

суттєво збільшується залежно від характеру морфологічних змін у клітинах ЩЗ відповідно: АД ЩЗ > ВДР ЩЗ > НДР ЩЗ, тобто найбільш виражене порушення цих показників було у хворих на НДР ЩЗ, а найменш виражене – у хворих на АД ЩЗ.

Щодо загальних антиоксидантів (АО), то у хворих на АД ЩЗ збільшення  $x$  вмісту в сироватці крові не досягало рівня статистично значущості відмінностей порівняно з аналогічним показником КГД. При раку ЩЗ, навпаки, було достовірне зниження вмісту ЗАО порівняно з аналогічним показником КГД і хворих на АД ЩЗ (табл. 4).

При обговорюванні результатів, перш за все, необхідно зупинитися на даних, що отримані при обстеженні КГД. Так, закономірності функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп в сироватці крові КГД можна пояснити структурними властивостями атома сірки в білках і низькомолекулярних тіолів (глутатіону, цистеїну, гомоцистеїну та ін.), незначною "міграцією" низькомолекулярних тіолів із клітин в периферичну кров, де вони утворюють змішані дисульфідні зв'язки з білками (R-S-S-P) і дисульфідні низькомолекулярно маси (R-S-S-R) [4, 7-9, 11-14].

**Таблиця 3. Вміст МДА (мкмоль/л) і міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК (ДІ) в сироватках крові хворих на новоутворення ЩЗ і контрольно групи добровольців**

Обстежувані	Стат. показ.	МДА	Міцність зв'язку "ліпід-білок" ЛПК*
КГД	$M \pm m$ n	4,4±0,2 100	59±2,5 100
АД ЩЗ	$M \pm m$ n p	10,1±0,5 19 <0,05	151±3,4 19 <0,05
ВДР ЩЗ	$M \pm m$ n p p <sub>1</sub>	19,5±1,2 68 <0,05 <0,05	210±9,2 68 <0,05 <0,05
НДР ЩЗ	$M \pm m$ n p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	33,7±1,6 13 <0,05 <0,05 <0,05	335±24,0 13 <0,05 <0,05 <0,05

Примітки: \* – міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК визначали за величиною екстинції і виражали в умовних одиницях оптичної щільності (ДІ); чим вище був показник ДІ, тим меншою була міцність ЛПК.

**Таблиця 4. Вміст загальних антиоксидантів у сироватках крові (ммоль/л) хворих на доброякісні і злоякісні новоутворення ЩЗ і контрольно групи добровольців**

Обстежувані	Стат. показ.	АО
КГД	$M \pm m$ n	1,53±0,23 16
АД ЩЗ	$M \pm m$ n p	1,60±0,16 10 >0,05
РАК ЩЗ	$M \pm m$ n p p <sub>1</sub>	0,67±0,09 20 <0,05 <0,05

Примітки: p – достовірність різниць порівняно з КГД; p<sub>1</sub> – достовірність різниць порівняно з хворими на РАК ЩЗ.

На підставі даних літератури і одержаних нами результатів, можна зробити висновок, що в сироватці крові КГД має місце збалансоване функціонування про- і антиоксидантних систем. Про це свідчить стабільна рівновага у

системі R-SH - R-S-S-R, фізіологічний рівень вмісту МДА і міцності ліпід-білкових зв'язків в ЛПК. Такі результати співпадають з даними інших авторів [7, 15], тому  $x$  значення було прийнято за референтні величини.

Порушення вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у хворих на новоутворення ЩЗ можна пояснити так. По-перше, порушенням в клітинах метаболізму низькомолекулярних тіолів, які містять ці функціональні групи, підвищеною "міграцією" х з пошкоджених клітин в периферичну кров [4, 9, 12]. По-друге, порушення вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп взагалі може опосередковуватися конформаційними перебудовами білків, зміною х іонного оточення і гідрофобними взаємодіями [7, 8].

На наш погляд, конформаційні перебудови білків у хворих на ДН ЩЗ і ЗН ЩЗ зумовлені порушенням окиснювально-відновних процесів, що супроводжуються відновленням змішаних дисульфідних зв'язків між низькомолекулярними тіолами і білками (R-S-S-R), та власне дисульфідів низькомолекулярно маси (R-S-S-R). Про це також свідчать достовірне зниження білкового і підвищення небілкового SH/SS коефіцієнтів у хворих на АД ЩЗ і ВДР ЩЗ, та "інверсія" цих коефіцієнтів у хворих на НДР ЩЗ.

Розбалансування окиснювально-відновних R-SH-R-S-S-R перетворень може відіграти суттєву роль у розвитку порушення балансу між активністю ді прооксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, що приводить до оксидативного стресу у хворих на новоутворення ЩЗ. Так, згідно з даними літератури [9, 13], підвищення вмісту низькомолекулярних тіолів, які містять -SH групи, сприяє зростанню рівня МДА, гідропероксидів, зменшенню частки поліненасичених жирних кислот у ліпідах, утворенню дисульфідних похідних білків і виснаженню антиоксидантних систем. Причому прооксидантні властивості цих сполук пов'язані з відновними властивостями -SH групи і, зокрема, з здатністю підтримувати іони перехідних металів у відновленому стані, завдяки чому вони стають джерелом електронів при утворенні активних форм кисню [12, 14].

Послаблення ліпідо-білкових зв'язків в ЛПК сироваток крові хворих може бути зумовлено порушенням реакційно здатності -SH і -S-S- груп білків (апопротеїнів) у цих комплексах [7]. Не виключно також, що дестабілізація ліпідо-білкових зв'язків в ЛПК, зумовлена окиснювальною модифікацією не лише білків, а і ліпідно частини комплексів за рахунок інтенсифікації ПОЛ, на що вказує різке підвищення рівня МДА в крові хворих на АД ЩЗ, ВДР ЩЗ і НДР ЩЗ. Тому, якщо розглядати ЛПК крові як модель структури ліпопротеїнів клітинних мембран, то процес дестабілізації ліпідо-білкових зв'язків у ЛПК є важливою ланкою перекидного окиснення мембран і підвищення мембранної проникності у хворих на АД ЩЗ, ВДР ЩЗ і НДР ЩЗ.

Серед неспецифічних чинників, які суттєво впливають на зниження вмісту АО у хворих на РАК ЩЗ, можна віднести розбалансування окиснювально-відновних R-SH-R-S-S-R перетворень. Це підтверджується дослідженнями низки авторів [4, 5, 7, 11, 14], згідно з якими окиснювально-відновний гомеостаз значною мірою залежить від співвідношення між вмістом відновних (-SH) і окиснених (-S-S) груп у білках і низькомолекулярних сполуках. З урахуванням даних, які наведені вище, ми вважаємо, що розбалансування окиснювально-відновних R-SH-R-S-S-R

перетворень у білках і низькомолекулярних сполуках може приводити до радикально перебудови режимів життєдіяльності клітин, порушенню інтенсивності метаболізму, активації і інактивації цілого ряду біологічно активних речовин, і, тим самим, впливати на ті біохімічні і фізіологічні процеси, які залежать від х функціонального стану. Всі процеси, що вищезазначені, є спільною патофізіологічною основою порушення проліферації і диференціації клітин при новоутвореннях ЩЗ.

Отримані результати наочно демонструють, що в розвитку порушень компенсаторних можливостей систем детоксикації і антиоксидантного захисту при новоутвореннях ЩЗ, відіграють важливу роль порушення співвідношення між відновними (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних тіолах, інтенсифікація ПОЛ і дестабілізація ліпідо-білкових зв'язків у ЛПК. Тому з урахуванням патофізіологічної основи і клінічних проявів новоутворень ЩЗ, значення показників, що одержані, можна розглядати як лабораторні критерії компенсованого порушення окиснювально-відновного гомеостазу – при АД ЩЗ, оксидативного стресу – при ВДР ЩЗ і оксидативного дистресу – при НДР ЩЗ. Ці показники доцільно використовувати в онкології як додаткові тести для визначення окиснювально модифікації білків, порушення х структурно-функціонального стану, розвитку синдрому метаболічно інтоксикації і оксидативного стресу при новоутвореннях ЩЗ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Активность перекидного окисления липидов и системы глутатиона в лимфоцитах крови у больных диффузным токсическим зобом / О.И. Уразова, Е.Б. Кравец, В.В. Новицкий, А.В. Роголева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 4. – С. 47-52.
2. Влияние гликопротеинов антигена ВИЧ и морфина на сопутствующую реакцию высвобождения Ag<sup>+</sup>-чувствительных SH-содержащих небелковых соединений при взаимодействии "антиген-антитело" / В.В. Костюшов, О.Л. Тымчишин, С.Л. Кутковец [и др.] // Украинский биохимический журнал. – 2002. – Т. 74, № 1. – С. 62-70.
3. Гончарук Є.Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючо ді шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М.М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 131-150.
4. Кулинский В.И. Система глутатиона. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, Вып. 3. – С. 255-277.
5. Кулинский В.И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, Вып. 4. – С. 365-379.
6. Пилипко А.А. Применение ABTS – теста для оценки антиоксидантной активности крови / А.А. Пилипко, Н.В. Дегтярев, И.Г. Зайцев, О.В. Островский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 66.
7. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В.В. Соколовский. – С-Пб.: МАПО, 1996. – 33 с.
8. Торчинский Ю.М. Сера в белках / Ю.М. Торчинский. – М.: Наука, 1977. – 303 с.
9. Шевченко О.П. Гомоцистеин / О. П. Шевченко, Г.А. Олещенко, Н. В. Червякова. – М.: Реафарм. – 2002. – 48 с.

10. Шпаков А.О. Роль сульфгидрильных групп в функционировании аденилатциклазной сигнальной системы / А.О. Шпаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 97-107.

11. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control / J. P. Jones, Y. M. Go, C. L. Anderson [et al.] // FASEB Journal. – 2004. – Vol. 18, № 11. – P. 1246-1248.

12. Hua Long L., Halliwell B. Oxidation and generation of hydrogen peroxide by thiol compounds in commonly used cell culture media / L. Hua Long, B. Halliwell // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 286, N 5. – P. 991-994.

13. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease / P. Durand, M. Prost, N. Loreau [et al.] // Lab. Invest. – 2001. – Vol. 81, № 5. – P. 645-672.

14. Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status - a possible element of the extracellular antioxidant defense system / P.M. Ueland, M.A. Mansoor, A.B. Guttormsen [et al.] // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126, № 4 (Suppl). – P. 1281-1284.

15. The Role of the Thiol Disulfide System in the Mechanism of Oxidative Stress and Distress in HIV Infection / V.V. Kostyushov, I.I. Bokal // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2009. – Vol. 3, № 4. P. 399-403.

Отримано 22.06.10