

СТАН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ І ЗА ДІЇ ЦИТРАТУ ВАНАДІЮ

Р. Я. Іскра, Г. В. Климець, О. О. Сушко, Л. І. Понкало, О. З. Сварчевська
 klimets.halyna@gmail.com

Інститут біології тварин НААН,
 вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

Досліджували вплив цитрату ванадію на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів, відновленого глутатіону, активність ензимів антиоксидантної системи та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у скелетних м'язах стегна щурів з алоксан-індукованим діабетом. Тварини були поділені на п'ять груп: I група — контрольна, II, III, IV та V — дослідні. Щурам I та II груп давали пити чисту воду, III, IV та V групам впродовж місяця до питної води додавали розчин цитрату ванадію у концентраціях 0,125, 0,5 і 2,0 мкг V/мл води. У тварин усіх дослідних (II–V) груп експериментально викликали цукровий діабет внутрішньоочеревинним введенням алоксану (150 мг/кг маси тіла).

У м'язах тварин II групи з експериментальним діабетом спостерігалось зростання вмісту гідропероксидів і ТБК-активних продуктів та зниження активності ензимів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та вмісту відновленого глутатіону, тоді як активність глутатіонпероксидази підвищувалася порівняно з тваринами контрольної групи. За випоювання щурам цитрату ванадію у різних концентраціях спостерігалось зниження вмісту гідропероксидів (в III, IV та V групах) та ТБК-активних продуктів (у III групі), однак зростання активності супероксиддисмутази та каталази (в V групі), глутатіонредуктази (в III, IV та V групах), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (в IV та V групах) та вмісту відновленого глутатіону (в V групі), тоді як активність глутатіонпероксидази знижувалася (в III, IV та V групах) порівняно з показниками у м'язах тварин II групи з експериментальним діабетом. Цитрат ванадію у досліджуваних концентраціях здійснює дозозалежний стабілізуючий вплив на стан прооксидантно-антиоксидантної системи у скелетних м'язах щурів з експериментальним діабетом.

Ключові слова: ЦИТРАТ ВАНАДІЮ, АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА, ДІАБЕТ, СКЕЛЕТНІ М'ЯЗИ, ЩУРИ

THE CONDITION OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN SKELETAL MUSCLES OF EXPERIMENTALLY DIABETIC RATS UNDER VANADIUM CITRATE EFFECT

R. Iskra, H. Klymets, O. Sushko, L. Ponkalo, O. Svarchevska
 klimets.halyna@gmail.com

Institute of Animal Biology NAAS,
 38 V. Stus str., Lviv 79034, Ukraine

The effect of vanadium citrate on the content of lipid peroxide oxidation products, reduced glutathione, the activity of the antioxidant system enzymes and glucose-6-phosphate dehydrogenase in the thigh skeletal muscles of alloxan-induced diabetic rats was studied. Animals were divided into five groups: I group — control, II, III, IV and V — experimental. The rats of I and II groups were given pure water to drink, whereas a solution of vanadium citrate at concentrations of 0.125, 0.5 and 2.0 µg V/ml of water was added to drinking water of III, IV and V groups within a month. The animals of all experimental (II–V) groups were induced diabetes by intraperitoneal injection of alloxan (150 mg/kg body weight).

In muscles of the II group experimentally diabetic animals, the increase in the content of hydroperoxides and TBA-active products and the decrease in the activity of antioxidant protection enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione reductase), glucose-6-phosphate dehydrogenase and the content of reduced glutathione were observed, while the activity of glutathione peroxidase increased as compared to control animals. Under watering vanadium citrate at different concentrations, there was a decrease in the content of hydroperoxides (in III, IV and V groups) and TBA-active products (in group III), but the increase in the activity of superoxide

dismutase and catalase (in group V), glutathione reductase (in III, IV and V groups), glucose-6-phosphate dehydrogenase (in IV and V groups), and the content of reduced glutathione (in group V), while glutathione peroxidase activity decreased (in III, IV and V groups), as compared to the muscle indexes in experimentally diabetic animals of the II group. Vanadium citrate at the concentrations under investigation has a dose-dependent stabilizing effect on the condition of the prooxidant-antioxidant system in skeletal muscles of experimentally diabetic rats.

Keywords: VANADIUM CITRATE, ANTIOXIDANT SYSTEM, DIABETES, SKELETAL MUSCLES, RATS

СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ И ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЦИТРАТА ВАНАДИЯ

Р. Я. Искра, Г. В. Климец, О. А. Сушко, Л. И. Понкало, О. З. Сварчевская
klimets.halyna@gmail.com

Институт биологии животных НААН,
ул. В. Стуса, 38, г. Львов, 79034, Украина

Исследовали влияние цитрата ванадия на содержание продуктов перекисного окисления липидов, восстановленного глутатиона, активность ферментов антиоксидантной системы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в скелетных мышцах бедра крыс с аллоксан-индуцированным диабетом. Животные были разделены на пять групп: I группа — контрольная, II, III, IV и V — опытные. Крысам I и II групп давали пить чистую воду, III, IV и V — в течение месяца к питьевой воде добавляли раствор цитрата ванадия в концентрациях 0,125, 0,5 и 2,0 мкг V/мл воды. У животных всех опытных (II–V) групп экспериментально вызывали сахарный диабет внутривнутрибрюшинным введением аллоксана (150 мг/кг массы тела).

В мышцах животных II группы с экспериментальным диабетом наблюдалось повышение содержания гидропероксидов и ТБК-активных продуктов и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и содержания восстановленного глутатиона, в то время как активность глутатионпероксидазы повышалась по сравнению с животными контрольной группы. Под влиянием цитрата ванадия в различных концентрациях наблюдалось снижение содержания гидропероксидов (в III, IV и V группах) и ТБК-активных продуктов (в III группе), повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы (в V группе), глутатионредуктазы (в III, IV и V группах), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (в IV и V группах) и содержания восстановленного глутатиона (в V группе), в то время как активность глутатионпероксидазы снижалась (в III, IV и V группах) по сравнению с показателями в мышцах животных II группы с экспериментальным диабетом. Цитрат ванадия в исследуемых концентрациях осуществляет дозозависимое стабилизирующее влияние на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы в скелетных мышцах крыс с экспериментальным диабетом.

Ключевые слова: ЦИТРАТ ВАНАДИЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА, ДИАБЕТ, СКЕЛЕТНЫЕ МЫШЦЫ, КРЫСЫ

Цукровий діабет (ЦД) — захворювання, яке характеризується метаболічними порушеннями, гіперглікемією та недостатньою секрецією і дією ендогенного інсуліну. Низка експериментальних та клінічних досліджень вказують на важливу роль оксидативного стресу в патогенезі ЦД [2, 18, 15, 25]. Надмірне утворення вільних радикалів за діабету у результаті окиснення глюкози, глікозилювання протеїнів і послідовної їх деградації, а також порушення механізмів оксидативного захисту призводить до руйнування внутрішньоклітинних органел, зростання перекисного окис-

нення ліпідів та резистентності до інсуліну [6]. Наслідки оксидативного стресу спричиняють розвиток дисфункцій різних тканин [15]. Зокрема у скелетних м'язах за ЦД відбувається порушення β-окиснення жирних кислот та процесів мітохондріального дихання, зростає рівень прооксидантних сполук, тоді як рівень антиоксидантних ензимів знижується. Крім того, погіршується синтез м'язової креатинкінази та обох ланцюгів міозину (важкого та легкого). Є припущення, що оксидативний стрес запускає каскад, який призупиняє оновлення м'язової тканини [2, 25].

Ванадій та його сполуки мають інсуліно-міметичні та інсулінопідсилюючі властивості у моделях цукрового діабету як 1-го, так і 2-го типу [16, 17]. Є чимало праць, які характеризують Ванадій як ефективний засіб глікемічного контролю у хворих на діабет завдяки його глюкозознижуючій властивості [19]. Солі ванадію знижують гіперглікемію і підсилюють дію інсуліну зростанням кількості глюкозних транспортерів через субстрати інсулінових рецепторів (IRS1/2) та фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI-3-kinase) [24]. Ванадій також активує серин- та треонінкінази, включаючись у внутрішньоклітинні інсулінові сигнали в дистальних ділянках інсулінових рецепторів, запобігаючи дефосфорилюванню протеїну гальмуванням тирозинфосфатаз [13]. Він може мати позитивний або негативний вплив на антиоксидантний захист загалом. Його механізм залежить від використаної дози, типу ліганду тощо. Споживання Ванадію пришвидшує кровообіг у м'язах, поліпшує васкуляризацію цієї тканини, зменшує синтез та накопичення глікогену, збільшує масу тіла, ріст скелету і м'язову масу [12]. Цей мікроелемент призупиняє надмірне утворення вільних радикалів у результаті посилення природного антиоксидантного захисту організму [23].

Скелетні м'язи є основною тканиною, в якій відбувається поглинання глюкози з крові (близько 75 %) за індукованого збільшення секреції інсуліну [22]. Метаболізм у клітинах скелетних м'язів як інсулінозалежній тканині за діабету істотно знижується, що може спричинити розвиток значних діабетичних ускладнень [2].

Тому метою досліджень було з'ясувати дію різних концентрацій цитрату ванадію, отриманого способом нанотехнології [11], на активність ензимів антиоксидантної системи, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, вміст відновленого глутатіону та продуктів пероксидного окиснення ліпідів у скелетних м'язах щурів із алоксан-індукованим діабетом.

Матеріали і методи

Дослідження проведені на білих лабораторних щурах з масою тіла 100–120 г, яких утримували в умовах віварію Інституту біології тварин за відповідних температурних та

світлових умов. Щури були розділені на п'ять груп: I група — контрольна, II, III, IV і V — дослідні. Тваринам I і II груп давали пити чисту воду без добавок, а III, IV та V групам впродовж місяця до питної води додавали розчин цитрату ванадію в кількостях, відповідно, 0,125, 0,5 і 2,0 мкг V/мл води. Враховуючи кількість води, випитої щурами щодобово (15–20 мл), вони споживали 15,625, 62,5 і 250,0 мкг V/кг маси тіла. У тварин усіх чотирьох дослідних груп на тлі 24-годинного голодування індукували експериментальний ЦД у результаті внутрішньочеревинного введення 5 % розчину алоксан моногідрату («Синбіас») з розрахунку 150 мг/кг маси тіла [4]. Гіперглікемію контролювали вимірюванням концентрації глюкози у крові, відібраної з хвоста тварин. На 40 добу досліджень тварин виводили з експерименту декапітацією за легкої анестезії. Маніпуляції з тваринами здійснено відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Матеріалом для дослідження були гомогенати м'язової тканини стегна щурів, у яких визначали активність антиоксидантних ензимів та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, вміст відновленого глутатіону і продуктів пероксидного окиснення ліпідів. 10 % гомогенат стегнового м'язу готували способом подрібнення та гомогенізації (*Homogenizer type 302*) в буфері трис-НСІ (рН 7,4; 5мМ). Активність глутатіонпероксидази (ГП, КФ 1.11.1.9) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону; глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.6.4.2) — за швидкістю відновлення глутатіону за наявності НАДФН; глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ДГ, КФ 1.1.1.49) — спектрофотометричним методом, який базується на використанні спряжених систем окиснення нікотинамідних коензимів; вміст відновленого глутатіону (ВГ) — за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою; вміст гідропероксидів визначали шляхом екстракції ліпідів етанолом з наступною взаємодією досліджуваних екстрактів з тіоціанатом амонію; вміст ТБК-активних продуктів визначали за реакцією між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою

кислотою [26]. Одержані цифрові дані обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми *Statistica*. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стьюдента.

Результати й обговорення

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграє важливу роль у патогенезі ЦД, зокрема руйнування мембранних структур вільними радикалами створює токсичний кінцевий продукт — ТБК-активні продукти, які використовують як маркер прооксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з діабетом [1].

Аналізуючи результати досліджень (табл.), було встановлено, що розвиток гіперглікемії (15,14 ммоль/л) після експериментально викликаного діабету супроводжувався підвищенням вмісту як проміжних, так і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів майже у всіх дослідних групах порівняно з контрольною. Це може бути зумовлене підвищенням концентрації вільних радикалів, які утворюються в результаті ішемії або реперфузії скелетного м'язу за ЦД [18], що, у свою чергу, призводить до пошкодження цієї тканини та зумовлює зниження антиоксидантного захисту в скелетних м'язах й організмі загалом [25].

За впливу цитрату ванадію відбувалося вірогідне зниження концентрації гідропероксидів ліпідів у м'язах тварин III, IV та V груп, відповідно на 27,7, 30,2 і 27,1 % і ТБК-активних продуктів у тварин III групи — на 25,9 % порівняно з II дослідною групою. Очевидно, Ванадій як інсулін-міметик та антиоксидант має здатність виступати акцептором вільних радикалів і, відповідно, зменшувати оксидативний стрес у м'язовій тканині.

Отримані в експерименті дані свідчать, що у м'язовій тканині тварин усіх дослідних груп за умов експериментально індукованого діабету відбувалося зниження активності основних ферментів антиоксидантного захисту порівняно з тваринами контрольної групи. Так, у скелетних м'язах тварин II дослідної групи виявлено зниження активності КАТ на 33,3 % та СОД на 4,03 %, що може бути зумовлене їх неензиматичним глікозилюванням [21]. Крім цього, на

тлі зниження активності СОД та КАТ у тварин цієї ж групи спостерігається компенсаторне зростання активності ГП в 3,6 разу ($P < 0,001$), порівняно з контрольною, що зазвичай спричинене посиленням оксидативного стресу [20], оскільки відомо, що ГП каталізує відновлення H_2O_2 та органічних гідропероксидів, таким чином захищаючи клітини від дії реактивних форм Оксигену. Також слід відзначити зниження вмісту ВГ на 66,67 % ($P < 0,005$) та активності ГР — на 47,3 % ($P < 0,01$) у м'язах тварин II дослідної групи стосовно аналогічних показників у тварин контрольної групи. Зниження активності ферментів антиоксидантного захисту часто спостерігається в скелетних м'язах за діабету, що може бути зумовлено пригніченням функції мітохондрій або зниженням їх вмісту у цій тканині [7].

За умов споживання щурами розчину цитрату ванадію у м'язовій тканині тварин змінюються показники антиоксидантної системи. Зокрема відзначено зниження активності ГП у м'язах тварин III, IV, V груп ($P < 0,001$), порівняно з II групою з наближенням їхнього рівня в V групі до показників контрольної групи. Водночас у м'язах тварин III і IV дослідних груп за дії цитрату ванадію в кількості 0,125 і 0,5 мкг V/мл виявлено зростання рівня ВГ, відповідно, на 13,3 і 15,6 % та активності ГР — на 50,6 та 84,4 % ($P < 0,001$). Встановлено також зниження активності КАТ у III групі на 24,1 % ($P < 0,05$) та СОД у тварин IV групи — на 42,7 % ($P < 0,001$) порівняно з їх величинами у тварин II групи. Водночас у м'язах тварин V дослідної групи спостерігалось підвищення вмісту ВГ на 35,6 % ($P < 0,001$), активності ГР — на 79,5 % ($P < 0,01$), СОД — на 47 % і КАТ — на 40,2 % ($P < 0,005$), що вказує на нормалізацію ферментів антиоксидантного захисту за впливу цитрату ванадію в кількості 2 мкг V/мл. Також слід відзначити, що активність ферментів антиоксидантного захисту певною мірою залежить від кількості цитрату ванадію, який, очевидно, стимулює збільшення синтезу їх ферментних молекул.

Пригнічення глутатіонредуктазної реакції за ЦД може бути зумовлене низьким рівнем НАДФН, які утворюються в глюкозо-6-фосфатдегідрогеназній реакції пентозофосфатного шляху. М'язові клітини за ЦД зі зниженим

Таблиця

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів, відновленого глутатіону, активність ензимів антиоксидантної системи та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в скелетних м'язах щурів з експериментальним діабетом (II) та за дії цитрату ванадію в концентраціях 0,125 мкг V/мл (III), 0,5 мкг V/мл (IV) і 2 мкг V/мл (V) (M±m, n=8)
The content of lipid peroxide oxidation products, reduced glutathione, the activity of antioxidant system enzymes and glucose-6-phosphate dehydrogenase in skeletal muscles of experimentally diabetic rats (II) under vanadium citrate effect at concentrations of 0.125 µg/ml (III), 0.5 µg V/ml (IV) and 2 µg V/ml of water (V) (M±m, n=8)

| Показники Parameters | Група тварин Animal group | | | | |
|---|------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | Контрольна / Control | II | III | IV | V |
| ГПД, о.о.г./мл LPO, OE/ml | 0,153±0,01 | 0,358±0,025*** | 0,259±0,028**# | 0,25±0,02****## | 0,261±0,019****## |
| ТБК-активні продукти, ТВА-active substances, nmol/ml | 1,747±0,111 | 2,323±0,113** | 1,721±0,098# | 2,161±0,162 | 2,122±0,124* |
| СОД, U/мг протеїну SOD, U/mg of protein | 29,136±1,426 | 27,963±0,32 | 26,728±3,145 | 16,006±1,386****## | 41,111±6,812 |
| КАТ, мкмоль/хв×мг протеїну CAT, µmol/min×mg of protein | 9,780±0,392 | 6,426±0,511 | 4,879±0,108****# | 6,879±0,33*** | 9,011±0,794# |
| ГП, мкмоль/хв×мг протеїну GPx, µmol/min×mg of protein | 72,638±1,436 | 262,789±11,324*** | 138,595±5,675****## | 171,593±7,372****## | 64,209±7,621### |
| ВГ, ммоль/л GSH, mmol/l | 0,135±0,032 | 0,045±0,002* | 0,051±0,002* | 0,052±0,005* | 0,061±0,002*## |
| ГР, мкмоль/хв×мг протеїну GR, µmol/min×mg of protein | 1,237±0,088 | 0,797±0,069** | 1,208±0,04### | 1,470±0,146### | 1,431±0,16# |
| Г-6-ФДГ, мкмоль/хв×мг протеїну G-6-PDH, µmol/min×mg of protein | 412,756±6,1 | 305,969±6,1*** | 243,6635±5,68 ****## | 387,575±7,57****## | 394,3914±4,91 ****## |

Примітки: різні статистично вірогідні: * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 у тварин дослідних груп порівняно з контролем; # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 різні статистично вірогідні порівняно з II дослідною групою з ЦД.
 Note: the difference is statistically significant: * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 in animals of experimental groups compared to the control; # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 differences are statistically significant compared to the 2nd experimental group with DM.

рівнем глюкозо-6-фосфатдегідрогеназної активності особливо чутливі до оксидативного стресу [10], оскільки відомо, що НАДФН виконує функцію важливого антиоксиданту, який здійснює детоксикацію підвищеного рівня активних форм Оксигену (АФО) [9]. Утворення АФО у процесі окисного метаболізму за ЦД завдають шкоди всім клітинам організму, зокрема м'язовим, і можуть призвести до їхньої загибелі.

Варто відзначити, що активність Г-6-ФДГ у м'язах тварин II, III, IV та V груп стосовно I групи знижувалась, відповідно, на 25,87 % ($P < 0,001$), 40,97 % ($P < 0,001$), 6,1 % ($P < 0,01$) і 4,45 % ($P < 0,05$). Інгибування активності Г-6-ФДГ в експериментальних тварин з моделюванням ЦД, можливо, спричинене активацією протеїнкінази А, яка, фосфорилуючи Г-6-ФДГ, знижує її активність [27]. Зниження активності цього ензиму також може відбуватися внаслідок його глікозилування [5]. Існує припущення, що Г-6-ФДГ може бути мішенню, яка збільшує інсуліннезалежне поглинання глюкози в скелетних м'язах за умов несприйнятливості до глюкози та інсулінорезистентності [14].

За умов випоювання розчину цитрату ванадію активність Г-6-ФДГ у скелетних м'язах щурів III групи знижувалась на 20,67 % ($P < 0,001$), а в IV та V груп — підвищувалася, відповідно, на 27 і 29 % ($P < 0,001$) стосовно II групи. Очевидно, що за впливу цитрату ванадію в кількості 0,5 і 2 мкг V/мл підвищується транскрипція мРНК глюкозного транспортера GLUT4, що спричиняє інтенсифікацію надходження глюкози в клітину і перетворення її в пентозофосфатному шляху, про що свідчить підвищення активності Г-6-ФДГ у цій тканині [3].

Висновки

За алоксан-індукованого діабету змінювався стан прооксидантно-антиоксидантної системи в скелетних м'язах щурів, зокрема посилювалося пероксидне окиснення ліпідів, що підтверджувалося зростанням рівня ГПЛ і ТБК-активних продуктів, знижувалася активність ензимів антиоксидантної системи, зокрема СОД, КАТ, ГР, та активність ензиму пентозофосфатного шляху — Г-6-ФДГ.

Цитрат ванадію у концентраціях 0,125, 0,5 і 2 мкг V/мл води має дозозалежний стабілізуючий вплив на стан прооксидантно-антиоксидантної системи у скелетних м'язах щурів з експериментальним діабетом.

Перспективи подальших досліджень.

Оскільки цитрат ванадію, порівняно з неорганічними солями, є безпечнішим і екологічнішим, слід встановити оптимальні кількості його використання з метою запобігання виникненню цукрового діабету.

1. Altomare E., Vendemiale G., Chicco D., Procacci V., Cirelli F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*, 1992, vol. 18, no. 4, pp. 264–271.

2. Aragno M., Mastrocola R., Catalano M. G., Brignardello E., Danni O., Boccuzzi G. Oxidative stress impairs skeletal muscle repair in diabetic rats. *Diabetes*, 2004, vol. 53, no. 4, pp. 1082–1088. DOI: 10.2337/diabetes.53.4.1082.

3. Askar M., Vijay S., McNeill J. H. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2002, vol. 233, issue 1–2, pp. 139–143. DOI: 10.1023/A:1015558328757.

4. Etuk E. U. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. N. Am.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 130–134.

5. Ganea E., Harding J. J. Molecular chaperones protect against glycation-induced inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Eur. J. Biochem.*, 1995, vol. 231, issue 1, pp. 181–185. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.tb20684.x.

6. Giacco F., Brownlee M., Schmidt A. M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.*, 2010, vol. 107, no. 9, pp. 1058–1070. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.

7. He J., Watkins S., Kelley D. E. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*, 2001, vol. 50, no. 4, pp. 817–821. DOI: 10.2337/diabetes.50.4.817.

8. Jacob S., Machann J., Rett K., Brechtel K., Volk A., Renn W., Maerker E., Matthaei S., Schick F., Claussen C. D., Häring H. U. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, 1999, vol. 48, no. 5, pp. 1113–1119. DOI: 10.2337/diabetes.48.5.1113.

9. Jiang P., Du W., Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein Cell*, 2014, vol. 5, issue 8, pp. 592–602. DOI: 10.1007/s13238-014-0082-8.

10. Khavrona O. P. Disturbances of function of the glutathione antioxidant system in gastric mucosa, liver and erythrocytes of rats with experimental gastric lesions. *Experimental and clinical physiology and biochemistry*, 2015, no.1, pp. 26–31. (in Ukrainian)

11. Kosinov M. V., Kaplunenko V. G. Ukrainian patent for utility model number 38391. IPC (2006): C07C 51/41, C07F 5/00, C07F 15/00, C07C 53/126 (2008.01), C07C 53/10 (2008.01), A23L 1/00, B82B 3/00. Method metal carboxylates "Nanotechnology receiving metal carboxylates". Publish. 12.01.2009, Bull. no. 1. (in Ukrainian)
12. Kreider R. B. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise, *Sports Med.*, 1999, vol. 27, issue 2, pp. 97–110. DOI: 10.2165/00007256-199927020-00003.
13. Krentz A. J. Insulin resistance. *BMJ*, 1996, vol. 313, no. 7069, pp. 1385–1389. DOI: 10.1136/bmj.313.7069.1385.
14. Lee-Young R. S., Hoffman N. J., Murphy K. T., Henstridge D. C., Samocha-Bonet D., Siebel A. L., Iliades P., Zivanovic B., Hong Y. H., Colgan T. D., Kraakman M. J., Bruce C. R., Gregorevic P., McConell G. K., Lynch G. S., Drummond G. R., Kingwell B. A., Greenfield J. R., Febbraio M. A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase contributes to the regulation of glucose uptake in skeletal muscle. *Mol. Metab.*, 2016, vol. 5, issue 11, pp. 1083–1091. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.09.002.
15. Maritim A. C., Sanders R. A., Watkins J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2003, vol. 17, issue 1, pp. 24–38. DOI: 10.1002/jbt.10058.
16. Ramachandran B., Kandaswamy M., Narayanan V., Subramanian S. Insulin mimetic effects of macrocyclic binuclear oxovanadium complexes on streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. *Diabetes Obes. Metab.*, 2003, vol. 5, issue 6, pp. 455–461. DOI: 10.1046/j.1463-1326.2003.00302.x.
17. Rehder D. Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorganic Chemistry Communications*, 2003, vol. 6, issue 5, pp. 604–617. DOI: 10.1016/S1387-7003(03)00050-9.
18. Shilpashree Y. D., Tejaswi H. L. Lipid peroxidation and superoxide dismutase activities in patients with type 2 diabetes complicated with peripheral neuropathy. *Int. J. Res. Med. Sci.*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. 457–460. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20160295.
19. Smith D. M., Pickering R. M., Lewith G. T. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type II diabetes mellitus. *QJM*, 2008, vol. 101, issue 5, pp. 351–358. DOI: 10.1093/qjmed/hcn003.
20. Srivastava P., Saxena A. K., Kale R. K., Baquer N. Z. Insulin like effects of lithium and vanadate on the altered antioxidant status of diabetic rats. *Res. Comon. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1993, vol. 80, no. 3, pp. 283–293.
21. Stefanov A. V., Derimedved L. V., Churilova I. V. Clinicexperimental justification of using of superoxide-dismutase in medicine. *NFaU "Zolotyie. Stranitsy"*, 2004, 288 p. (in Russian)
22. Stump C. S., Henriksen E. J., Wei Y., Sowers J. R. The metabolic syndrome: role of skeletal muscle metabolism. *Ann. Med.*, 2006, vol. 38, issue 6, pp. 389–402. DOI: 10.1080/07853890600888413.
23. Subramanian S. P., Pillai S. I., Kandaswamy M. Evaluation of antioxidant efficacy of vanadium-3-hydroxyflavone complex in streptozotocin-diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 2013, vol. 204, issue 2, pp. 67–74. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.04.012.
24. Tsiani E., Bogdanovic E., Sorisky A., Nagy L., Fantus I. G. Tyrosine phosphatase inhibitors, vanadate and pervanadate, stimulate glucose transport and Glut translocation in muscle cells by a mechanism independent of phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase C. *Diabetes*, 1998, vol. 47, no. 11, pp. 1676–1686. DOI: 10.2337/diabetes.47.11.1676.
25. Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S., Yokota T. Oxidative stress in cardiac and skeletal muscle dysfunction associated with diabetes mellitus. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2011, vol. 48, issue 1, pp. 68–71. DOI: 10.3164/jcbtn.11-012FR.
26. Vlizlo V. V. (ed.), Fedoruk R. S., Ratych I. B. *Laboratory methods of research in biology, veterinary medicine. A guide.* Lviv, Spolom, 2012, 764 p. (in Ukrainian)
27. Xu Y., Osborne B. W., Stanton R. C. Diabetes causes inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase via activation of PKA, which contributes to oxidative stress in rat kidney cortex. *AJP Renal. Physiol.*, 2005, vol. 289, issue 5, pp. F1040–F1047. DOI: 10.1152/ajprenal.00076.2005.