

**О. О. Сушко**, аспірант

**Р. Я. Іскра**, д.б.н., заступник директора з наукової роботи

Інституту біології тварин НААН.

Лабораторія біохімії адаптації та онтогенезу тварин,

Інститут біології тварин НААН

вул. Василя Стуса, 38, Львів, 79034, Україна, e-mail: sushko.ola@gmail.com

### **ВПЛИВ ЦИТРАТІВ ВАНАДІЮ ТА ХРОМУ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ В КРОВІ ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ**

Показано, що попереднє внесення до раціону щурів із експериментальним діабетом цитратів ванадію та хрому приводить до нормалізації у крові вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активності ензимів антиоксидантного захисту. Тому можна розглядати дані цитрати в якості профілактичного застосування для уповільнення прогресування цукрового діабету та ризику ускладнень.

**Ключові слова:** цитрат ванадію; цитрат хрому; цукровий діабет; метаболічні процеси.

Цукровий діабет є одним із метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією та змінами всіх обмінних процесів в організмі [22]. Важливу патогенну роль у розвитку та прогресуванні діабету і його ускладнень відіграє оксидативний стрес [20], який виникає внаслідок збільшення рівня вільних радикалів та зниження антиоксидантного захисту. Вільнорадикальному окисненню можуть підлягати нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди та інші речовини, серед цих реакцій особливо важливе значення має пероксидне окиснення ліпідів [9].

Відомо, що мікроелементи відіграють важливу роль не лише для вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, вони забезпечують нормальне функціонування системи антиоксидантного захисту в організмі. Одними з таких мікроелементів, які є необхідними для підтримки гомеостазу в організмі за діабету є ванадій і хром.

У дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo* були зареєстровані інсуліно-міметичні властивості ванадію [13]. Сполуки ванадію імітують дію інсуліну через альтернативні сигнальні шляхи, які включають гальмування фосфотирозинфосфатаз, що призводить до посиленого фосфорилування інсулінового рецепторного субстрату 1 протеїнкінази В, глікогенсинтази кінази 3 та взаємодії між двома неінсуліновими рецепторами тирозинкінази.

Хром відіграє важливу роль у підтримці метаболізму глюкози [14]. Він посилює дію інсуліну, виступаючи вторинним його посередником при взаємодії з

клітиною [24]. Як тільки хром потрапляє в клітину, він, зв'язуючись з хромодуліном, сприяє дії інсуліну [12].

Метою дослідження було з'ясувати вплив цитратів ванадію та хрому на стан антиоксидантної системи в крові щурів із експериментальним діабетом.

### **Матеріали та методи досліджень**

Дослідження проведені на 32 білих лабораторних щурах, які перебували в умовах віварію Інституту біології тварин НААН (12 год цикл світло/темрява). Усі тварини утримувались в умовах відповідної температури ( $24 \pm 1$  °C) та вологості ( $45 \pm 5\%$ ). Щури були клінічно здорові, отримували вільний доступ до стандартного гранульованого корму та води. Тварини, масою тіла від 100 до 120 г були розділені на чотири групи. Щури I (контрольні) і III групи споживали чисту воду без добавок; II і IV групи – споживали воду з цитратами ванадію в кількості 0,5 мкг/мл води та хрому – 0,1 мкг/мл води. На 31-ий день досліду у тварин III і IV груп викликали цукровий діабет (ЦД) шляхом внутрішньоочеревинного введення 5 % розчину моногідрату алоксану у кількості 150 мг/кг маси тіла на тлі 24-ох годинного голодування. Гіперглікемію виявляли шляхом вимірювання глюкози крові, зібраної з хвостової вени, за допомогою портативного глюкометра ("Gamma-M"). Динаміку зміни рівня глюкози проводили натще перед початком закладання досліду, на 1-, 15- і 30-у доби досліду, а також продовжували після ін'єкції алоксану на 32-, 36- і 40 доби досліджень. Рівень глюкози в крові більше 11,1 ммоль/л у щурів був прийнятий як успішна індукція цукрового діабету [25]. Щурам I і II груп вводили 0,9 % фізіологічний розчин.

На 40 добу досліджень тварин виводили з експерименту внаслідок декапітації за введення тіопенталу натрію. Експерименти на тваринах проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Матеріалом для дослідження була кров щурів, де визначали вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність ензимів антиоксидантного захисту. Вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) визначали за методом, принцип якого полягає в осадженні протеїну розчином трихлороцтової кислоти та екстракцією ліпідів етанолом з наступною взаємодією досліджуваних екстрактів з тіоціанатом амонію [7]. Концентрацію ТБК-позитивних продуктів вимірювали за допомогою кольорової реакції малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою [4]. Супероксиддисмутазну активність (СОД, ЕС 1.1.15.1.) визначали за методом, принцип якого полягає у відновленні нітротетразолію супероксидними радикалами [1]. Глутатіонпероксидазну активність (ГП, ЕС 1.11.1.9.) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону [8]. Каталазну активність (КТ, ЕС 1.11.1.6.) визначали за допомогою здатності пероксиду гідрогену утворювати зі солями молібдену стійкий забарвлений комплекс

[5]. Глутатіонредуктазну активність (ГР, ЕС 1.6.4.2) визначали за швидкістю відновлення глутатіону за наявності NADPH [10]. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з 5,5-дитіобіс, 2-нітробензойною кислотою [1].

Одержані цифрові дані опрацьовували статистично за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel, 2016. Визначали середнє арифметичне значення та стандартну похибку середнього арифметичного. Для визначення вірогідних відмінностей між статистичними групами використовували критерій Ст'юдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Після введення тваринам алоксану як індуктора цукрового діабету розвивається гіперглікемія. Алоксан виступає токсичним аналогом глюкози, який акумулюється в панкреатичних  $\beta$ -клітинах за допомогою переносника глюкози GLUT2. У присутності глутатіону, алоксан генерує активні форми кисню (АФО) в циклічній окиснювально-відновній реакції, за участю відновленого продукту – гіалурової кислоти [21]. На дев'ятий день після введення препарату метаболічні реакції призводять до стадії хронічної гіперглікемії, що зумовлена незворотною загибеллю  $\beta$ -клітин підшлункової залози [3].

Саме тому, в ході вимірювання в крові тварин III групи із ЦД та IV групи зростала концентрація глюкози на 32-у добу після ін'єкції алоксану, відповідно на 107,4 % ( $P < 0,001$ ) та 90,9 % ( $P < 0,001$ ), 36-у добу – на 143,5 % ( $P < 0,001$ ) і 106,5 % ( $P < 0,001$ ) та 40-у добу на 175,3 % ( $P < 0,001$ ) і 124,9 % ( $P < 0,001$ ) відносно I контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка концентрації глюкози в крові щурів із експериментальним ЦД (III і IV групи) та за впливу цитратів ванадію та хрому (II і IV групи) ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ; ммоль/л)

Група тварин	Часові періоди досліджу					
	1-а доба	15-а доба	30-а доба	Після ін'єкції алоксану		
				32-а доба	36-а доба	40-а доба
I – контроль	7,09 $\pm$ 0,29	6,29 $\pm$ 0,26	6,06 $\pm$ 0,35	7,04 $\pm$ 0,43	6,98 $\pm$ 0,41	7,04 $\pm$ 0,37
II – + цитрати V і Cr	6,89 $\pm$ 0,34	6,71 $\pm$ 0,26	6,66 $\pm$ 0,26	6,54 $\pm$ 0,30	6,34 $\pm$ 0,26	6,23 $\pm$ 0,22
III – ЦД	5,85 $\pm$ 0,28**	6,08 $\pm$ 0,20	6,68 $\pm$ 0,20	14,60 $\pm$ 1,02***	17,00 $\pm$ 1,02***	19,38 $\pm$ 1,46***
IV – ЦД + цитрати V і Cr	6,91 $\pm$ 0,34#	6,50 $\pm$ 0,37	6,29 $\pm$ 0,29	13,44 $\pm$ 0,47***	14,41 $\pm$ 0,44***#	15,83 $\pm$ 0,53***#

Примітка: різниці статистично вірогідні: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  у тварин II, III і IV груп порівняно до I групи; # –  $P < 0,05$ ; ## –  $P < 0,01$ ; ### –  $P < 0,001$  різниці статистично вірогідні порівняно до III групи з ЦД.

Однак відзначено зниження рівня глюкози у крові тварин IV групи відносно III групи на 36-у добу досліджень – на 15,2 % ( $P < 0,05$ ) та 40-у добу – на 18,3 % ( $P < 0,05$ ).

Це вказує на вірогідний позитивний вплив цитратів ванадію та хрому на рівень глюкози у крові діабетичних щурів. Є літературні дані, що при моделі ЦД I типу за дії ванадію поліпшується сигнальний шлях інсуліну, пов'язаний з відтворенням експресії GLUT-4 [15].

Відомо, що підвищення рівня АФО зумовлює активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів. Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) є фізіологічним процесом, який забезпечує нормальне функціонування клітин. Однак відхилення його від норми призводить до пошкодження і загибелі клітин [2].

За цукрового діабету вміст гідрпероксидів ліпідів у крові тварин III групи зростав на 77,0 % ( $P < 0,001$ ), а ТБК-активних продуктів – на 45,5 % ( $P < 0,001$ ) відносно I контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та супероксиддисмутазна і каталазна активність крові щурів із експериментальним ЦД та за впливу цитратів ванадію і хрому ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

Група	ГПЛ, о.о.г./мл	ТБК-активні продукти, нмоль/мл	СОД, У/мг білка	КТ, мкмоль/хв•мг білка
I – контроль	0,614±0,088	2,913±0,08	24,757±1,183	8,938±0,186
II – + цитрати V і Cr	0,587±0,069	2,827±0,351	26,481±1,736	7,110±0,370***
III – ЦД	1,086±0,068***	4,238±0,254***	20,316±1,268*	7,090±0,237***
IV – ЦД + цитрати V і Cr	0,508±0,097###	3,443±0,281	23,883±1,647	7,229±0,154***

Примітка: різниці статистично вірогідні: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  у тварин II, III і IV груп порівняно до I групи; # –  $P < 0,05$ ; ## –  $P < 0,01$ ; ### –  $P < 0,001$  різниці статистично вірогідні порівняно до III групи з ЦД.

Це, ймовірно, пов'язано з активацією процесів ліпопероксидації за умов гіперглікемії. За дії високих рівнів АФО відбувається зниження експресії мРНК інсуліну та зменшення його секреції, це зумовлює посилення дії антагоніста інсуліну кортизолу, що стимулює процеси пероксидації ліпідів.

За використання цитратів ванадію та хрому у крові тварин II групи відзначена нормалізація показників ГПЛ та ТБК-активних продуктів. Комплексне введення у раціон щурів IV групи із ЦД цитратів ванадію та хрому призводить до зниження вмісту продуктів ПОЛ у їх крові: ГПЛ на 53,2 % ( $P < 0,001$ ) та ТБК-активних продуктів на 18,7 %, відносно III діабетичної групи.

Інтенсивність вільнорадикального окиснення в організмі залежить від багатьох чинників, але, в першу чергу, детермінується злагодженим функціонуванням ензимів системи антиоксидантного захисту, серед яких визначальна

роль належить супероксиддисмутазі, каталазі, глутатіонпероксидазі та глутатіонредуктазі. Є літературні дані про те, що за ЦД на тлі оксидативного стресу відбувається порушення про/антиоксидантної рівноваги в клітинах переважної більшості органів ссавців, що виявляється у змінах активності ензимів антиоксидантного захисту та накопиченні продуктів ПОЛ [16].

СОД забезпечує захист першої лінії, каталізуючи частину супероксиду до молекулярного Оксигену та пероксиду гідрогену [23]. У результаті досліджень встановлено, що активність СОД знижувалася на 17,9 % ( $P < 0,05$ ) у крові щурів III групи із ЦД відносно I контрольної групи. Введення у щоденний раціон тваринам IV групи цитратів хрому та ванадію приводило до нормалізації даного показника.

КТ каталізує перетворення пероксиду гідрогену і захищає клітини від реактивних гідроксильних радикалів [11]. Каталазна активність знижувалася у крові тварин II, III і IV груп відповідно на 20,5, 20,7 і 19,1 % ( $P < 0,001$ ) відносно I контрольної групи. У той же час, активність ензиму дещо зростала у крові тварин IV групи відносно III діабетичної групи, що може бути пов'язано з покращенням чутливості до інсуліну завдяки дії хрому та ванадію.

Система глутатіону є однією із активних складових антиоксидантної системи захисту організму, що відіграє значну роль у пригніченні патологічного процесу, однак її виснаження може призводити до виникнення серйозних цитотоксичних і деструктивних ушкоджень [17]. Тому вивчення змін у глутатіоновій системі є важливим етапом у пошуку нових фармакологічних засобів, які здатні коригувати стан оксидативного стресу.

Відновлений глутатіон бере участь у багатьох процесах життєдіяльності клітин, а саме в диференціації, проліферації, апоптозі та відіграє значну роль у збереженні функціональних характеристик мембран клітин крові, захищає їх від окисного пошкодження. Встановлено, що вміст ВГ в еритроцитах тварин III діабетичної групи має тенденцію до зниження стосовно контрольної групи, що ймовірно, свідчить про його інтенсивне використання у реакціях детоксикації АФО за ЦД. Крім цього, підвищена секреція ФНО- $\alpha$  за діабету може зумовлювати пригнічення синтезу відновленого глутатіону [6]. Показник ВГ у крові тварин IV групи зростав на 21,2 % відносно I контрольної групи та на 31,6 % відносно III діабетичної групи ( $P < 0,001$ ). Є дані літератури, що ванадил сульфат підвищує рівень ВГ і знижує кількість АФО у тканинах діабетичних щурів [18].

Глутатіонпероксидаза за допомогою глутатіону каталізує відновлення гідропероксидів ліпідів. Крім цього, як і каталаза, ГП здатна руйнувати і пероксид гідрогену, але вона більш чутлива до низьких концентрацій  $H_2O_2$ . Пероксид гідрогену може також інактивувати ГП, в результаті чого збільшується споживання ВГ [19]. Глутатіонпероксидазна активність у крові діабетичних щурів III групи дещо зростала. У той же час, за дії цитратів хрому та ванадію у крові тварин IV групи вона знижувалася відносно тварин I та III груп, однак результати є невірогідні.

Таблиця 3

**Вміст відновленого глутатіону, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність у крові щурів із експериментальним ЦД та за впливу цитратів ванадію і хрому (M±m, n=8)**

Група	ВГ, мМ/л	ГП, мкмоль/ хв×мг білка	ГР, мкмоль/ хв×мг білка
I – контроль	0,901±0,012	30,219±1,982	6,181±0,405
II – + цитрати V і Cr	1,079±0,088	23,969±2,559	6,429±0,686
III – ЦД	0,830±0,036	33,959±1,401	4,020±0,483**
IV – ЦД + цитрати V і Cr	1,092±0,019****	27,443±3,187	6,077±0,433##

Примітка: різниці статистично вірогідні: \* – P < 0,05; \*\* – P < 0,01; \*\*\* – P < 0,001 у тварин II, III і IV груп порівняно до I групи; # – P < 0,05; ## – P < 0,01; ### – P < 0,001 різниці статистично вірогідні порівняно до III групи з ЦД.

Глутатіонредуктазна активність у крові тварин III групи з ЦД знижувалася на 35,0 % (P < 0,01) відносно I контрольної групи. За умови додавання до щоденного раціону тварин IV групи цитратів ванадію та хрому у їх крові зростала активність ензиму на 51,2 % (P < 0,01) відносно III діабетичної групи, причому вона досягала рівня показника у контрольній групі.

Таким чином, попереднє введення цитратів ванадію та хрому до раціону щурів з експериментальним діабетом сприяло зростанню активності досліджуваних ензимів антиоксидантної системи до рівня контролю. Очевидно, мікроелементи ванадій та хром, як антиоксиданти, мають здатність бути акцептором вільних радикалів, і, відповідно, зменшувати оксидативний стрес у діабетичних тварин.

### Висновки

1. У щурів за алоксанової моделі цукрового діабету відзначені порушення про/антиоксидантного статусу в крові: вміст ГПЛ та ТБК-активних продуктів зростає; активність СОД, КАТ та ГР знижується.
2. Цитрати ванадію та хрому знижують вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тварин з цукровим діабетом.
3. Активність ензимів антиоксидантного захисту у крові діабетичних щурів зростає за попереднього введення цитратів ванадію та хрому.
4. Показники глутатіонової ланки за комплексного впливу цитратів у тварин з цукровим діабетом мають позитивну динаміку, а саме зростає вміст відновленого глутатіону та активність глутатіонредуктази.

Стаття надійшла до редакції 27.11.2018

### Список використаної літератури

1. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: Довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; За ред. В. В. Влізла. — Львів : Сполом, 2012. — 764 с.
2. Гнатів В. В. Активні форми кисню в патогенезі ангіопатій при цукровому діабеті 2го типу / В. В. Гнатів, Х. С. Демчак, О. М. Бабуленко // Медична хімія. — 2013. — 15, № 1 (54). — С. 145–149.
3. Данченко Н. Вплив алоксану на деякі характеристики вуглеводного та енергетичного обміну у щурів / Н. Данченко, В. Полякова, В. Бабак, С. Весельський, І. Салата, Б. Цудзевич // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. — 2013. — № 16. — С. 56–57.
4. Коробейникова С. Н. Модификация определения ПОЛ в реакции с ТБК / С. Н. Коробейникова // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8–9.
5. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. К. Иванова, И. Г. Майорова, В. А. Токарева // Клиническая лабораторная диагностика. — 1988. — № 1 — С. 44–47.
6. Лановець І. І. Глутатіон і оксидативний стрес / І. І. Лановець, А. С. Тимченко, Т. М. Цугорка // Гематологія і переливання крові. — 2012. — Т. 1, № 36. — С. 168–177.
7. Мирончик В. В. Способ определения содержания гидроперекисей липидов в биологических тканях: Авторское свидетельство №1084681 СССР, МКИ G № 33/48. (СССР). №3468369/2813; заявл. 08.07.82; опубл. 07.04.84. Бюл. №13.
8. Моин В. М. Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лаб. дело. — 1996. — № 12. — С. 724–727.
9. Bansal A. K. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions / A. K. Bansal, G. S. Bilaspuri // Vet. Med. Int. — 2011. — № 7. doi: 10.4061/2011/686137.
10. Bergmeyer H. U. Methods of Enzymatic Analysis / H. U. Bergmeyer, K. Gawehn, M. Grassl // Verlag Chemie. — 1974. — Vol. 1. — P. 481–482.
11. Chandrasegaran G. Effects of Berberine chloride on the liver of streptozotocin-induced diabetes in albino Wistar rats / G. Chandrasegaran, C. Elanchezhayan, K. Ghosh // Biomedicine & Pharmacotherapy. — 2018. — Vol. 99. — P. 227–236. doi:10.1016/j.biopha.2018.01.007.
12. Chen Y. Characterization of the organic component of low-molecular weight chromium-binding substance and its binding of chromium / Y. Chen, H. M. Watson, J. Gao, S. H. Sinha, C. J. Cassady, J. B. Vincent // J. Nutr. — 2011. — Vol. 141, № 7. — P. 1225–1232. doi: 10.3945/jn.111.139147.
13. Domingo J. L. Vanadium compounds for the treatment of human diabetes mellitus: a scientific curiosity? A review of thirty years of research / J. L. Domingo, M. Gomez // Food Chem Toxicol. — 2016. — Vol. 95. — P. 137–141. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.005.
14. González-Villalva A. Pollution by metals: is there a relationship in glycemic control? / A. González-Villalva, L. Colín-Barenque, P. Bizarro-Nevarés, M. Rojas-Lemus, V. Rodríguez-Lara, I. García-Pelaez, M. Ustarroz-Cano, N. López-Valdez, J. C. Albarrán-Alonso, T. I. Fortoul // Environ Toxicol Pharmacol. — 2016. — Vol. 46. — P. 337–343. doi: 10.1016/j.etap.2016.06.023.
15. Hiromura M. Action mechanism of bis(allixinato)oxovanadium (IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor / M. Hiromura, A. Nakayama, Y. Adachi, M. Doi, H. Sakurai // J Biol Inorg Chem. — 2007. — Vol. 12, № 8. — P. 1275–1287.
16. Kakkar R. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats / R. Kakkar, J. Kalra, S. V. Mantha, K. Prasad // Mol. Cell Biochem. — 1995. — Vol. 151, № 2. — P. 113–119.
17. Kalinina E. V. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes / E. V. Kalinina, N. N. Chernov, M. D. Novichkova // Biochemistry. — 2014. — Vol. 79, № 13. — P. 1562–1583. doi: 10.1134/S0006297914130082.
18. Kim A. D. Increased glutathione synthesis following Nrf2 activation by vanadyl sulfate in human Chang liver cells / A. D. Kim, R. Zhang, K. A. Kang, H. J. You, J. W. Hyun // Inter J Mol Sciences. — 2011. — Vol. 12, № 12. — P. 8878–8894. doi: 10.3390/ijms12128878.
19. Kumawat M. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy / M. Kumawat, T. K. Sharma, I. Singh, N. Singh, V. S. Ghalaut, S. K. Vardey, S. V. Shankar // Am J Med Sci. — 2013. — Vol. 5, №3. — P. 213–219. doi: 10.4103/1947-2714.109193.
20. Mahendra D. Oxidative stress in type II diabetes mellitus / D. Mahendra Bikkad, D. Sachin Somwanshi, H. Sandeep Ghuge, N. S. Nagane // Biomedical Research. — 2014. — Vol. 25, № 1. — P. 84–87.
21. Rohilla A. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects / A. Rohilla, S. Ali // Int. J. Res. Pharma Biomedical Sci. — 2012. — Vol. 3, № 21. — P. 819–823.

22. Rosenbloom A. L. Hyperglycemia crises and their complications in children / A. L. Rosenbloom // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 5–18.
23. Tiwari B. K. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus / B. K. Tiwari, K. B. Pandey, A. B. Abidi, S. I. Rizvi. *J. Biomark.* – 2013. doi:10.1155/2013/378790.
24. Vincent J. B. Chromium: is it essential, pharmacologically relevant, or toxic? / J. B. Vincent // *Met Ions Life Sci.* – 2013. – Vol. 13. – P. 171–198. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8\_6.
25. Xie M. J. Insulin-enhancing activity of a dinuclear vanadium complex: 5-chloro-salicylaldehyde ethylenediamine oxovanadium (V) and its permeability and cytotoxicity / M. J. Xie, X. D. Yang, W. P. Liu, S. P. Yan, Z. H. Meng // *J Inorg Biochem.* – 2010. – Vol. 104. – P. 851–857. doi:10.1016/j.jinorgbio.2010.03.018.

О. О. Сушко, Р. Я. Искра

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

## ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТОВ ВАНАДИЯ И ХРОМА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ В КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ

### Резюме

**Введение.** На сегодняшний день, сахарный диабет является одним из самых распространенных метаболических заболеваний. Поэтому растет интерес к поиску новых фармакологических агентов для профилактики и лечения диабета.

**Цель.** Выяснить влияние цитратов ванадия и хрома на состояние антиоксидантной системы в крови крыс с экспериментальным диабетом.

**Методы.** В крови определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов – гидропероксидов липидов и ТБК-активных продуктов; активность энзимов антиоксидантной защиты – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы и содержание восстановленного глутатиона.

**Результаты.** В крови крыс с аллоксановым диабетом отмечается гипергликемия и растут показатели перекисного окисления липидов – гидропероксиды липидов и ТБК-активные продукты. Кроме этого, при экспериментальном диабете в крови животных уменьшается активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и содержание восстановленного глутатиона, однако растет активность глутатионпероксидазы. После введения в рацион животных с сахарным диабетом цитратов ванадия и хрома в крови нормализуется содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов.

**Выводы.** Введение в ежедневный рацион животных с аллоксаном-индуцированным диабетом цитратов ванадия и хрома приводит к нормализации состояния про/антиоксидантной системы в крови. Полученные результаты могут лечь в основу разработки методов и средств профилактики сахарного диабета.

**Ключевые слова:** цитрат ванадия; цитрат хрома; сахарный диабет; метаболические процессы.



**O. O. Sushko, R. Ya. Iskra**

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

## THE INFLUENCE OF VANADIUM AND CHROMIUM CITRATES ON THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE BLOOD OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

### Abstract

**Introduction.** Today, diabetes mellitus is one of the most common metabolic diseases. Therefore, there is a growing interest in finding new pharmacological agents for prevention and treatment of diabetes.

**Aim.** To determine the influence of vanadium and chromium citrates on the state of the antioxidant system in the rats' blood with experimentally induced diabetes.

**Methods.** We determined the content of peroxide oxidation products of lipids in the blood — lipid hydroperoxides and thiobarbituric acid reactive substances; activity of enzymes of antioxidant protection — catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase and the content of reduced glutathione.

**Results.** Hyperglycemia is observed in the blood of the rats with alloxan diabetes and lipid peroxide oxidation — lipid hydroperoxides and thiobarbituric acid reactive substances increased. In addition, for experimental diabetes in the blood of animals, the activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione reductase and the content of reduced glutathione decreased, but the content of glutathione peroxidase increased. The content of products of lipid peroxidation and the activity of antioxidant enzymes became normal after the introduction of vanadium and chromium citrates into the diet of the animals with diabetes mellitus.

**Conclusion.** Introduction of citrates of vanadium and chromium into the diet of animals with alloxan-induced diabetes causes the normalization of the state of the antioxidant system in the blood. Obtained results can form the basis for the development of methods and tools for preventing diabetes mellitus.

**Key words:** vanadium citrate; chromium citrate; diabetes mellitus; metabolic processes.

### References

1. Vlizlo V. V., Fedoruk R. S., Ratych I. B. (2012) *Laboratory methods of research in biology, veterinary medicine: a guide* [Laboratorni metody doslidzhen u biolohiyi, tvarynnytvstvi ta veterynarniy medytsyni], Spolom, Lviv, 764 p.
2. Hnativ V. V., Demchak Kh. S., Babulenko O. M. (2013) "Reactive oxygen species in the pathogenesis of angiopathy at diabetes mellitus of type 2" ["Aktivni formi kisnju v patogenezi angiopatij pri cukrovomu diabete 2go tipu"], *Med himija*, 1, 54, pp. 145-149.
3. Danchenko N., Polyakova V., Babak V., Veselskiy S., Salata I., Tsudzevych B. (2013). "Effect aloksanu on some characteristics of carbohydrate and energy metabolism in rats" ["Vplyv aloksanu na dejaki harakteristiki vuglevodnogo ta energetichnogo obminu u shhuriv"], *Visnik Kiivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Tarasa Shevchenka*, 16, pp. 56-57.
4. Korobeynikova S. N. (1989). "Modification of definition of lipid peroxidation products in reaction with thiobarbituric acid" ["Modifikacija opredelenija produktov POL v reakcii s tiobarbiturovoj kislotoj"], *Laboratornoye Delo*, 7, pp. 8-9.
5. Korolyuk, M. A., Ivanova, M. I., Maiorova I. T., Tokarev, V. E. (1988) "Method for determination of catalase activity" ["Metod opredelenija aktivnosti katalazy"], *Laboratornoye Delo*, 1, pp. 16-19.

6. Lanovets I. I., Timchenko A. S., Tsugorkaya T. M. (2012) “*Glutathione and oxidative stress*” [“Glutation i oksidativnij stress”]. *Gematologija i perelivannja krvi*, 1, 36, pp. 168-177.
7. Mironchik V. V. (1998). Method of determining the content of lipid hydroperic acids in biological tissues [Sposob opredeleniya gidroperekisey lipidov v biologicheskikh tkanyakh]. Avtorskoye svidetel'stvo №1084681 SSSR, MKI G №33/48. (SSSR). №3468369/2813; Byul. №13.
8. Moin V. M. (1996). “*A simple and specific method for the determination of glutathione peroxidase in erythrocytes*” [“Prostoj i specificheskij metod opredelenija aktivnosti glutationperoksidazy v jeritrocitah”], *Laboratornoye Delo*, 12, pp. 724-727.
9. Bansal A. K., Bilaspuri G. S. (2011). Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet. Med. Int.*, 7. doi: 10.4061/2011/686137.
10. Bergmeyer H. U., Gawehn K., Grassl M. (1971). *Methods of Enzymatic Analysis*. Verlag Chemie, 1, pp. 481-482.
11. Chandirasegaran G., Elanchezhyan C., Ghosh K. (2018). Effects of Berberine chloride on the liver of streptozotocin-induced diabetes in albino Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, pp. 227-236. doi:10.1016/j.biopha.2018.01.007.
12. Chen Y., Watson H. M., Gao J., Sinha S. H., Cassady C. J., Vincent J. B. (2011). Characterization of the organic component of low-molecularweight chromium-binding substance and its binding of chromium, *J Nutr*, 141, 7, pp. 1225-1232. doi: 10.3945/jn.111.139147.
13. Domingo J. L., Gomez M. (2016). Vanadium compounds for the treatment of human diabetes mellitus: a scientific curiosity? A review of thirty years of research. *Food Chem Toxicol*, 95, pp. 137-141. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.005.
14. González-Villalva A., Bizarro-Nevarés P., Rojas-Lemus M., Rodríguez-Lara V., García-Pelaez I., Ustarroz-Cano M., López-Valdez N., Albarrán-Alonso J. C., Fortoul T. I. (2016). Pollution by metals: is there a relationship in glycemic control? *Environ Toxicol Pharmacol*, 46, pp. 337-343. doi: 10.1016/j.etap.2016.06.023.
15. Hiromura M., Nakayama A., Adachi Y., Doi M., Sakurai H. (2007). Action mechanism of bis(allixinato) oxovanadium(IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor. *J Biol Inorg Chem*, 12, 8, pp. 1225-1287.
16. Kakkar R., Kalra J., Mantha S. V., Prasad K. (1995). Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Mol. Cell Biochem*, 151, 2, pp. 113-119.
17. Kalinina E. V., Chernov N. N., Novichkova M. D. (2014). Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry*, 79, 19, pp. 1562-1583. doi: 10.1134/S0006297914130082.
18. Kim A. D., Zhang R., Kang K.A., You H.J., Hyun J.W. (2011). Increased glutathione synthesis following Nrf2 activation by vanadyl sulfate in human Chang liver cells. *Inter J Mol Sciences*, 12, 12, pp. 8878-8894. doi: 10.3390/ijms12128878.
19. Kumawat M., Sharma T. K., Singh I., Singh N., Ghalaut V. S., Vardey S. K., Shankar S. V. (2013). Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Nephropathy. *No Am J Med Sci*, 5, 3, pp. 213-219. doi: 10.4103/1947-2714.109193.
20. Mahendra D., Sachin Somwanshi D., Sandeep Ghuge H., Nagane N. S. (2014). Oxidative Stress in Type II Diabetes Mellitus. *Biomedical Research*, 25, 1, pp. 84-87.
21. Rohilla A., Ali S. (2012). Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects. *Int. J. Res. Pharma Biomedical Sci*, 3, 21, pp. 819-823.
22. Rosenbloom A. L. (2007). Hyperglycemia crises and their complications in children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 20, 1, pp. 5-18.
23. Tiwari B. K., Pandey K. B., Abidi A. B., Rizvi S. I. (2013). Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *J Biomark*. doi:10.1155/2013/378790.
24. Vincent J. B. (2013). Chromium: is it essential, pharmacologically relevant, or toxic? *Met Ions Life Sci*. V.13, pp. 171-198. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8\_6.
25. Xie M. J., Yang X. D., Liu W. P., Yan S.P., Meng Z. H. (2010). Insulin-enhancing activity of a dinuclear vanadium complex: 5-chloro-salicylaldehyde ethylenediamine oxovanadium(V) and its permeability and cytotoxicity, *J Inorg Biochem*, 104, pp. 851-857. doi:10.1016/j.jinorgbio.2010.03.018.