

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕЧІНЦІ ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ КРОЛІВ ЗА ДІЇ РІЗНИХ ДОЗ ХРОМУ

*Наведені дані про вплив різних доз хрому (50, 100, 150 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг комбікорму), при споживанні його з комбікормом у вигляді  $\text{CrCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ , на інтенсивність перекисних процесів та активність антиоксидантних ферментів у тканинах кролів. У печінці кролів дослідних груп, на відміну від скелетних м'язів, дозозалежно зменшується вміст гідропероксидів і ТБК-активних продуктів та підвищується активність ферментів антиоксидантної системи.*

*Data on different chromium doses influence (50, 100, 150 mcg  $\text{Cr}^{3+}$ /kg of mixed fodder) at its consumption together with mixed fodder in form of  $\text{CrCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ , on peroxidation processes intensity and antioxidant enzymes activity in rabbits' tissues are presented. Depending on dose content hydroperoxides and TBK-active products decreased in experimental group rabbits' liver on abolition to skeletal muscles and antioxidant system enzymes activity increased.*

**Вступ.** Результати наукових досліджень свідчать про важливу роль мікроелементів, в т.ч. хрому ( $\text{Cr}^{3+}$ ) в процесах життєдіяльності людей і тварин, підтримання гомеостазу в їх організмі, нормального функціонування вуглеводного, ліпідного і білкового обміну [9, 17]. Цей мікроелемент є біологічно активним у складі олігопептиду хромодуліну, який активує дію інсуліну шляхом сприяння зв'язуванню гормону з рецепторами на поверхні клітини [13]. Дослідження на людях [10, 11], щурах [23, 35] і кролях [9] підтвердили можливість впливу добавок хрому на регуляцію толерантності до глюкози і резистентності до інсуліну. За недостатнього надходження хрому в організмі виникають метаболічні порушення, симптоми яких подібні до таких, що спостерігаються при діабеті і серцево-судинних хворобах. Додаткове введення в дієту хворим пацієнтам  $\text{Cr}^{3+}$  приводить до нормалізації рівня глюкози, інсуліну та ліпідів у крові [18, 13].

Проте є незначна кількість робіт, присвячених вивченню особливостей функціонування системи антиоксидантного захисту у людей і тварин за дії хрому [16, 22, 24]. Антиоксидантна система організму запобігає розвитку не тільки вільнорадикальних реакцій, накопиченню супероксид-аніонів та пероксидів, але й підтримує високу активність окисно-відновних процесів, забезпечує елімінацію кінцевих кисневих метаболітів із залученням їх до енергетичного обміну і активації процесів синтезу [3]. Встановлено, що тривалентний хром є безпечний і не проявляє генотоксичного ефекту, проте має антиоксидантну та антиапоптичну дію [15, с.9; 27, с.1987]. Крім цього, є повідомлення, що високі дози хрому можуть виявляти антидіабетичну і анаболічну дію [13, с.2748; 30, с.265; 31, с.1334].

Разом з тим, в літературі зустрічаються суперечливі дані щодо впливу хрому на систему антиоксидантного захисту та механізмів цього впливу. Є дані, що хром може виступати як антиоксидант, так і прооксидант [24, с. 234]. Хром, як метал зі змінною валентністю, може ініціювати пероксидні процеси в організмі тварин [25, с.57; 33, с.1047]. Цей ефект пояснюється здатністю іонів хрому приймати участь в окисно-відновних реакціях у зв'язку з віддачею / прийомом електронів [24, с.235].

Проте, інші дослідники встановили, що хром підвищує активність антиоксидантної системи у людей і тварин [16, с. 1388; 32, с. 47]. Реакції сполук  $\text{Cr}^{3+}$  з перекисами ліпідів, ймовірно, відповідальні за здатність цих сполук зменшувати рівень перекисного окиснення ліпідів [24, с.236]. Отже, сполуки  $\text{Cr}^{3+}$ , які використовуються як харчові добавки, залучаються до балансу між окисненням і реакціями його гальмування.

Встановлено, що добавки  $\text{CrCl}_3$  мають антиоксидантні властивості, оскільки зменшують секрецію фактору некрозу пухлини- $\alpha$ , окиснювальний стрес і перекисне окиснення ліпідів при високому рівні глюкози і  $\text{H}_2\text{O}_2$  в культурах U937 моноцитів клітин [22, с. 689]. Дослідженнями встановлено, що біохімічна дія  $\text{Cr}^{3+}$  як анти-

оксиданта проявляється в результаті тривалого лікування його сполуками пацієнтів з діабетом II типу [13, с.2745; 16, с.1387].

Тому, метою наших досліджень було встановити вплив різних доз хлориду хрому на інтенсивність перебігу пероксидних процесів та активність антиоксидантних ферментів у печінці і скелетних м'язах кролів.

**Матеріали та методи досліджень.** Дослідження проводили на самцях кролів породи сірий велетень, які у 80-добовому віці були поділені на чотири групи (контрольну і три дослідних), по 4 тварини у кожній, підібраних за принципом аналогів. Кролям контрольної (К) групи згодовували стандартний гранульований комбікорм К-92-1, виробник – фірма "Мультигейн". Тварини дослідних груп отримували комбікорм з введенням у раціон добавки хрому у вигляді  $\text{CrCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ :

1-дослідна (Д-1) група – в кількості 50 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси комбікорму,

2-дослідна (Д-2) група – в кількості 100 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси комбікорму,

3-дослідна (Д-3) група – в кількості 150 мкг  $\text{Cr}^{3+}$ /кг маси комбікорму.

Доступ до кормів і води для кролів був вільним. Дослід тривав 94 доби. На 174 добу життя проводили забій кролів з відбиранням зразків тканин печінки і скелетних м'язів. У гомогенатах тканин визначали вміст гідропероксидів за методом, принцип якого полягає в осадженні протеїну трихлороцтовою кислотою (ТХО) з наступним внесенням у середовище тіоціанату амонію [1, с.2]. Концентрацію ТБК-активних продуктів вимірювали за допомогою кольорової реакції малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою [5, с.9]. Активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.1.15.1.) визначали за методом, принцип якого полягає у відновленні нітротетразолію супероксидними радикалами [4, с.31]. Активність глутатіонпероксидази (ГП, КФ 1.11.1.9) визначали за швидкістю окиснення відновленого глутатіону [8, с.724]. Активність каталази (КТ, КФ 1.11.1.6) визначали методом, принцип якого полягає у здатності пероксиду водню утворювати із солями молібдену стійкий кольоровий комплекс [6, с.16]. Активність глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.6.4.2) визначали за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH [2, с. 189]. Вміст відновленого глутатіону визначали за загальноприйнятим методом з використанням ортофталевого альдегіду [21, с.214]. Одержані цифрові дані опрацьовували статистично за допомогою програми Microsoft EXCEL. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведених досліджень за дії різних доз хрому встановлено вірогідне зростання вмісту відновленого глутатіону у тканинах печінки кролів всіх дослідних груп, порівняно до його вмісту в тканинах тварин контрольної групи: в

Д-1 групі – у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ), в Д-2 групі – у 2,9 раза ( $p < 0,01$ ), в Д-3 групі – у 3,4 раза ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Відомо, що відновлений глутатіон – це найбільш важливий компонент антиоксидантної системи, який швидко мобілізується в разі підвищеного вмісту пероксидів та відновлює їх у реакції, що супроводжується утворенням окисненого глутатіону, який є токсичним для клітин. Вміст відновленого глутатіону всередині клітини залежить від збалансованості швидкості таких протилежно спрямованих процесів, як його синтез de novo за участю  $\gamma$ -глутаміл цистеїнсинтетази і виведення у позаклітинний простір, та регенерація за рахунок відновлення окисненого глутатіону і споживання для нейтралізації  $H_2O_2$  і вторинних продуктів пероксидації [7, с.175]. Дослідженнями деяких авторів встановлено, що добавки  $CrCl_3$  (250 мкг / кг маси тіла) підвищують вміст відновленого глутатіону в легенях щурів з гіперліпідемією [35, с.252]. Підвищення вмісту відновленого глутатіону за дії хрому відбувається за рахунок активації синтезу вітаміну С з L-гулонолактону в печінці щурів, який, в свою чергу, захищає відновлений глутатіон проти руйнування його  $H_2O_2$  [29, с.229]. Це може бути також через те, що хлорид хрому володіє протизапальними властивостями, оскільки інгібує секрецію фактору не-

розу пухлин- $\alpha$ , який погіршує синтез відновленого глутатіону [20, с.815; 22, с.688].

Активність NADPH-залежної глутатіонредуктази в печінці кролів, яка здійснює відновлення глутатіону з його дисульфідної форми, порівняно з активністю ензиму в контрольній групі тварин, зростає в Д-1 ( $p < 0,02$ ) і Д-2 ( $p < 0,01$ ) групах в 1,4 раза, а в Д-3 групі в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Активність супероксиддисмутази – ензиму, що знешкоджує супероксидний радикал, який у свою чергу, започатковує процеси пероксидації, зростає в печінці в 1,2 раза в Д-1 ( $p < 0,01$ ), 1,1 раза в Д-2 ( $p < 0,01$ ) і 1,2 раза в Д-3 ( $p < 0,01$ ) дослідних групах, порівняно до активності ензиму в тварин контрольної групи (табл. 1). Є повідомлення, що добавки хрому можуть збільшувати вміст міді та цинку в крові, за рахунок покращення їх засвоєння з раціону, а вони, в свою чергу, стимулюють у печінці синтез Cu/Zn-залежної супероксиддисмутази [26, с.538]. Крім цього відомо, що хром може інгібувати дію  $H_2O_2$ , який інактивує фермент СОД [19, с. 1761]. Це, ймовірно, зумовлює збільшення активності супероксиддисмутази та інгібування супероксид радикальних реакцій, що може поширювати стимулюючу дію і на активність каталази та глутатіонпероксидази [28, с.146].

**Таблиця 1. Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в печінці кролів за дії різних доз хлориду хрому ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )**

| Показники                                       | Контроль         | Д-1 (50 мкг $Cr^{3+}$ /кг) | Д-2 (100 мкг $Cr^{3+}$ /кг) | Д-3 (150 мкг $Cr^{3+}$ /кг) |
|-------------------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Супероксиддисмутаза, ум. од./ мг протеїну       | 21,50 $\pm$ 0,46 | 26,40 $\pm$ 0,68**         | 24,39 $\pm$ 0,37**          | 26,15 $\pm$ 0,86**          |
| Каталаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну            | 6,44 $\pm$ 0,44  | 7,62 $\pm$ 0,12            | 7,18 $\pm$ 1,66             | 8,59 $\pm$ 0,37*            |
| Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв на 1 мг протеїну | 35,28 $\pm$ 1,26 | 33,36 $\pm$ 1,43           | 32,95 $\pm$ 1,53            | 40,95 $\pm$ 0,65*           |
| Глутатіонредуктаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну  | 2,03 $\pm$ 0,15  | 2,87 $\pm$ 0,16*           | 2,87 $\pm$ 0,25**           | 3,13 $\pm$ 0,14**           |
| Відновлений глутатіон, мкмоль/л                 | 0,09 $\pm$ 0,01  | 0,31 $\pm$ 0,01***         | 0,28 $\pm$ 0,027**          | 0,33 $\pm$ 0,02***          |
| Гідроперекиси ліпідів, ум. од./ г протеїну      | 1,54 $\pm$ 0,03  | 1,05 $\pm$ 0,13*           | 1,20 $\pm$ 0,09*            | 2,72 $\pm$ 0,51             |
| ТБК-активні продукти, нмоль МДА/ г протеїну     | 2,28 $\pm$ 0,06  | 2,15 $\pm$ 0,04            | 2,34 $\pm$ 0,07             | 1,97 $\pm$ 0,06*            |

Примітка: у цій і наступній таблицях вірогідні різниці показників у кролів дослідних груп, порівняно до контрольної:

\* –  $p < 0,025$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Проте, активність каталази і глутатіонпероксидази – ензимів, які розщеплюють  $H_2O_2$ , що утворюється в результаті дисмутації супероксидного радикалу, у печінці тварин вірогідно зростає лише у Д-3 групі. Так, активність каталази у печінці тварин цієї групи зростає в 1,3 раза ( $p < 0,02$ ), а глутатіонпероксидази – в 1,2 раза ( $p < 0,02$ ), порівняно з їх активністю у тварин контрольної групи. У дослідженнях інших авторів також встановлено, що  $Cr^{3+}$  підвищує активність каталази у селезінці щурів з гіперліпідемією [12, с.368].

Відомо, що супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза і каталаза у клітині видаляють  $O_2^{\cdot -}$  і  $H_2O_2$ , перш ніж вони провзаємодіють з гідроксильними радикалами [14, с.16]. Було встановлено, що  $Cr^{3+}$  виявляє регуляторний вплив на експресію генів цих ферментів [15, с.9].

Отримані результати досліджень вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у печінці свідчать про виражений вплив застосованих доз  $Cr^{3+}$  щодо рівня їх у тканинах кролів дослідних груп. Так, вміст гідроперексидів ліпідів, які є продуктами проміжної стадії перекисного окиснення, знижується в 1,5 раза в Д-1 групі ( $p < 0,02$ ) та в 1,3 раза в Д-2 групі ( $p < 0,02$ ), порівняно з їх вмістом у тварин контрольної групи (табл. 1). Одержані результати свідчать про прискорення деградації пероксидів за дії  $Cr^{3+}$ , що може зумовлюватися підвищенням його поглинання з крові печінкою при збільшеному споживанні з кормами.

При цьому вміст ТБК-активних продуктів, які є кінцевими метаболітами перекисного окиснення ліпідів, був

меншим в 1,2 раза лише в Д-3 групі ( $p < 0,02$ ), що свідчить про інгібувальний вплив  $Cr^{3+}$  при збільшенні його вмісту в печінці, на синтез ТБК-активних продуктів, насамперед малонового діальдегіду і кетонів (табл. 1).

Оскільки вміст  $Cr^{3+}$  в м'язах, на відміну від печінки, є значно нижчим [17, с.5; 34, с.112], ми провели аналогічні дослідження впливу різних його доз на функціональний стан системи антиоксидантного захисту в цій тканині. У результаті проведених досліджень встановлено зростання активності супероксиддисмутази в скелетних м'язах кролів за дії хрому в 1,1 раза в Д-2 ( $p < 0,01$ ) і Д-3 ( $p < 0,02$ ) групах, порівняно з активністю ензиму в м'язах кролів контрольної групи (табл. 2). У м'язах кролів дослідних груп не спостерігаємо змін вмісту відновленого глутатіону. Що ж стосується інших ферментів антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та каталази, їх активність у тканинах кролів дослідних груп, порівняно з контрольною, не змінюється в Д-1 групі та навіть вірогідно знижується в Д-2 і Д-3 групах.

Стимуляція активності супероксиддисмутази у м'язовій тканині кролів Д-2 і Д-3 груп на фоні пригнічення активності глутатіонпероксидази та каталази у цих тварин можна розглядати як компенсаторну реакцію організму. Зменшення глутатіонпероксидазної активності в 1,6 раза в м'язах кролів Д-2 групи ( $p < 0,01$ ) та в 1,4 раза Д-3 групи ( $p < 0,001$ ), на відміну від контролю, зумовлюється, ймовірно, підвищеною чутливістю до  $O_2^{\cdot -}$ , який здатен інгібувати глутатіонпероксидазу [3, с. 81].

Таблиця 2. Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в м'язах кролів за дії різних доз хлориду хрому ( $M \pm m$ ,  $n=4$ )

| Показники                                       | Контроль         | D1 (50 мкг $Cr^{3+}$ /кг) | D2 (100 мкг $Cr^{3+}$ /кг) | D3 (150 мкг $Cr^{3+}$ /кг) |
|-------------------------------------------------|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Супероксиддисмутаза, ум. од./мг протеїну        | 19,30 $\pm$ 0,22 | 18,51 $\pm$ 2,09          | 20,84 $\pm$ 0,22**         | 21,46 $\pm$ 0,55*          |
| Каталаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну            | 19,84 $\pm$ 1,75 | 19,02 $\pm$ 1,17          | 10,98 $\pm$ 0,44**         | 13,07 $\pm$ 1,8*           |
| Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв на 1 мг протеїну | 78,84 $\pm$ 3,29 | 76,45 $\pm$ 2,12          | 50,53 $\pm$ 4,47**         | 54,51 $\pm$ 3,05***        |
| Глутатіонредуктаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну  | 2,37 $\pm$ 0,49  | 2,17 $\pm$ 0,07           | 1,28 $\pm$ 0,17            | 0,82 $\pm$ 0,035*          |
| Відновлений глутатіон, мкмоль/л                 | 0,03 $\pm$ 0,01  | 0,04 $\pm$ 0,01           | 0,04 $\pm$ 0,01            | 0,04 $\pm$ 0,01            |
| Гідроперекиси ліпідів, ум. од./г протеїну       | 1,38 $\pm$ 0,09  | 1,17 $\pm$ 0,13           | 1,41 $\pm$ 0,11            | 1,31 $\pm$ 0,19            |
| ТБК-активні продукти, нмоль МДА/г протеїну      | 1,69 $\pm$ 0,43  | 1,47 $\pm$ 0,09           | 2,65 $\pm$ 0,16            | 1,80 $\pm$ 0,29            |

Зниження активності глутатіонредуктази у м'язах кролів Д-3 групи в 2,9 раза ( $p<0,02$ ), порівняно з контрольною групою тварин може призвести до накопичення окисненого глутатіону, а це в свою чергу веде до дисбалансу антиоксидантної системи, оскільки токсичний окиснений глутатіон утворює змішані дисульфідні з тіолвмісними ензимами, що порушує їхню активність [3, с. 82; 7, с. 176].

Що ж стосується метаболітів перекисного окиснення ліпідів – гідроперекисів та ТБК-активних продуктів, то спостерігаємо тенденцію до зниження їх вмісту лише в м'язах тварин Д-1 групи.

Така специфіка функціонування антиоксидантної системи та перебігу процесів перекисного окиснення ліпідів зумовлена особливістю фізіолого-біохімічних процесів, які протікають в м'язових волокнах при їх активному скороченні. Оскільки відомо, що фізичне навантаження скелетних м'язів, яке характерне у кролів, приводить до збільшення генерації вільних радикалів і перекисного окиснення ліпідів.

**Висновок.** Таким чином, можна стверджувати, що тканини печінки та м'язи кролів, по різному реагують на підвищення рівнів у раціонах сполук хрому – інтенсивніше реагує на дію  $Cr^{3+}$  печінка, менше – скелетні м'язи, що відзначали й інші автори [17, с. 5; 34, с. 112].

Одержані результати свідчать про специфічний регуляторний вплив різних доз хрому стосовно активності ензимів антиоксидантної системи та продуктів перекисного окиснення ліпідів у печінці та м'язах кролів. Така відмінність характеризує стимулюючий вплив  $Cr^{3+}$  у печінці кролів, на відміну від скелетних м'язів, на експресію генів антиоксидантних ферментів та інгібувальний його вплив на інтенсивність процесів пероксидації шляхом прямої активації глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази, супероксиддисмутази та підвищення вмісту відновленого глутатіону, а також здатність сполук  $Cr^{3+}$  реагувати з перекисами ліпідів та імовірно зменшувати рівень окиснення ліпідів.

1. А.с. № 1084681 СССР, МКИ G № 33/48.Способ определения гидрперекисей липидов в биологических тканях /Мирончик В. В. (СССР). № 3468369/2813; заявл. 08.07.82; опубл. 07.04.84, бюл. № 13. 2. Влізло В.В., Федорук Р.С., Макар І.А. та ін. Визначення активності глутатіонредуктази / Довідник: Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. Львів, 2004. – С.189. 3.Гончар О. О., Маньковська І. М. Адаптація глутатіонові системи серця щурів до дії гострого стресу під впливом різних режимів гіпоксичних тренувань // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 3. – С.79-85. 4. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутази эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. –1983. –№10. – С.30-33. 5. Коробейникова Э.Н. Модификация определения ПОЛ в реакции с ТБК // Лаб. дело. –1989. – № 7. –С. 8-10. 6. Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб.дело. –1988. – № 1. – С. 16–18. 7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // Успехи биол. химии. – 1990. – Т.31. – С.157-179. 8. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатіонпероксидази в эритроцитах // Лаб. дело. –1986. – №12. – С.724-727. 9. Abraham A.S., Brooks B.A., Eylath U. Chromium and cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits // Ann Nutr Metab. –1991. – Vol. 35, N 4. –P. 203-7. 10. Anderson R.A. Chromium in the prevention and control of diabetes. Diabetes & Metabolism. – 2000 – Vol. 26. – P. 22–27. 11.Anderson R.A. Chapter 11. Chromium. Roles in the Regulation of Lean Body Mass and Body Weight / in Scientific

Evidence for Musculoskeletal, Bariatric, and Sports Nutrition. Edited by Ingrid Kohlstadt, 2006 – P.175-193. 12.Atac I.A.; Peksel A., Yanardag R. et al The effect of combined treatment with niacin and chromium (III) chloride on the different tissues of hyperlipemic rats// Drug and chemical toxicology. – 2006. – Vol.29, N 40. – P. 363-377. 13.Cefalu W.T., Hu F.B. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, N 11. – P.2741-2751.14.Chattopadhyay M.B., Mukherjee S., Kulkarni I. et al Proton-Induced X-ray Emission (PIXE) Analysis and DNA-chain Break study in rat hepatocarcinogenesis: A possible chemopreventive role by combined supplementation of vanadium and beta-carotene // Cancer Cell International. – 2005. – Vol. 5. – P.16.15.Chen W.Y., Chun-Jung C., Jiunn-Wang L., Frank C.M. Chromium attenuates hepatic damage in a rat model of chronic cholestasis // Life Sciences. – 2009 – Vol. 12411. – P.9. 16. Cheng H.H., Lai M.H., Hou W.C., Huang C.L. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects //J. Agric. Food Chem. – 2004. – Vol. 52. – P.1385–1389. 17.Pechova A., Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review // Veterinarni Medicina. – 2007. – 52 (1). – С. 1-18. 18. Pei D., Hsieh C.H., Hung Y.J., et al The influence of chromium chloride-containing milk to glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Metabolism Clinical and Experimental. – 2006. –Vol. 55. – P. 923– 927. 19.Hininger I., Benaraba R., Mireille O. et al. Safety of trivalent chromium complexes: No evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes // Free Radical Biology & Medicine. – 2007. – Vol. 42. – P. 1759–1765. 20.Hinson J.A., Reid A.B., McCullough S.S., James L.P. Acetaminophen induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/ nitrogen species, and mitochondrial permeability transition // Drug Metab Rev. – 2004. –Vol. 36, N 3–4. – P. 805–822. 21.Hissin P.J., Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues //Analytical Biochem. – 1976. – V. 74. – P. 214-226. 22.Jain S.K. Kannan K. Chromium Chloride Inhibits Oxidative Stress and TNF- $\alpha$  Secretion Caused by Exposure to High Glucose in Cultured U937 Monocytes // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2001. – Vol. 289. – P. 687–691.23.Kim D.S., Kim T.W., Kang J.S. Chromium picolinate supplementation improves insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2004. – Vol.17. – P. 243–247. 24.Levina A., Mulyani I., Lay P.A. Redox chemistry and biological activities of chromium(III) complexes / in The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) (Vincent J.B.) Department of Chemistry The University of Alabama Tuscaloosa, USA, 2007. – P. 225-256. 25.Lushchak O.V., Kubrak O.I., Torous I.M. et al. Trivalent chromium induces oxidative stress in goldfish brain // Chemosphere. – 2009. – V.75 – P. 56–62. 26.Pechova A., Illek J., Sindelar M., Pavlata L. Effects of chromium supplementation on growth rate and metabolism in fattening bulls // Acta Veterinaria Brno. – 2002. –Vol. 71. – P. 535–541. 27. Preuss G.H., Echard B., Perricone V.N. et al Comparing metabolic effects of six different commercial trivalent chromium compounds. // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2008. – Vol.102. – P.1986–1990. 28.Ramachandran B., Ravia K., Narayanan V. et al. Effect of macrocyclic binuclear oxovanadium complex on tissue defense system in streptozotocin-induced diabetic rats //Clinica. Chimica. Acta. – 2004. – Vol. 345. – P.141–150. 29.Sahin K., Sahin N., Kucuka O. Effects of chromium and ascorbic acid supplementation on growth, carcass traits, serum metabolites and antioxidant status of broiler chickens reared at a high ambient temperature // Nutr. Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 225-238. 30.Siripurkpong P. Na-Bangchang K. Effects of niacin and chromium on the expression of ATP-binding cassette transporter A1 and apolipoprotein A-1 genes in HepG2 cells // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2009. – Vol. 20. – P.261–268. 31.Sreejayan N., Dong F., Machender R. et al. Chromium alleviates glucose intolerance, insulin resistance, and hepatic ER stress in obese mice // Obesity. – 2008. – Vol. 217, N 6. – P. 1331–1337. 32.Ueno S., Susa N., Furukawa Y. et al. Effects of chromium in lipid peroxidation in isolated hepatocytes // Jpn J Sci. – 1998. –V.50. – P.45–52. 33.Vasylyk O.Yu., Kubrak O.I., Storey K.B., Lushchak V.I. Cytotoxicity of chromium ions may be connected with induction of oxidative stress // Chemosphere. – 2010. – Vol. 80. – P.1044–1049. 34.Wallach S. Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency // Journal of American College Nutrition. – 1985. – Vol. 4. – P. 107–120. 35.Yanardag R., Peksel A., Yesilyaprak B. Effects of a combination of niacin and chromium(III)-chloride on the skin and lungs of hyperlipemic rats // Biological Trace Element Research. – 2005. – V. 103, №3. – P.249-260.

Надійшла до редколегії 12.09.11