

## ••• БІОХІМІЯ ••• BIOCHEMISTRY •••

УДК: 546.46:591.133.2

### Комплексний вплив цитратів магнію і хрому на функціонування глутатионової системи захисту у печінці щурів із алоксановим цукровим діабетом О.А.Шатинська

*Інститут біології тварини НААН (Львів, Україна)  
sh\_poshta@meta.ua*

Метою роботи було дослідження впливу цитрату магнію (у дозі 250 мг  $Mg^{2+}$ /кг маси тіла) у комплексі із цитратом хрому (у дозах 10 мкг  $Cr^{3+}$ /кг та 25 мкг  $Cr^{3+}$ /кг маси тіла) на стан глутатионової системи захисту у печінці щурів як можливого засобу для попередження виникнення цукрового діабету та його ускладнень. Нашими дослідженнями було встановлено, що у тварин з алоксановим цукровим діабетом вміст відновленого глутатіону, а також активність глутатіонредуктази достовірно знижувались. Зниження вмісту відновленого глутатіону, найімовірніше, може бути пов'язане з його посиленням використанням для знешкодження активних форм кисню, а також із зниженням вмісту відновленої форми нікотинаміадеїндинуклеотид фосфату. Це, у свою чергу, призводить до пригнічення активності глутатіонредуктази, що відповідає за поновлення внутрішньоклітинного пулу відновленого глутатіону. З'ясовано, що профілактичне комплексне введення до раціону тварин з алоксановим діабетом цитрату магнію і хрому дозволяє стабілізувати про/антиоксидантний статус печінки щурів, що супроводжувалося достовірним підвищенням активності глутатіонпероксидази, а також підвищенням вмісту відновленого глутатіону.

**Ключові слова:** *цитрат магнію, цитрат хрому, алоксановий цукровий діабет, глутатионова система захисту.*

### Комплексное воздействие цитратов магния и хрома на функционирование глутатионової системы защиты печени крыс с алоксановым сахарным диабетом Е.А.Шатинская

Целью нашей работы было исследование влияния цитрата магния (в дозе 250 мг  $Mg^{2+}$ /кг массы тела) в комплексе с цитратом хрома (в дозах 10 мкг  $Cr^{3+}$ /кг и 25 мкг  $Cr^{3+}$ /кг массы тела) на состояние глутатионової системы защиты в печени крыс как возможного средства для предупреждения возникновения сахарного диабета и его осложнений. Нашими исследованиями было установлено, что у животных с алоксановым сахарным диабетом содержание восстановленного глутатиона, а также активность глутатионредуктазы достоверно снижались. Снижение содержания восстановленного глутатиона, скорее всего, может быть связано с его усиленным использованием для обезвреживания активных форм кислорода, а также со снижением содержания восстановленной формы никотинамиадеїндинуклеотид фосфата. Это, в свою очередь, приводит к подавлению активности глутатионредуктазы, отвечающей за обновление внутриклеточного пула восстановленного глутатиона. Установлено, что профилактическое введение в рацион животных с алоксановым диабетом цитрата магния и хрома позволяет стабилизировать про/антиоксидантний статус печени крыс, что сопровождалось достоверным повышением активности глутатионпероксидазы, а также повышением содержания восстановленного глутатиона.

**Ключевые слова:** *цитрат магния, цитрат хрома, алоксановый сахарный диабет, глутатионової система защиты.*

### The complex influence of magnesium citrate and chromium citrate on the functioning of glutathione defense system in rats' liver with alloxan diabetes O.A.Shatynska

The aim of our research was investigation of the influence of magnesium citrate (in the dose of 250 mg  $Mg^{2+}$ /kg b.w.) in the complex with chromium citrate (in doses of 25 mkg  $Cr^{3+}$ /kg b.w. and 10 mkg  $Cr^{3+}$ /kg b.w.)

on the glutathione defense system in the rats' liver, as a possible means of the prevention of diabetes complications. It was shown, that in the animals with alloxan diabetes, the content of the reduced glutathione and glutathione reductase activity was significantly decreased. Reduced glutathione content likely is associated with its increased use for the removal of reactive oxygen species, as well as the reduction of the content of reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. This in turn leads to the inhibition of glutathione reductase, responsible for the renovation of intracellular glutathione pool. It was found, that the prophylactic administration of magnesium citrate and chromium citrate in the diet of the animals with alloxan diabetes leads to the stabilization of the pro/antioxidative status of rats' liver. This stabilization was accompanied by the significant increase of the glutathione peroxidase activity and also by increase of the reduced glutathione content.

**Key words:** *magnesium citrate, chromium citrate, alloxan diabetes, glutathione defense system.*

### Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є метаболічним порушенням, яке характеризується гіперглікемією і недостатністю дії/секреції інсуліну. Проте важлива роль у патогенезі ЦД належить оксидативному стресу, який є результатом дисбалансу між радикал-генеруючими і радикал-знищувальними системами і виступає механізмом, який лежить в основі виникнення діабету і його ускладнень (Maritim et al., 2003). Відомо, що гіперглікемія є причиною підвищеної продукції вільних радикалів, особливо активних форм кисню (АФК), в усіх тканинах шляхом аутоокиснення глюкози, глікозилювання білків та активації поліольного шляху окиснення глюкози. Надмірно високі рівні вільних радикалів і одночасне зниження активності системи антиоксидантного захисту можуть призвести до підвищення пероксидації, а також до пошкоджень клітинних органел і ензимів (Moussa, 2008).

Не будучи ендокринною залозою, печінка відіграє надзвичайно важливу роль у взаємоперетворенні вуглеводів, білків, ліпідів і нуклеотидів, а також у регуляції водно-мінерального й вітамінного балансу організму, забезпечуючи нормальний перебіг метаболічних процесів (Дербак та ін., 2013; Паньків, 2012). Крім того, печінка відіграє провідну роль у розвитку метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет, адже через неї реалізується гормональний ефект інсуліну і опосередковується порушення жирового, вуглеводного та білкового обміну (Костіцька, 2007). Печінка бере участь в регуляції рівня глюкози, зокрема за рахунок процесів глікогенезу і ліпогенезу, запасаючи її у глікоген і триацилгліцероли. У результаті патологічних змін, які відбуваються за цукрового діабету, спостерігається знижене споживання тканинами глюкози з кровотоку, локальне збіднення тканин на внутрішні запаси глюкози у вигляді глікогену і триацилгліцеролів (Дрель, 2010).

У формуванні антиоксидантного ефекту важливе значення належить глутатіоновій системі антиоксидантного захисту організму, яку утворюють глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза (Особа, 2009). Відомо, що саме печінка – головний орган синтезу відновленого глутатіону у ссавців, який забезпечує близько 90% всього циркулюючого глутатіону при фізіологічних умовах (Іскра та ін., 2012). Оскільки основною мішенню для АФК є білки, важливу роль у їх захисті відіграє глутатіон відновлений (GSH). SH-групи цієї речовини окиснюються набагато легше, ніж SH-групи білкових молекул, захищаючи тим самим білки від ушкоджуючої окисної модифікації. В організмі глутатіон бере участь у метаболізмі ксенобіотиків, регулює проліферацію клітин, впливає на синтез нуклеїнових кислот та білків, а також на активність ферментів. Підтримання фізіологічного рівня відновленого глутатіону в клітинах забезпечується функціонуванням глутатіонредуктази. Глутатіонпероксидаза – селенвмісний ензим, який за допомогою відновленого глутатіону каталізує розклад гідропероксидів ліпідів нерадикальним шляхом (Беленічев та ін., 2002; Особа, 2009).

Зміни в метаболізмі деяких мікроелементів (хром, цинк), а також макроелементів (магній) пов'язані з порушенням секреції інсуліну, резистентністю до інсуліну і нечутливістю до глюкози (Walter et al., 1991).

Магній є есенціальним макроелементом в організмі, він бере участь у синтезі та метаболізмі вуглеводів, ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, наприклад у синтезі ДНК і РНК у мітохондріях. Він також має важливе значення у підтримці антиоксидантної системи захисту, зокрема синтезу антиоксидантних ензимів. Баланс антиоксиданти/прооксиданти корелює із вмістом магнію в клітині (Szentmihályi et al., 2014).

Значна кількість ферментів, які залучені в гліколізі, дихальному ланцюзі та циклі Кребса і представляють собою ядро енергетичного метаболізму, є Mg-залежними: магній може виступати в якості алостеричного модулятора або в якості кофактора у вигляді Mg-ATP<sup>2-</sup> (Wolf, Trapani, 2008).

При нестачі хрому виникає порушення вуглеводного обміну – стійка гіперглікемія або зниження толерантності до глюкози. Результати численних досліджень дали можливість вважати, що основна фізіологічна роль хрому пов'язана з інсуліном. Хром стимулює формування зв'язків між дисульфідними містками інсуліну і сульфідними групами мітохондріальної мембрани шляхом утворення потрібного комплексу. Завдяки цьому інсулін збільшує потік глюкози, що проходить через мембрани. Тому дефіцит Cr в організмі може негативно впливати на трансмембранний транспорт глюкози (Смоляр, Петрашенко, 2005). Крім того, цей мікроелемент біологічно активний у складі олігопептиду хромодуліну, який активує дію інсуліну шляхом сприяння зв'язуванню гормону з рецепторами на поверхні клітини (Іскра, Янович, 2011; Cefalu, Hu, 2004).

У зв'язку з вищесказаним, метою нашої роботи було дослідження комплексного впливу цитрату магнію (Mg<sup>2+</sup>) і різних доз цитрату хрому (Cr<sup>3+</sup>) на стан глутатіонової системи захисту печінки як можливого засобу для попередження виникнення цукрового діабету та його ускладнень.

#### **Об'єкти та методи дослідження**

Дослідження проводили на 25 білих щурах-самках лінії Вістар (130–150 г), які перебували у віварії Інституту біології тварин НААН за відповідних умов освітлення, температурного режиму та стандартного раціону. Тварини були розділені на чотири групи: контрольна група (КГ) – тварини без цукрового діабету; перша дослідна група (ДГ1) – тварини з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД), які споживали питну воду без цитратів; друга (ДГ2) і третя (ДГ3) – дослідні групи тварин з ЕЦД, яким протягом 30 днів експерименту, з метою профілактики, до питної води комплексно додавали цитрат магнію (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>7</sub>Mg) і цитрат хрому (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cr) у дозах, відповідно, ДГ2 – 250 мг Mg<sup>2+</sup>/кг маси тіла і 25 мкг Cr<sup>3+</sup>/кг маси тіла; ДГ3 – 250 мг Mg<sup>2+</sup>/кг маси тіла і 10 мкг Cr<sup>3+</sup>/кг маси тіла. У тварин усіх дослідних груп на 20 добу експерименту на тлі 24-годинного голодування був викликаний ЕЦД шляхом внутрішньоочеревинного введення 5% розчину моногідрату алоксану («Синбіас») у дозі 150 мг/кг маси тіла. Гіперглікемію виявляли шляхом вимірювання глюкози крові, зібраної з хвостової вени, за допомогою портативного глюкометра («Gamma-M»).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), а також Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

На 30 добу тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом. Матеріалом для досліджень були гомогенати печінки щурів, які готували на 0,05 М трис-НCl буфері, рН 7,8 (1 г тканини та 10 мл буферу). Визначали концентрацію протеїну в гомогенатах тканини печінки за методом Лоурі (Влізло та ін., 2012). Визначення активності глутатіонпероксидази (ГП, КФ 1.11.1.9) проводили за швидкістю окиснення відновленого глутатіону до і після інкубації з гідропероксидом третинного бутану за допомогою кольорової реакції з 5,5-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою (ДТНБК), а активність глутатіонредуктази (ГР, КФ 1.6.4.2) визначали за швидкістю відновлення глутатіону в присутності NADPH. У гомогенатах печінки вміст відновленого глутатіону визначали за рівнем утворення тіонітрофенільного аніону в результаті взаємодії SH-груп глутатіону з ДТНБК (Влізло та ін., 2012).

Експериментальні дані обробляли за допомогою пакету програм Excel. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували t-критерій Стьюдента.

#### **Результати та обговорення**

Згідно результатів дослідження у тварин ДГ1 з ЕЦД спостерігалось достовірне зниження вмісту відновленого глутатіону на 56,5% відносно тварин контрольної групи. Зниження вмісту GSH у тварин з ЕЦД, найімовірніше, може бути пов'язане з його посиленням використанням для знешкодження АФК. Крім того, за гіперглікемічного стану глюкоза, переважно, метаболізується у поліольному шляху, внаслідок чого споживається NADPH, який необхідний для відновлення глутатіону – універсального внутрішньоклітинного антиоксиданту (Науменко, 2006; Moussa, 2008). Недостатність NADPH суттєво ослаблює систему антиоксидантного захисту і таким чином підвищує можливість пошкодження клітини внаслідок активації оксидативного стресу (Lee, Chung, 1999). Крім

інактивації ферментативним шляхом гідропероксидів ліпідів, глутатон неферментативним шляхом інактивує АФК. Швидкість цієї реакції залежить від концентрації GSH у клітині, при зниженні якої збільшується вміст пероксиду водню і зростає концентрація цитотоксичних вільних радикалів (Беленічев та ін., 2002). За комплексного додавання тваринам ДГ2 цитрату магнію у дозі 250 мг/кг м.т. і цитрату хрому у дозі 25 мкг/кг м.т. спостерігалось достовірне підвищення вмісту GSH на 50% відносно тварин ДГ1. У тварин ДГ3, яким до питної води додавали цитрат магнію у дозі 250 мг/кг м.т. і цитрат хрому у дозі 10 мкг/кг м.т., спостерігалось достовірне підвищення вмісту GSH відносно тварин з ЕЦД (рис. 1).

Вміст відновленого глутатіону залежить від збалансованості швидкості таких протилежно спрямованих процесів, як синтез *de novo* і регенерація за рахунок відновлення GSSG та використання у нейтралізації  $H_2O_2$  і вторинних продуктів пероксидації (Кулинский, Колесниченко, 1990). Для оцінки цих процесів досліджували активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази – основних ензимів глутатіонової системи захисту.

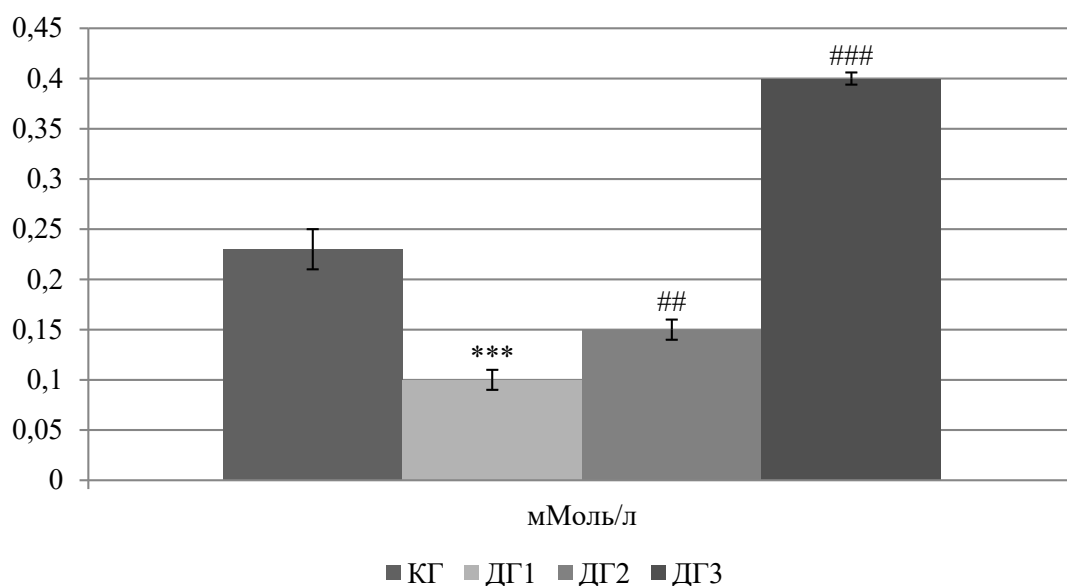


Рис. 1. Вміст відновленого глутатіону у тканині печінки щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Примітка. В цьому і наступних рис.: \*\*\* – різниця вірогідна відносно тварин контрольної групи  $p < 0,001$ ; \*\* – різниця вірогідна відносно тварин контрольної групи  $p < 0,01$ ; ## – різниця вірогідна відносно тварин першої дослідної групи  $p < 0,01$ ; ### – різниця вірогідна відносно тварин першої дослідної групи  $p < 0,001$ .

У тварин з ДГ1 ЕЦД спостерігалось достовірне зниження активності ГР на 58,3% відносно тварин контрольної групи. Оскільки ГР є ензимом, відповідальним за поповнення внутрішньоклітинного пулу GSH, активність його пригнічується у разі накопичення окисненої форми нуклеотиду (NADP) і зниження вмісту NADPH. За комплексного застосування цитратів магнію і хрому активність досліджуваного ензиму у тварин ДГ2 і ДГ3 відносно тварин ДГ1 з ЕЦД не змінювалась (рис. 2).

Активність ГП у тварин ДГ1 з ЕЦД не змінювалась порівняно з тваринами контрольної групи. Відомо, що висока активність ГП можлива лише за умови підтримання достатньо високого рівня внутрішньоклітинного GSH, який виконує роль чинника, необхідного для постійного відновлення розміщених у каталітичному центрі ензиму селенольних груп, що окиснюються у процесі глутатіонпероксидазної реакції (Кулинский, Колесниченко, 1990). За комплексного додавання цитратів у тварин ДГ2 активність ГП достовірно підвищувалась на 22%, а у тварин ДГ3 – на 56% відносно тварин ДГ1 (рис. 3).

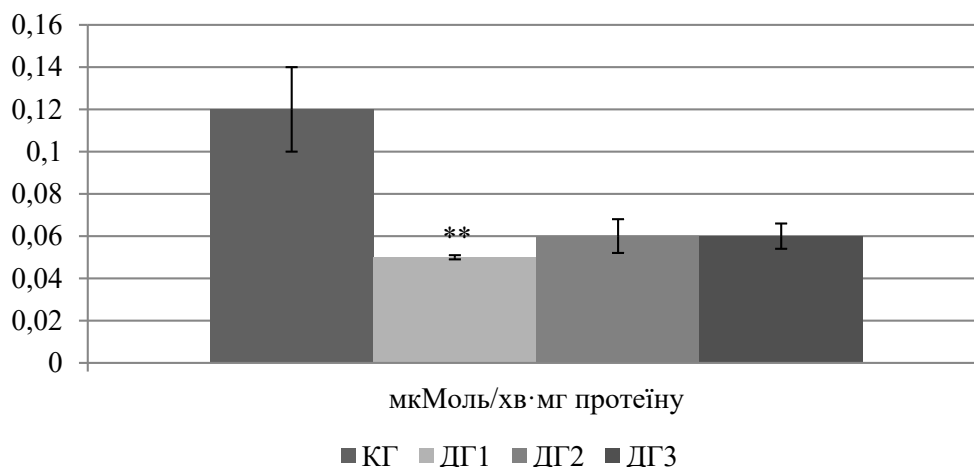


Рис. 2. Активність глутатіонредуктази в тканині печінки щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

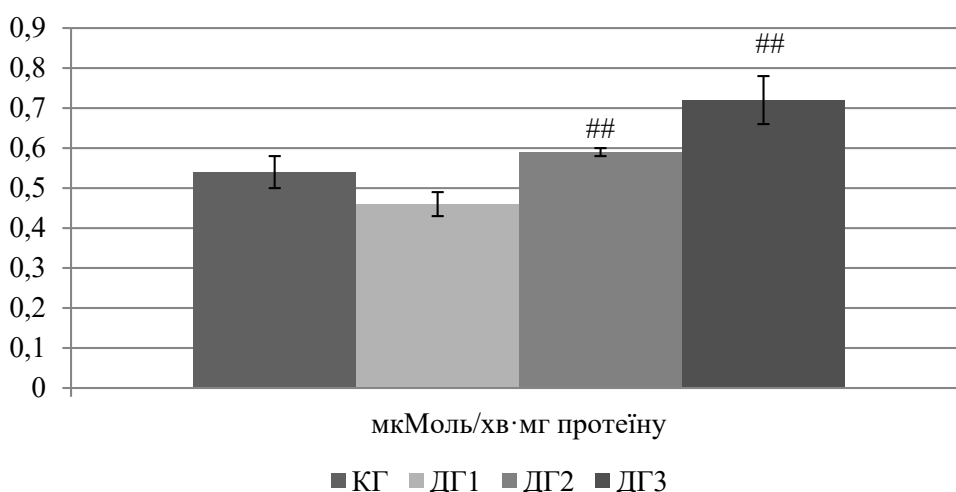


Рис. 3. Активність глутатіонпероксидази в тканині печінки щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Нормалізація деяких показників глутатіонової ланки захисту може бути зумовлена особливостями впливу комплексу цитратів  $Mg^{2+}$  і  $Cr^{3+}$  на підтримання нормального метаболізму глюкози опосередковано через гормон інсулін. Як відомо, хром діє шляхом посилення або потенціювання дії інсуліну, через збільшення числа рецепторів інсуліну, посилення зв'язування гормону з його рецептором і посилення активації самого рецептора (O'Connell, 2001). Магній, у свою чергу, бере участь у регуляції передачі інсулінового сигналу всередину клітини, зокрема у фосфорилуванні тирозинкінази інсулінових рецепторів та, як наслідок, в інсулін-опосередкованому поглинанні глюкози клітинами (Barbagallo et al., 2003; Sales, Pedrosa, 2006). Також, є припущення, що недостатність інсуліну може бути причиною змін антиоксидантного статусу організму (Pereira et al., 1995).

#### Висновки

1. За умов експериментального цукрового діабету у печінці щурів вміст відновленого глутатіону та активність глутатіонредуктази знижуються.

2. Комплексне застосування цитратів магнію і хрому призводить до підвищення вмісту відновленого глутатіону та глутатіонпероксидазної активності в тканині печінки щурів з експериментальним цукровим діабетом.

### Список літератури

- Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Губський Ю.І. та ін. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) // *Современные проблемы токсикологии.* – 2002. – №3. – С. 24–31. /Byelenichev I.F., Levyts'kyu Ye.L., Gubs'kyu Yu.I. ta in. Antyoksydantna systema zakhystu organizmu (oglyad) // *Sovremennyye problemy toksykologii.* – 2002. – №3. – С. 24–31./
- Влізло В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. та ін. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині. – Львів: СПОЛОМ, 2012. – 761с. /Vlizlo V.V., Fedoruk R.S., Ratykh I.B. et al. Laboratorni metody doslidzhen' u biologiyi, tvarynyntstvi ta veterynarniy medytsyni. – Lviv: SPOLOM, 2012. – 761s./
- Дербак М.А., Архій Е.Й., Пичкар' Й.І. та ін. Розповсюдженість гастроентерологічної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина.* – 2013. – Вип.2. – С. 131–134. /Derbak M.A., Arkhiy Ye.Y., Pichkar' Y.I. ta in. Rozpovsyudzhenist' gastroenterologichnoyi patologiyi u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu // *Naukovyy visnyk Uzhgorods'kogo universytetu. Ser.: Medytsyna.* – 2013. – Vyp.2. – С. 131–134./
- Дрель В.Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу // *Біол. студії.* – 2010. – Т.4, №2. – С. 141–158. /Drel' V.R. Osnovni mekhanizmy vynyknennya ta rozvytku diabetychnykh uskladnen': rol' nitratyvnoho stresu // *Biol. studiyi.* – 2010. – Т.4, №2. – С. 141–158./
- Іскра Р.Я., Сварчевська О.З., Максимович І.Я. Глутатионова антипероксида система в крові та тканинах щурів за дії цитрату нанохрому // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2012. – Вип.2 (2). – С. 32–35. /Iskra R.Ya., Svarchevs'ka O.Z., Maksymovych I.Ya. Glutatioanova antyperoksydna systema v krovі ta tkanyakh shchuriv za diyi tsytratu nanokhromu // *Visnyk problem biologiyi i medytsyny.* – 2012. – Vyp. 2(2). – С. 32–35./
- Іскра Р.Я., Янович В.Г. Інтенсивність пероксидних процесів і активність антиоксидантних ензимів у тканинах щурів за підвищеного рівня хрому в раціоні // *Український біохімічний журнал.* – 2011. – Т.83, №3. – С. 91–98. /Iskra R.Ya., Yanovych V.G. Intensyvnist' peroksydnykh protsesiv i aktyvnist' antyoksydantnykh enzymiv u tkanyakh shchuriv za pidvyshchenogo rivnya khromu v ratsioni // *Ukrayins'kyu biokhimichnyy zhurnal.* – 2011. – Т. 83, №3. – С. 91–98./
- Костіцька О.І. Методи корекції метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет типу 2 з ознаками стеатогепатозу // *Буковинський медичний вісник.* – 2007. – Т.11, №3. – С. 46–49. /Kostits'ka O.I. Metody korektsiyi metabolichnykh porushen' u khvorykh na tsukrovyy diabet typu 2 z oznakamy steatogepatozu // *Bukovyns'kyu medychnyy visnyk.* – 2007. – Т. 11, №3. – С. 46–49./
- Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2006. – №1. – С. 55.–60. /Naumenko V.G. Patogenetychna terapiya uskladnen' tsukrovogo diabetu // *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal.* – 2006. – №1. – С. 55.–60./
- Особа А.І. Особливості функціонування системи антиоксидантного захисту організму // *Рибогосподарська наука України.* – 2009. – №1. – С. 133–139. /Osoba A.I. Osoblyvosti funktsionuvannya systemy antyoksydantnoho zakhystu organizmu // *Rybogospodars'ka nauka Ukrayiny.* – 2009. – №1. – С. 133–139./
- Паньків В.І. Сучасні можливості корекції функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет із використанням препарату ГепаМерц (ЛорнітинЛаспартат) // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2012. – №5 (45). – С. 36–42. /Pan'kiv V.I. Suchasni mozhlyvosti korektsiyi funktsional'nogo stanu pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet iz vykorystannnyam preparatu HepaMerts (LornitynLaspartat) // *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal.* – 2012. – №5 (45). – С. 36–42./
- Смоляр В.І., Петрашенко Г.І. Аліментарні гіпо- та гіпермікроелементози // *Проблеми харчування.* – 2005. – №4. – С. 40–42. /Smolyar V.I., Petrashenko G.I. Alimentarni gipo- ta gipermikroelementozy // *Problemy kharchuvannya.* – 2005. – №4. – С. 40–42./
- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // *Успехи биологической химии.* – 1990. – Т.31. – С. 157–179. /Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Obmen glutatiiona // *Uspekhi biologicheskoy khimii.* – 1990. – Vol. 31. – P. 157–179./
- Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A. et. al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X // *Molecular aspects of medicine.* – 2003. – Vol.24 (1). – P. 39–52.
- Cefalu W.T., Hu F.B. Role of chromium in human health and in diabetes // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol.27 (11). – P. 2741–2751.
- Lee A.Y., Chung S.S. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract // *FASEB J.* – 1999. – No 13. – P. 23–30.
- Maritim A.C., Sanders A., Watkins 3.J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review // *Journal of biochemical and molecular toxicology.* – 2003. – Vol.17 (1). – P. 24–38.

- 
- Moussa S.A. Oxidative stress in diabetes mellitus // Romanian J. Biophys. – 2008. – Vol.18 (3). – P. 225–236.
- O’Connell B.S. Select vitamins and minerals in the management of diabetes // Diabetes Spectrum. – 2001. – Vol.14 (3). – P.133–148.
- Pereira B., Rosa L.F., Safi D.A. et al. Hormonal regulation of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in rat macrophages // Biochemical Pharmacology. – 1995. – Vol.50 (12). – P. 2093–2098.
- Sales C.H., Pedrosa L.D.F.C. Magnesium and diabetes mellitus: their relation // Clinical Nutrition. – 2006. – Vol.25 (4). – P. 554–562.
- Szentmihályi K., Szilágyi M., Balla J. et al. In vitro antioxidant activities of magnesium compounds used in food industry // Acta Alimentaria. – 2014. – Vol.43.3. – P. 419–425.
- Walter R.M., Uriu-Hare J.Y., Olin K.L. et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus // Diabetes care. – 1991. – Vol.14 (11). – P. 1050–1056.
- Wolf F.I., Trapani V. Cell (patho) physiology of magnesium // Clinical science. – 2008. – Vol.114 (1). – P. 27–35.

---

**Представлено: Я.В.Лесик / Presented by: Ya.V.Lesyk**  
**Рецензент: С.М.Охріменко / Reviewer: S.M.Okhrimenko**  
*Подано до редакції / Received: 28.11.2016*