

DOI: 10.31082/1728-452X-2021-223-1-34-38

УДК 612-386

КОНЦЕПЦИЯ ВЕРОЯТНОЙ РОЛИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ХРОМА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ

Болат Х. АБИШЕВ, <https://orcid.org/0000-0001-5113-5042>

Казахский гуманитарно-юридический инновационный университет, г. Семей, Республика Казахстан.



Абишев Б.Х.

Представлена концепция предполагаемой роли пищевого хрома и хромовых нутрицевтиков в связи с метаболическими причинами возникновения инсулиновой резистентности при алиментарном ожирении и сахарном диабете 2 типа. Предполагается нарушение структурной организации и конформации инсулиновых рецепторов при данных патологических состояниях в связи с окислительно-восстановительными состояниями хрома. На основании сведений из общей химии и метаболизма хрома предполагается большая биологическая активность 6-валентного хрома в сравнении с активностью 3-валентного при инсулинорезистентных состояниях.

Цель. Анализ литературных данных предполагаемого участия хрома в составе пищевых продуктов и хромовых нутрицевтиков в связи с инсулиновой резистентностью на уровне обмена веществ.

Материал и методы. Анализ литературы проводился методом ручного поиска и отбора самых важных и значимых для анализируемого вопроса монографий и статей глубиной до 60 лет. Критериями поиска были работы, непосредственно касающиеся связи пищевого хрома с инсулинзависимым метаболическим ответом клеток и активности хромовых рецепторов. Опубликованных за последние 10 лет работ, вносящих принципиальную новизну и представляющих принципиальное значение для настоящей проблемы, не выявлено.

Результаты и обсуждение. Изложена концепция предполагаемого участия хрома как эссенциального элемента в связи с метаболическими причинами формирования инсулиновой резистентности и структурной организации рецепторов инсулина в зависимости от окислительно-восстановительного состояния хрома.

Ключевые слова: 6- и 3-валентный хром, инсулиновая резистентность, окислительно-восстановительное состояние, инсулиновый рецептор, алиментарное ожирение, сахарный диабет.

Для цитирования: Абишев Б.Х. Концепция вероятной роли биологически активного хрома в возникновении инсулиновой резистентности и алиментарного ожирения // Медицина (Алматы). 2021;1(223):34-38 doi: 10.31082/1728-452X-2021-223-1-34-38

Т У Ж Ы Р Ы М

ИНСУЛИНГЕ ТӨЗІМДІЛІК ПЕН АЛИМЕНТАРЛЫҚ СЕМІЗДІКТИҢ ПАЙДА БОЛУЫНДАҒЫ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ХРОМНЫҢ ЫҚТИМАЛ РӨЛІ ТУРАЛЫ ТҰЖЫРЫМДАМА

Болат Х. АБИШЕВ, <https://orcid.org/0000-0001-5113-5042>

Қазақ инновациялық гуманитарлық-заң университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Алиментарлық семіздік пен 2 типтегі қант диабеті кезіндегі инсулинге төзімділіктің пайда болуының метаболикалық себептеріне байланысты тағамдық хром мен хромдық нутрицевтиктердің болжамды рөлінің тұжырымдамасы ұсынылған. Хромның тотығу-тотықсыздануына байланысты осындай патологиялық жағдайда инсулин рецепторларының құрылымдық ұйымдастырылуы мен конформациясының бұзылуы болжанады. Жалпы химия мен хром метаболизмінен алынған мәліметтер негізінде инсулинге төзімді күйдегі 3 валентті белсенділікпен салыстырғанда 6 валентті хромның үлкен биологиялық белсенділігі болжанады.

Мақсаты. Зат алмасу деңгейіндегі инсулинге төзімділікке байланысты хромның тамақ өнімдері мен хромды нутрицевтиктердің құрамына болжамды қатысуының әдеби деректерін талдау.

Материал және әдістері. Әдебиетке анализ жасау барысында талданып отырған мәселе бойынша аса маңызды және мәнi бар тереңдігі 60 жылға дейін жететін монографиялар мен мақалаларға қатысты іздеу және таңдау әдісі пайдаланылды. Іздеу критерийлері ретінде тамақ хромның инсулинге тәуелді жасушалардың метаболикалық реакциясымен және инсулин рецепторларының белсенділігімен тікелей байланысты жұмыстар саналды. Соңғы 10 жыл ішінде жарияланған, түбегейлі жаңалық енгізетін және нақты проблема үшін түбегейлі маңызы бар жұмыстар анықталған жоқ.

Нәтижелері мен талқылауы. Инсулинге төзімділіктің қалыптасуының метаболикалық себептеріне және хромның тотығу-қалыпқа келу күйіне байланысты инсулин рецепторларының құрылымдық ұйымдастырылуына орай хромның маңызды элемент ретінде болжамды қатысу тұжырымдамасы келтірілген.

Негізгі сөздер: 6-және 3-валентті хром, инсулинге төзімділік, тотығу-тотықсыздану жағдайы, инсулин рецепторы, алиментарлық семіздік, қант диабеті.

Контакты: Абишев Болат Хамитович, кандидат медицинских наук, зав. научно-учебной лабораторией Казахского гуманитарно-юридического инновационного университета, г. Семей, раб. тел.: + 7 722 236 03 63, e-mail: semey@kazguu.kz

Contacts: Bolat Hamitovich Abishev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Kazakh Innovative Institute of Law and Humanities Scientific and Educational Laboratory, Semey, phone: + 7 722 236 03 63, e-mail: semey@kazguu.kz

Поступила: 02.02.2021
Принята: 25.02.2021

S U M M A R Y
THE CONCEPTION OF THE PROBABLE ROLE OF THE BIOLOGICAL ACTIVE CHROMIUM IN THE EMERGENCE OF INSULIN RESISTANCE AND ALIMENTARY OBESITY

Bolat Kh ABISHEV, <https://orcid.org/0000-0001-5113-5042>

Kazakh Humanitarian Law Innovative University, Semey, Republic of Kazakhstan

The conception of probable alimentary chromium role in connection with metabolic reasons emergence of insulin resistance in the alimentary obesity and type 2 diabetes is represented. The violation of insulin receptors structural organization and conformation with these pathological conditions in connection with redox states of chromium is supposed. Based on information from general chemistry and chromium metabolism, higher biological activity of hexavalent chromium when compared to the activity of trivalent chromium is assumed in insulin-resistant conditions.

Aim. To analyze the literature data on the a supposed participation of chromium in food and chromium nutraceuticals in connection with insulin resistance at the metabolic level.

Material and methods. The analysis of the literature was carried out by the method of manual search and selection of the most important and significant for the analyzed issue monographs and articles up to 60 years in depth. The search criteria were works directly related to the association of food chromium with the insulin-dependent metabolic response of cells and the activity of insulin receptors. No works published over the past 10 years that introduce principled novelty and are of principled importance for the present problem have not been identified.

Results and discussion. The concept of the supposed participation of chromium as an essential element in connection with the metabolic reasons for the formation of insulin resistance and the structural organization of insulin receptors depending on the redox state of chromium is presented.

Keywords: hexavalent and trivalent chromium, insulin resistance, redox state, insulin receptor, alimentary obesity, diabetes.

For reference: Abishev BKh. The conception of the probable role of the biological active chromium in the emergence of insulin resistance and alimentary obesity. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2021;1(223):34-38 (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2021-223-1-34-38

Инсулиновая резистентность в настоящее время рассматривается как важнейший фактор возникновения и развития алиментарного ожирения (как самого распространенного инсулинорезистентного состояния) и сахарного диабета, число больных которыми неуклонно возрастает во всем мире. Хром, как эссенциальный элемент питания, уже с 50-х годов 20 века рассматривается в качестве одного из основных факторов профилактики и нормализации нарушений углеводного и липидного обмена. Однако причины и механизм положительного воздействия хрома на состояние инсулиновой резистентности, углеводный обмен и общее состояние больных с вышеуказанными патологиями все еще остаются невыясненными.

Цель - анализ литературных данных предполагаемого участия хрома в составе пищевых продуктов и хромовых нутрицевтиков в связи с инсулиновой резистентностью на уровне обмена веществ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ литературы проводился методом ручного поиска и отбора самых важных и значимых для анализируемого вопроса монографий и статей глубиной до 60 лет. Критериями поиска были работы, непосредственно касающиеся связи пищевого хрома с инсулинзависимым метаболическим ответом клеток и активностью инсулиновых рецепторов. Опубликованных за последние 10 лет работ, вносящих принципиальную новизну и представляющих принципиальное значение для настоящей проблемы, не выявлено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изложена концепция предполагаемого участия хрома как эссенциального элемента в связи с метаболическими

причинами формирования инсулиновой резистентности и структурной организации рецепторов инсулина в зависимости от окислительно-восстановительного состояния хрома.

В терапии больных с сахарным диабетом 2 типа, алиментарного ожирения, метаболическим синдромом, питании беременных, пожилых людей, спортивном питании широко используются пищевые хромсодержащие добавки. Большой интерес к хрому, содержащемуся как в продуктах питания, так и используемого в качестве нутрицевтика, возник после исследований W. Mertz и K. Schwarz, выявивших развитие у крыс на обедненной хромом диете сниженную толерантность к глюкозе в ответ на внутривенную глюкозную нагрузку; этот алиментарный фактор был назван фактором толерантности к глюкозе. В качестве действующего начала глюкозотолерантного фактора авторы идентифицировали 3-валентный хром – Cr⁺³, комплексы которого, в отличие от добавок других металлов с переменной валентностью к корму животных, восстанавливали толерантность к глюкозе (скорость удаления введенной глюкозы из кровотока) [1, 2]. В области физиолого-биологических, нутрициологических, экспериментальных на животных и клинических эффектов пищевого хрома и его биологически активных добавок существует обширная литература, в которой выделяются монографии В. Мерца и Б. Винсента.

Среди разнообразных биологических эффектов, комплексы 3-валентного хрома стимулировали *in vitro* и *in vivo* эффекты инсулина по скорости поглощения глюкозы и активности липогенеза изолированными клетками, сигнальную активность инсулина повышением тирозинкиназной активности инсулиновых рецепторов с последующим увеличением фосфорилирования белков-субстратов инсулинового рецептора. Вместе с тем, сам механизм и природа

указанных биологических эффектов хрома остаются нераскрытыми на протяжении уже около 60 лет. Очевидно, что решение этой проблемы находится в тесной связи и определяется самим механизмом возникновения и развития инсулиновой резистентности, как метаболической основы возникновения алиментарного ожирения, и сахарного диабета. Причины возникновения инсулиновой резистентности при данных патологиях на метаболическом и биохимических уровнях остаются, как известно, нераскрытыми.

Представленная в настоящей публикации концепция в этой части основывается на предположении о нарушении структурной организации инсулиновых рецепторов во время их нахождения в цитоплазме клеток (после связывания инсулинового рецептора с молекулой инсулина в плазматической мембране и поступления этого комплекса в цитоплазму) за счет разрушения дисульфидных связей рецепторов инсулина вследствие восстановления их редуцирующими цитозольными веществами. Дисульфидные связи являются весьма неустойчивыми и лабильными вообще к действию восстанавливающих агентов, и обратно сульфгидрильные (тиоловые) группы $-SH$ в составе цистеина легко подвергаются окислению с образованием дисульфидных мостиков [3]. Дисульфидные связи, как известно, являются одним из факторов, обеспечивающих правильность конформации и стабилизацию структуры белков. Исчезновение дисульфидных связей в белках под действием веществ-восстановителей, как показывают опыты *in vitro*, приводят к нарушению третичной и четвертичной конформации протеинов, нарушению их функций и утратой в случае ферментов их ферментативной активности [3]. Клеточная цитоплазма с точки зрения окислительно-восстановительного состояния обладает восстановительной активностью – прежде всего за счет большого содержания глутатиона, обладающего восстановительными свойствами из-за наличия в его молекуле тиоловой группы, выработки значительных количеств восстановительных эквивалентов в виде восстановленных пиридиновых нуклеотидов через цитоплазматический пентозофосфатный шунт в большинстве тканей животного и растительного происхождения, и сравнительно низкими в ней концентрациями кислорода. Уровень восстановленного глутатиона в клетках печени млекопитающих составляет порядка 5 мМ, эритроцитах – около 3мМ [4, 5], несколько уступает приведенным значениям содержание глутатиона в клетках мышечной, жировой и большинстве других тканей организма. Такие концентрации глутатиона являются мощным восстановительным фактором для поддержания цитоплазматических белков в восстановленном состоянии.

После освобождения от молекулы инсулина в лизосомах инсулиновый рецептор возвращается к плазматической мембране, после чего следует очередной цикл (связывание рецептором инсулина, поступление в цитозоль, в лизосомы, обратное встраивание в плазматическую мембрану). До своего разрушения рецептор инсулина осуществляет многократно или по крайней мере несколько раз этот цикл.

С учетом структуры и конформации инсулинового рецептора, четыре цепи которого связаны четырьмя дисульфидными связями, а в связывании инсулина участвуют области обеих α -субъединиц рецептора, содержащие две дисульфидные связи – нарушение структурной организации инсулинового рецептора, должествующее происходить в цитоплазме (см. выше), представляется очевидным. Необходимо отметить, что α -субъединицы рецептора расположены целиком вне клетки на ее поверхности при том, что

β -субъединицы расположены в толще плазматической мембраны. Таким образом, α -субъединицы рецепторов инсулина контактируют непосредственно со средой внеклеточных промежутков (интерстициального пространства), которая не обладает восстановительными свойствами (в сравнении с цитоплазмой клеток) прежде всего из-за достаточно высокого напряжения в ней кислорода (внутриклеточные величины парциального давления кислорода обычно на 1-2 порядка меньше внеклеточных), намного меньшего содержания низкомолекулярных веществ, имеющих в своем составе сульфгидрильную группу - внеклеточные концентрации глутатиона находятся в диапазоне 0,002-0,02мМ, уровень цистеина вместе с цистином в сыворотке и плазме крови человека колеблется в пределах 1,1-3,0 мг/100 мл [4, 6], а также вследствие протекания в интерстициальном пространстве ряда ферментативных окислительно-восстановительных реакций с участием молекулярного кислорода.

Постоянное нарушение структуры инсулиновых рецепторов должно приводить к соответствующему нарушению вызываемых инсулином метаболических реакций и эффектов клеток инсулинзависимых тканей и в последующем к развитию инсулинорезистентности. В этих условиях самым оптимальным и легким способом обеспечения структурно-функциональной целостности инсулиновых рецепторов, образующихся, как известно, в эндоплазматическом ретикулуме клетки, представляется восстановление нарушенной конформации рецепторов инсулина путем повторного образования дисульфидных связей там, где они были разрушены. Действительно, образование новых рецепторов взамен поврежденных потребовало бы большого количества энергии (поскольку синтез полипептидных цепей является энергозатратным процессом), времени и может приводить со временем к истощению возможностей белковосинтезирующих систем эндоплазматического ретикулума. Для повторного окисления цепей инсулиновых рецепторов с нарушенной структурой необходима ферментная окислительно-восстановительная система, работа которой, скорее всего, требует наличия в активном центре в качестве катализаторов биогенных металлов переменной валентности.

Возвращаясь к природе биологической активности хрома в отношении его активирующего действия к сигнальной активности инсулина и высказываемой в литературе гипотезе о способствовании связывания инсулина с инсулиновым рецептором под влиянием хрома, прежде всего надо исходить из того, что хром – биоактивный металл переменной валентности. Наиболее устойчивыми валентными состояниями хрома являются Cr^{+3} и Cr^{+6} . Из общей химии известно, что соединения Cr^{+6} являются довольно сильными окислителями, а соединения Cr^{+3} , проявляя как окислительные, так и восстановительные свойства, не являются как таковыми окислителями [7, 8, 9]. В то же время все известные хромовые нутрицевтики содержат в своем составе комплексы 3-валентного хрома, а не 6-валентного. Еще в монографии В. Мерца, вышедшей в 1969 г., автор считает, что различия между окислительно-восстановительными потенциалами Cr^{+2} и Cr^{+3} , с одной стороны, и Cr^{+3} и Cr^{+6} , с другой, так велики, что обратимый переход между двумя этими окислительными состояниями не представляется вероятным в биологических системах. На этом основании автор полагает, что хром, наиболее вероятно, функционирует в одном окислительном состоянии –

3-валентном и поэтому не кажется вероятным его участие в биохимических окислительно-восстановительных реакциях [10]. Однако это предположение не согласуется с позднее опубликованными исследованиями, выявившими окисление некоторых 3-валентных хромовых комплексов до 6-валентных биологическим окислителем пероксидом водорода, а также периодатом [11, 12, 13, 14]. Добавление к изолированным моноцитам $100 \mu\text{M CrCl}_3$ в присутствии $50 \mu\text{M}$ перекиси водорода при 37°C снижало уровень фактора- α некроза опухоли и уровень липопероокисления, косвенно тем самым указывая на вероятное окисление Cr^{+3} до Cr^{+6} из-за восстановления пероксида водорода [15].

Важно то, что во многих случаях, известных из аналитической химии, 6-валентный хром выступает катализатором окисления перекисью водорода [9]. Следует все же отметить, что и 3-валентный хром проявляет каталитическое действие при окислении перекисью водорода некоторых органических веществ, образуя окислительно-восстановительную пару Cr^{+3} - Cr^{+2} [9]. Данные о реакциях окисления органических веществ при одновременном участии 6-валентного хрома и перекиси водорода имеют большое значение, поскольку пероксид водорода постоянно образуется в животных и растительных тканях, присутствуя в цитоплазме клеток (в концентрациях 10^{-7} – 10^{-9} М), в субклеточных органеллах и являясь наиболее стабильным из продуктов неполного восстановления кислорода [16]. Считается, что в физиологических условиях перекись водорода в отсутствие катализаторов, содержащих ионы переменной валентности, не может быть окислителем.

Таблица 1 – Периоды полуобмена ($t_{1/2}$) лигандов в инертных комплексах хрома (III) (при комнатной температуре)

Комплекс	Соединения, участвующие в обмене	Среда	$t_{1/2}$
$\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ $\text{Cr}(\text{CN})_6^{3-}$	H_2O $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ CN^-	$0,01\text{-}1 \text{ M HClO}_4$ pH 3-4 pH 10	1-3 дня 36 часов ~24 дня
$\text{Cr}(\text{SCN})_6^{3-}$ $\text{Cr}(\text{C}_2\text{O}_4)_3^{3-}$ $\text{Cr}(\text{en})_3^{3+}$	$\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ $\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ en	$0,05\text{-}2,0 \text{ M}$ кислота $0,02 \text{ M HClO}_4$ 1 M HNO_3	>3 дней >3 дней >3 дней (40°C)

Примечание: en – этилендиамин.

3. Низкой способностью ионов 3-валентного хрома проходить через клеточные мембраны [10], тогда как 6-валентный хром в виде ионов хромата легко транспортируется в клетки человеческого организма через неспецифические фосфат/сульфатные анионные транспортеры [17].

Очень низкая скорость обмена лигандов комплексов Cr^{+3} , очевидно, исключала бы возможность встраивания катионов 3-валентного хрома в активные центры обсуждавшейся выше ферментной системы во время ее свертывания и процессинга в эндоплазматическом ретикулуме, поскольку эти процессы осуществляются очень быстро – в течение секунд или немногих минут.

В отношении же 6-валентного хрома критическим обстоятельством представляется угроза его восстановления низкомолекулярными восстановителями цитоплазмы клеток – в первую очередь восстановленным глутатионом, затем пиридиновыми нуклеотидами в восстановленной форме. Действительно, исследования показывают быстрое восстановление Cr^{+6} до Cr^{+3} при поступлении хромат-иона в эритроциты [10,17]. Выполнение 6-валентным хромом обсуждавшегося здесь его участия по нормализации нару-

В настоящей статье, таким образом, предполагается наличие в эндоплазматическом ретикулуме инсулинзависимых тканей человека еще не обнаруженной ферментативной системы с участием в ее активном центре атомов хрома, находящихся во время окислительно-восстановительного цикла в состояниях окисления Cr^{+6} и Cr^{+3} , и функционирующей совместно с пероксидом водорода как окислительным агентом. Назначение этой ферментной системы состояло бы в восстановлении нарушенной структурной организации инсулиновых рецепторов (см. выше) путем образования тех их дисульфидных связей, которые были разрушены во время функционирования рецепторов инсулина. Лимитирующим и критическим фактором для биосинтеза и работы этой ферментной системы должно быть наличие и доступность в клетке и эндоплазматическом ретикулуме катионов 6-валентного хрома. Уровень же обеспеченности организма 3-валентным хромом, согласно настоящей концепции, не имеет критического значения из-за следующих факторов:

1. 3-валентный хром сам по себе не является окислителем.

2. Высокой способностью ионов Cr^{+3} к образованию комплексных соединений, отличительной особенностью поведения которых в водных растворах является их химическая инертность и стабильность, обусловленная низкой скоростью обмена лигандов таких комплексов. В таблице 1 приведены некоторые данные по скорости лигандного обмена комплексов Cr^{+3} , взятые из монографии Лаврухиной А.К. и Юкиной Л.В [9].

шренных свойств инсулиновых рецепторов предполагает наличие в инсулинзависимых клетках транспортеров катионов 6-валентного хрома, защищающих их от восстановления в цитозоле и транспортирующих в эндоплазматический ретикулум.

Интересным представляется вопрос о вероятности участия окислительно-восстановительных реакций, катализируемых аскорбиновой кислотой, в нормализации работы инсулиновых рецепторов при алиментарном ожирении и сахарном диабете 2 типа. Это кажется маловероятным, хотя и имеются некоторые данные о положительном влиянии витамина С при сахарном диабете и его некотором гипогликемическом эффекте при гипергликемических состояниях. Степень подобного действия аскорбиновой кислоты не может быть сколько-нибудь значимой, поскольку в противном случае С-гипо и тем более авитаминозное состояние приводило бы в большем числе случаев к развитию алиментарного ожирения и диабета 2 типа, что не имеет места в действительности.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что процессы всасывания, транспорта, метаболизма пищевого

хрома в целом еще не выяснены и находятся все еще на начальном этапе исследований; мало известно и в отношении того, в составе каких соединений и в каком виде находится хром в продуктах питания.

ВЫВОДЫ

Анализ вышеизложенного позволяет сформулировать следующие выводы относительно вероятной роли биоактивного хрома в формировании инсулиновой резистентности на метаболическом уровне:

1. В качестве метаболической основы возникновения инсулиновой резистентности при алиментарном ожирении и диабете 2 типа выступает нарушение структурной организации и конформации рецепторов инсулина в цитоплазме клеток из-за разрушения дисульфидных связей инсулиновых рецепторов вследствие их восстановления низкомолекулярными редуцирующими веществами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schwarz K. A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3 // *Arch. Biochem. Biophys.* 1957;72:515–518
- Schwarz K., Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor // *Arch. Biochem. Biophys.* 1959;85:292–295
- Ленинджер А. Биохимия: Молекулярные основы структуры и функций клетки. Пер. с англ. М.: Мир, 1976.
- Проссер Л. Сравнительная физиология животных. В 3 т. М.: Мир, 1977. Т. 1. 606 с.
- Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. М.: Наука, 1982.
- Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. Биологическая химия. Л.: Медицина, 1972. 583 с.
- Некрасов Б.В. Основы общей химии. В 2 т. 3-е изд. М.: Химия, 1973. 656 с.
- Крешков А.П. Основы аналитической химии: Теоретические основы. Качественный анализ. В 3 т. М.: Химия, 1971. Т. 2. 456 с.
- Лаврухина А.К., Юкина Л.В. Аналитическая химия хрома. М.: Наука, 1979. 219 с.
- Mertz W. Chromium occurrence and function in biological systems // *Physiological Reviews*, 1969;49(2):239
- Petrilli F.L., De Flora S. Oxidation of inactive trivalent chromium to the mutagenic hexavalent form // *Mutat. Res.* 1978;58:167–173
- Anis S.S., Mansour M.A. Kinetics and mechanisms of the oxidation of nitrilotris (methylenephosphonato) chromium (III) by periodate // *Trans. Met. Chem.* 2001;26: 695–699
- Pal S.C., Tarafder M.T.H. Kinetics and mechanism of oxidation of two new chromium (III) complexes by hydrogen peroxide // *Indian J. Chem.* 1996;A35:960–963
- Rajan R., Nair B.U., RamasamiInorg T. Hypochlorite oxidation of a chromium (III) Schiff base complex // *React. Mech. (Amsterdam)*. 2000;1:247–255
- Jain S.K., Kannan K. Chromium chloride inhibits oxidative stress and TNF- α secretion caused by exposure to high glucose in cultured U937 monocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001;289:687–691
- Прайор У. Свободные радикалы в биологии. В 2 т. Пер. с англ. М.: Мир, 1979. 318 с.
- Vincent J.B. The Nutritional Biochemistry of Chromium (III). Amsterdam: Elsevier, 2007. 279 p.

2. Признание преобладающего значения биоактивного 6-валентного хрома, в сравнении с 3-валентным, для ферментативного устранения структурно-функциональных нарушений инсулиновых рецепторов, происходящего в эндоплазматическом ретикулуме клеток инсулинзависимых тканей.

P.S. Автор не приводит ссылок на литературу при изложении общеизвестных фактов и данных, имеющихся во многих научных и учебных монографиях.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Schwarz K. A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. *Arch. Biochem. Biophys.* 1957;72:515–518
- Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959;85:292–295
- Leinger A. Biochemistry: Molecular basis of the structure and functions of the cell. Transl. from English. Moscow: Mir, 1976.
- Prosser L. Comparative physiology of animals. In 3 vol. M.: Mir, 1977;1:606
- Lukyayanova LD, Balmukhanov BS, Ugolev AT. *Kislородzavisimyye protsessy v kletke i ee funktsionalnoe sostoyanie* [Oxygen-dependent processes in the cell and its functional state]. Moscow: Nauka, 1982.
- Zbarsky BI, Ivanov II, Mardashev SR. *Biologicheskaya khimiya*. [Biological chemistry]. L: Medicine, 1972:583
- Nekrasov BV. *Osnovy obshchei khimii* [Fundamentals of General Chemistry]. In 2 vol., 3rd ed. Moscow: Chemistry, 1973: 656
- Kreshkov AP. *Osnovy analiticheskoy khimii: Teoreticheskie osnovy. Kachestvennyi analiz* [Fundamentals of Analytical Chemistry: Theoretical Foundations. Qualitative analysis]. In 3 vol. M.: Chemistry. 1971; 2: 456
- Lavrukhina AK., Yukina LV. *Analiticheskaya khimiya khroma* [Analytical chemistry of chromium]. Moscow: Nauka, 1979:219
- Mertz W. Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiological Reviews*. 1969;49(2):239
- Petrilli FL, De Flora S. Oxidation of inactive trivalent chromium to the mutagenic hexavalent form. *Mutat. Res.* 1978;58:167–173
- Anis SS, Mansour MA. Kinetics and mechanisms of the oxidation of nitrilotris (methylenephosphonato) chromium (III) by periodate. *Trans. Chem.* 2001;26: 695–699
- Pal SC, Tarafder MTH. Kinetics and mechanism of oxidation of two new chromium (III) complexes by hydrogen peroxide. *Indian J Chem.* 1996;A35:960–963
- Rajan R, Nair BU, RamasamiInorg T. Hypochlorite oxidation of a chromium (III) Schiff base complex. *React. Mech. (Amsterdam)*. 2000;1: 247–255
- Jain SK, Kannan K. Chromium chloride inhibits oxidative stress and TNF- α secretion caused by exposure to high glucose in cultured U937 monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001;289:687–691
- Prior W. Free radicals in biology. In 2 vol. Transl. from English. Moscow: Mir, 1979:318
- Vincent JB. The Nutritional Biochemistry of Chromium (III). Amsterdam: Elsevier, 2007:279