

Інтенсивність вільнорадикальних процесів у скелетних м'язах щурів за умов різної забезпеченості раціону нутрієнтами

О. М. Волошук, Г.П. Копильчук

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича; e-mail: o.voloschuk@chnu.edu.ua

Досліджували інтенсивність вільнорадикальних процесів у скелетних м'язах щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою. Встановлено, що найвираженіша інтенсифікація вільнорадикальних процесів спостерігалася у тварин, яких утримували на низькопротеїновому/високосахарозному раціоні. При цьому генерація супероксидного аніон-радикала зростала у 5,3 раза, а гідроксильного радикала у 3,2 раза порівняно з контролем, спостерігалася накопичення окисно-модифікованих протеїнів, про що свідчило підвищення вмісту карбонільних похідних у 14,3 раза та зменшення вмісту вільних протеїнових SH-груп у 3 раза на тлі зниження активності каталази у 1,7 раза. Показано, що надмірне споживання сахарози є критичним фактором впливу на інтенсивність вільнорадикальних процесів. Отримані результати можуть розглядатися як передумови для порушень роботи скелетних м'язів за умов нутрієнтного дисбалансу.

Ключові слова: нутрієнти; скелетні м'язи; активні форми кисню; окиснювальна модифікація протеїнів; антиоксидантні ензими.

ВСТУП

Збалансованість харчового раціону за всіма макронутрієнтами має важливе значення для росту та функціональної активності мускулатури. У цьому аспекті вирішальним є якісний і кількісний склад аліментарного протеїну [1, 2]. Недостатнє надходження екзогенного протеїну в організм призводить до посиленого катаболізму легкоомобілізованих протеїнів, насамперед м'язових. Як наслідок – порушення протеїнового балансу, що негативно впливає на м'язову масу, адаптацію до фізичних навантажень, баланс рідини та електролітів, активність ензимів і гормонів [3–5]. Окрім того, м'язи є основним органом інсуліностимульованого поглинання глюкози і мають вирішальне значення для підтримання її гомеостазу в організмі [6]. Надлишкове споживання легкозасвоюваних вуглеводів призводить до накопичення у них жиру та зниження їх функції [7].

© О. М. Волошук, Г.П. Копильчук

Для роботи скелетні м'язи потребують достатнього постачання енергетичних субстратів та потоку кисню, що робить їх чутливими до оксидативних пошкоджень, опосередкованих активними формами кисню (АФК) [8]. Показано, що останні, які генеруються у незначній кількості, відіграють важливу роль у передачі сигналів клітинам, регулюють процеси скорочення, кровоплину, поглинання глюкози [9], а також проліферацію, ріст, диференціацію та апоптоз [8]. АФК переважно продукуються мітохондріальним дихальним ланцюгом, особливо під час скоротливої активності [9]. Наслідком посиленої генерації АФК насамперед є скоротлива дисфункція мускулатури [10] та її атрофія, що сприяє м'язовій слабкості та втомі [11]. Оксидативний стрес у м'язах негативно впливає на провідність потенціалу дії, спряження збудження–скорочення, диференціацію клітин-сателітів, мітохондріальне дихання [12]. Надмірне утворення АФК пов'язують

із розвитком інсулінорезистентності [13]. Зв'язок між підвищенням мітохондріальних АФК та інсулінорезистентністю м'язів нині добре вивчений *in vitro* та *in vivo* [14]. Зокрема показано, що дієта з високим вмістом жирів посилює утворення пероксиду водню (H_2O_2) та індукує оксидативний стрес у скелетних м'язах здорових людей, тоді як у людей з інсулінорезистентністю продукування мітохондріями H_2O_2 значно підвищене [13]. При цьому пероксид водню активує мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК) та N-кінцеву кіназу c-Jun (JNK), які фосфорилують залишки серину субстрату рецептора інсуліну (IRS), порушуючи таким чином сигнальний каскад інсуліну.

Водночас питання впливу надмірного споживання легкозасвоюваних вуглеводів на тлі аліментарної нестачі протеїну на метаболічні процеси у мітохондріях м'язів залишається дискусійним та потребує детального вивчення. У роботі вперше досліджено інтенсивність генерації супероксидного та гідроксильного радикала, ступінь оксидативного ушкодження мітохондріальних протеїнів, активність супероксиддисмутази та каталази за умов низькопротеїнового/високосахарозного раціону.

Мета нашої роботи – дослідження інтенсивності вільнорадикальних процесів у мітохондріях скелетних м'язів щурів за умов різної забезпеченості раціону протеїном і сахарозою.

МЕТОДИКА

Експерименти виконували на білих безпородних щурах масою 130–140 г, віком 2,5–3 міс. Умови утримання та маніпуляції, які проводили з тваринами під час експерименту, відповідали вимогам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також рекомендаціям «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006).

Тварин утримували в пластикових клітках з піщаною підстилкою, доступом до води *ad libitum*.

Тварин було поділено на чотири групи. До I групи ввійшли інтактні щури, яких утримували на повноцінному напівсинтетичному раціоні, що містив 14% білка (казеїну), 10% жиру, 10% сахарози, мінеральну та вітамінну суміш. Тварини II групи отримували ізоенергетичний низькопротеїновий раціон, у якому вміст протеїну становив 4,7%. Тварин III групи утримували на високосахарозному напівсинтетичному раціоні, до складу якого входило 40% сахарози та збалансоване співвідношення інших нутрієнтів. До IV групи увійшли тварини, які перебували на низькопротеїновому/високосахарозному раціоні [15]. Цервікальну дислокацію дослідних тварин проводили під легким ефірним наркозом на 29-ту добу експерименту.

Вміст глюкози у крові визначали після нічного голодування на 29-ту добу експерименту глюкозооксидазним методом з використанням набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Мітохондріальну фракцію скелетних м'язів виділяли методом диференційного центрифугування в середовищі, що містило (ммоль/л) маніту – 225, сахарози – 75, тріс – 10 і ЕДТА – 0,1 (рН 7,4). Всі маніпуляції проводили при 0–4°C [16].

Генерацію супероксидного аніона в мітохондріях скелетних м'язів визначали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) супероксидом у забарвленій диформазаці з максимумом поглинання 540 нм [17].

Вміст пероксиду водню досліджували за методом Jiang і співавт. [18], використовували робочий розчин, який готували змішуванням реагентів А ($(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ в 2,5 М H_2SO_4) і В (сорбітол – 100 ммоль/л і кислеленовий помаранчевий – 125 мкмоль/л) у співвідношенні 1:100. У пробірки з 50 ммоль/л калій-фосфатним буфером (рН 6,0) поміщали аліквоту зразка до загального об'є-

му 400 мкл. Контрольний зразок містив 400 мкл буферного розчину. До кожного зразка додавали 2,0 мл робочого розчину, перемішували та інкубували протягом 15–20 хв при кімнатній температурі, потім вимірювали оптичну густину щодо контролю при $\lambda = 540$ нм. Вміст пероксиду водню визначали за калібрувальним графіком і розраховували на 1 мг протеїну.

Інтенсивність генерації гідроксильного радикала вивчали згідно з методом Ткаченка та співавт. [19]. Інкубаційне середовище містило 20 ммоль/л дезоксирибозу, 1 ммоль/л H_2O_2 , 20 ммоль/л натрій-фосфатний буфер (рН 7,4) та 200 мкл суспензії мітохондрій. Суміш інкубували 30 хв при $37^\circ C$, після чого додавали 0,5 мл 1%-ї тіобарбітурової кислоти в 50 ммоль/л NaOH і 0,5 мл 2,8%-ї трихлороцтової кислоти. Витримували проби 20 хв на киплячій водяній бані, охолоджували і визначали величину екстинції при 532 нм. Інтенсивність генерації гідроксильного радикала виражали в наномолях за 1 хв на 1 мг протеїну.

Вміст карбонільних дериватів протеїнів оцінювали за кількістю похідних 2,4-динітрофенілгідразону, що утворюються в реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином, і виражали в наномолях на 1 мг протеїну [20]. Вміст протеїнових SH-груп визначали методом, що базується на взаємодії протеїнів з вільними SH-групами з реактивом Елмана (5,5-дитіобіс(2-нітробензойною кислотою) з утворенням тіонітрофенільного аніона, концентрація якого прямопропорційна кількості SH-груп, що прореагували з реактивом Елмана. Вміст вільних SH-груп виражали в наномолях на 1 мг протеїну [21].

Активність каталази (ЕС 1.11.1.6) визначали за швидкістю деградації пероксиду водню [22], активність СОД (ЕС 1.15.1.1) – за швидкістю аутоокиснення адреналіну [23].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми «Microsoft Excel». Представляли їх як середнє

значення 9 незалежних визначень \pm похибка середнього. Для оцінки значущих відмінностей використовували критерій *t* Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У тварин, які споживали низькопротеїновий раціон, вміст глюкози знаходився у межах 4,5–5,4 ммоль/л і достовірно не відрізнявся від значень контролю. Проте у тварин, які споживали високосахарозний раціон, незалежно від забезпеченості протеїном, спостерігалось його підвищення до значень 7,9–9 ммоль/л, що свідчить про виникнення гіперглікемії.

Водночас результати проведених досліджень показали, що за умов утримання тварин на низькопротеїновому раціоні у мітохондріях скелетних м'язів спостерігалась незначна активація продукування АФК. Зокрема, інтенсивність генерації супероксидного аніон-радикала та вміст пероксиду водню на 30–40 % перевищували значення контрольної групи тварин, проте швидкість утворення гідроксильного радикала зберігалась на рівні контролю (рис. 1).

Враховуючи, що за умов аліментарного дефіциту протеїну спостерігаються різноманітні метаболічні порушення, ймовірно, встановлена нами інтенсифікація продукування супероксидного радикала та підвищення вмісту пероксиду водню, які розглядаються як сигнальні молекули [24], має важливе регуляторне значення. Ідентифіковано низку протеїнів-мішеней, активність яких регулюється перексидом водню. Насамперед, останній регулює активність c-Jun N-кінцевих протеїнкіназ, низки іонних каналів і G-білків рецепторів. Показано, що H_2O_2 контролює активність сигнальних протеїнів через їх окисну модифікацію, використовуючи як мішень сульфгідрильні протеїнові групи [25]. Він може діяти як сигнальна молекула або безпосередньо взаємодіючи з амінокислотними залишками протеїну-мі-

шені, або опосередковано через залучення пероксидаз [26]. Слід зазначити, що у процесі редокс-сигналіngu особливою індукованих

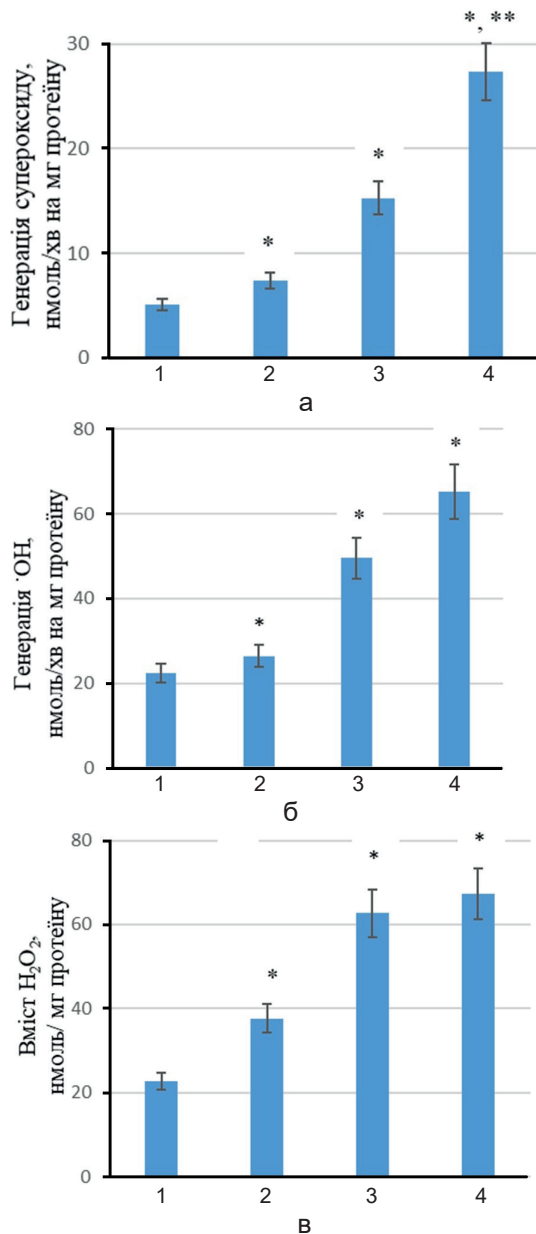


Рис. 1. Інтенсивність генерації супероксидного радикала (а), гідроксильного радикала (б) та вміст пероксиду водню (в) у мітохондріях скелетних м'язів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – низькопротеїновий раціон; 3 – високосахарозний раціон; 4 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, ** $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

пероксидом водню модифікацій протеїнів є їх зворотність [27].

Водночас за умов надмірного споживання сахарози у мітохондріях скелетних м'язів тварин спостерігається інтенсифікація генерації основних АФК. Нами виявлено підвищення швидкості утворення $O_2^{\cdot-}$ -приблизно втричі порівняно з контролем при одночасному зростанні вмісту пероксиду водню в середньому вдвічі та посилення продукування гідроксильного радикала у 2,4 раза (див. рис. 1). Проте максимально виражена інтенсифікація вироблення АФК характерна для тварин, які споживали низькопротеїновий/високосахарозний раціон. При цьому генерація супероксидного аніон-радикала зростала у 5,3 раза, а гідроксильного радикала у 3,2 раза порівняно з контролем, тоді як вміст пероксиду водню достовірно не відрізняється від показників III групи тварин (високосахарозна дієта; див. рис. 1).

Активація утворення супероксиду і пероксиду водню розглядають як одну з основних причин виникнення інсулінорезистентності при гіперглікемії. З одного боку, надмірне продукування АФК призводить до дисфункції мітохондрій, наслідком чого буде зниження окиснення жирних кислот та накопичення у клітинах ацил-КоА та діацилгліцеролу. Ці молекули здатні підвищувати активність протеїнкінази С. Наслідком буде посилення фосфорилування серину IRS-1 та інсулінового рецептора, що лежить в основі формування інсулінорезистентності у скелетних м'язах. З іншого боку, АФК активують низку кіназ, зокрема p38MAPK і JNK1, що опосередковують порушення сигналізації інсуліну та транспортування глюкози. У свою чергу гідроксильний радикал, надмірна генерація якого показана у наших дослідженнях, здатний інактивувати компоненти дихального ланцюга, ферменти циклу Кребса та інші мітохондріальні протеїни, наслідком чого буде мітохондріальна дисфункція [28]. Тобто посилене утворення АФК за умов гіперглікемії призводить до порушення чутливості до інсуліну через ак-

тивацію редоксчутливих сигнальних шляхів, наслідком чого буде зміна передачі сигналу від інсуліну та порушення транспорту глюкози у клітини [29].

Отже, отримані результати дають змогу зробити висновок, що визначальним фактором для інтенсифікації продукування АФК, що сприятиме дисфункції скелетних м'язів, є саме надмірне споживання сахарози.

Оскільки одним з можливих механізмів, за яких надмірне утворення АФК може негативно вплинути на м'язи, є індукція окиснювальних модифікацій протеїнів, на наступному етапі наших досліджень ми визначали вміст протеїнових карбонільних похідних та SH-груп. Результати проведених досліджень показали, що у тварин, яких утримували на низькопротеїновому раціоні, достовірно знижується вміст протеїнових SH-груп у мітохондріях скелетних м'язів, проте вміст карбонільних похідних зберігається у межах контролю (рис. 2). Враховуючи, що основним індуктором окиснення SH-груп є пероксид водню, тоді як накопичення карбонільних похідних переважно зумовлюється гідроксильним радикалом, то показане нами підвищення вмісту пероксиду водню на тлі збереження значень гідроксильного радикала на рівні контролю, ймовірно, може пояснювати отримані нами результати в цій групі. Водночас нами встановлений високий ступінь вільнорадикального ушкодження мітохондріальних протеїнів за умов споживання високосахарозного раціону, що виражалось у підвищенні вмісту карбонільних дериватів у 4,5 раза на тлі зниження вмісту протеїнових SH-груп у середньому у 2,5 раза порівняно з контролем (див. рис. 2).

Проте максимально виражена інтенсифікація вільнорадикального ушкодження протеїнів скелетних м'язів спостерігалася у тварин, які споживали низькопротеїновий/високосахарозний раціон. Слід відмітити підвищення вмісту карбонільних похідних протеїнів у 14,3 раза та зниження вмісту вільних SH-груп приблизно у 3 рази порівняно з

контролем (див. рис. 2).

Нині питання ролі карбонілювання протеїнів скелетних м'язів у регуляції їх функцій детально вивчається. Показано, що за багатьох моделей м'язової дисфункції та у людей з порушенням скоротливості м'язів спостерігається посилене карбонілювання протеїнів міофібрил (важкого ланцюга актину та міозину), мітохондрій (аконітази, креатинкінази), цитозолу (енолази, альдолази, гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, карбоангідрази III), проте внесок карбонілювання цих протеїнів у порушення здатності до їх скорочення залишається не визначеним [10]. Карбонілювання протеїнів розглядається як

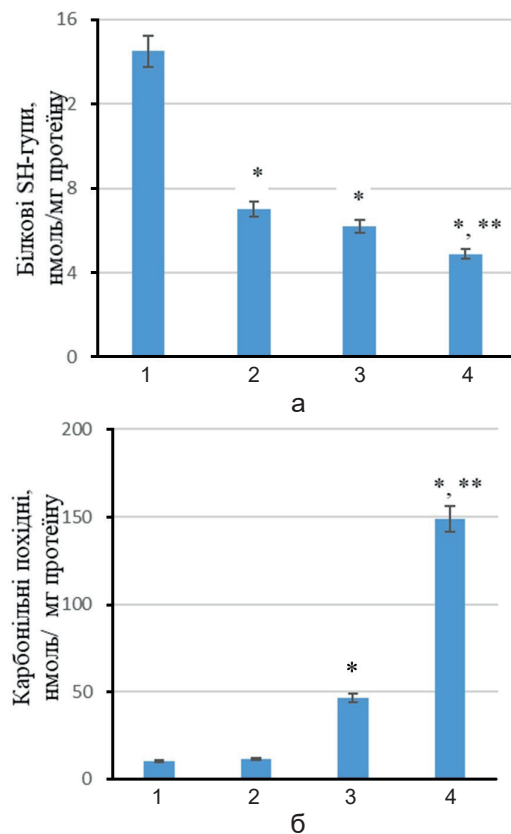


Рис. 2. Вміст білкових SH-груп (а) та карбонільних похідних (б) у мітохондріях скелетних м'язів за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – низькопротеїновий раціон; 3 – високосахарозний раціон; 4 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, ** $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

основний механізм у процесі атрофії м'язів, може сприяти їх дисфункції внаслідок посилення катаболізму окисномодифікованих протеїнів через активацію кількох протеолітичних систем: кальпаїнів, каспази-3 й убіквітин-протеасомної системи [9]. Слід відмітити, що карбонілювання протеїнів м'язів може відбуватися не лише за безпосередньої участі АФК, але і внаслідок взаємодії амінокислотних залишків з альдегідними продуктами пероксидного окислення ліпідів і дикарбонільних сполук при глікації та глікооксидатії [30]. Накопичення карбонільних похідних мітохондріальних протеїнів мускулатури вказує на їх деструктивні зміни, що може супроводжуватися фрагментацією чи агрегацією із наступною втратою функціональної активності, наслідком може бути м'язова слабкість чи дистрофія.

Показаний нами високий ступінь вільнорадикального ушкодження протеїнів скелетних м'язів щурів, які споживали низькопротеїновий/високосахарозний раціон, з одного боку, може бути зумовлений надмірною генерацією АФК, а з іншого – зниженням активності антиоксидантних ензимів. Основна роль у антиоксидантному захисті міоцитів належить ензимам – Cu, Zn-супероксиддисмутазі (СОД1), каталазі та глутатіонпероксидазі в саркоплазмі, Mn-СОД (СОД2) та глутатіонпероксидазі-1 і -4 – в мітохондріях [9].

Результати проведених досліджень показали, що за умов утримання тварин на низькопротеїновому раціоні у мітохондріях скелетних м'язів не спостерігалось змін активності СОД, проте знижувалась активність каталази майже на 25% порівняно з контролем (рис. 3). Враховуючи роль пероксиду водню як сигнальної молекули, зниження активності каталази може розглядатися як реакція, що спрямована на підтримання реалізації функцій за участю пероксиду водню. Водночас за умов надмірного споживання сахарози у скелетних м'язах тварин виявлено підвищення активності СОД приблизно в 1,6 раза з одночасним зниженням активності ка-

талази у 1,7 раза порівняно з контролем (див. рис. 3). Аналогічна тенденція характерна для тварин, які споживали низькопротеїновий/високосахарозний раціон.

Vilela і співавт. [31] показали, що за умов гіперглікемії активується сигнальний шлях JNK/FOXO і фосфорилування фактора транскрипції FOXO, який переміщується до ядра, посилюючи експресію мітохондріальної СОД та каталази. Надмірна експресія мітохондріальної СОД стимулює інсулінозалежне поглинання глюкози скелетними м'язами у гризунів [28]. Водночас було повідомлено [32], що за умов гіперглікемії посилюється глікування молекул цих ензимів, наслідком чого буде

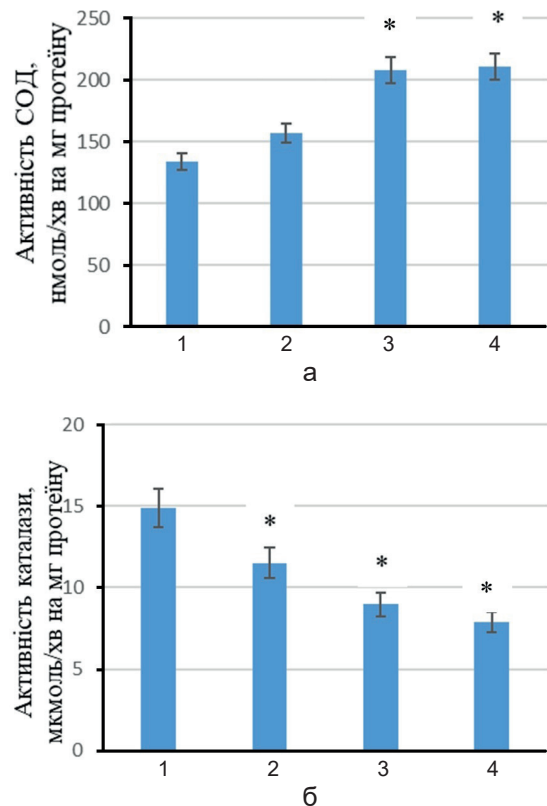


Рис. 3. Активність супероксиддисмутазі (а) та каталази (б) у скелетних м'язах за умов різної забезпеченості раціону протеїном та сахарозою: 1 – повноцінний раціон (контроль); 2 – низькопротеїновий раціон; 3 – високосахарозний раціон; 4 – низькопротеїновий/високосахарозний раціон. * $P \leq 0,05$ порівняно з контролем, ** $P \leq 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, які отримували високосахарозний раціон

зниження їх активності. Тобто залежно від тривалості гіперглікемії, вмісту сахарози у раціоні можуть спостерігатися різноспрямовані зміни активності СОД та каталази.

ВИСНОВКИ

1. За умов аліментарного дефіциту протеїну зафіксовано посилення генерації супероксидного аніон-радикала та підвищення вмісту пероксиду водню на 30–40% порівняно зі значеннями контрольної групи тварин при відсутності достовірних змін у швидкості утворення гідроксильного радикала. Максимальне продукування АФК у мітохондріях скелетних м'язів характерне для тварин, які споживали низькопротеїновий/високосахарозний раціон. При цьому генерація супероксидного аніон-радикала підвищується у 5,3 раза, а гідроксильного радикала у 3,2 раза при одночасному зростанні вмісту пероксиду водню в середньому вдвічі порівняно з контролем.

2. Найінтенсивніше вільнорадикальне окиснення мітохондріальних протеїнів скелетних м'язів спостерігалось у тварин за умов утримання на низькопротеїновому/високосахарозному раціоні, про що свідчить підвищення вмісту карбонільних похідних у 14,3 раза та зниження втреті вмісту вільних протеїнових SH-груп.

3. За умов утримання тварин на низькопротеїновому раціоні не зафіксовано змін активності СОД, проте активність каталази знижувалася на 25% порівняно з контролем. Водночас за умов надмірного споживання сахарози, незалежно від забезпеченості раціону протеїном, у скелетних м'язах тварин спостерігалось підвищення активності СОД приблизно в 1,6 раза з одночасним зниженням активності каталази у 1,7 раза порівняно з контролем.

Отже, надмірне споживання сахарози на тлі аліментарного дефіциту протеїну призводить до інтенсифікації вільнорадикальних процесів у мітохондріях скелетних м'язів,

зокрема посилення продукування АФК, накопичення продуктів окисного ушкодження протеїнів на тлі зниження активності каталази, наслідком чого можуть бути деструктивні зміни скелетних м'язів з наступним порушенням їх роботи.

Робота виконана у рамках держбюджетної теми “Біохімічні та лазерно-поляриметричні параметри комплексного прогнозування метаболічних порушень”, № держреєстрації 0119U100717.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

О.М. Voloshchuk, Н.Р. Kopylchuk

INTENSITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN RAT SKELETAL MUSCLES UNDER THE CONDITIONS OF DIFFERENT DIETARY SUPPLY WITH NUTRIENTS

*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University;
e-mail: o.voloshchuk@chnu.edu.ua*

The intensity of free-radical processes in the skeletal muscles of rats at different dietary supply with protein and sucrose was studied. It has been established that the most pronounced intensification of free radical processes in the mitochondria of skeletal muscles is found in animals kept on a low-protein/high-sucrose diet. In particular, the generation of superoxide anion-radical increases more than 5,3-fold and the generation of hydroxyl radical more than 3,2-fold compared with the control, more than a 14,3-fold increase in the carbonyl derivatives levels, and also decreases by three times in the free protein SH-groups levels against the background of a 1,7-fold decrease in catalase activity. It has been shown that excessive consumption of sucrose is a critical factor influencing the intensity of free radical processes in skeletal muscle mitochondria. The detected changes can be considered as prerequisites for skeletal muscle dysfunction under the conditions of nutrient imbalance.

Key words: nutrients; skeletal muscles; reactive oxygen species; oxidative modification of proteins; antioxidant enzymes.

REFERENCES

1. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Current Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Jan;12(1):86-90.
2. Aoyama S, Kim H-K, Hirooka R, Tanaka M, Shimoda T, Chijiki H, et al. Distribution of dietary protein intake in daily meals influences skeletal muscle hypertrophy via the muscle clock. *Cell Reports*. 2021 Jul;36:109336.
3. Carbone JW, Pasiakos SM. Dietary protein and muscle mass: translating science to application and health benefit. *Nutrients*. 2019 May;11(5):1136.
4. Carbone JW, McClung JP, Pasiakos SM. Skeletal muscle responses to negative energy balance: effects of dietary protein. *Adv Nutr*. 2012 Mar;3(2):119-26.
5. Ozkan H, Yakan A. Dietary high calories from sunflower oil, sucrose and fructose sources alters lipogenic genes expression levels in liver and skeletal muscle in rats. *Ann Hepat*. 2019 Oct;18(5):715-24.
6. Stump CS, Henriksen EJ, Wei Y, Sowers JR. The metabolic syndrome: Role of skeletal muscle metabolism. *Ann. Med*. 2006 Jul;38(6):389-402.
7. Zhang D, Lee JH, Shin HE, Kwak SE, Bae JH, Tang L, Song W. The effects of exercise and restriction of sugarsweetened beverages on muscle function and autophagy regulation in high-fat high-sucrose-fed obesity mice. *Diabetes Metab J*. 2021 Nov;45:773-86.
8. Barbieri E, Sestili P. Reactive oxygen species in skeletal muscle signaling. *J Signal Trans*. 2012 Dec;2012:982794.
9. Barreiro E. Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions. *Proteomes*. 2016 May;4(2):18-29.
10. Barbieri E, Hussain SN. Protein carbonylation in skeletal muscles: impact on function. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Mar;12(3):417-29.
11. Steinbacher P, Eckl P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*. 2015 Apr;5(2):356-77.
12. Baraibar MA, Gueugneau M, Duguez S, Butler-Browne G, Bechet D, Friguet B. Expression and modification proteomics during skeletal muscle ageing. *Biogerontology*. 2013 Jun;14(3):339-52.
13. Mason S, Wadley G.D. Skeletal muscle reactive oxygen species: A target of good cop/bad cop for exercise and disease. *Redox Report*, 2014 Jan;19(3):97-106.
14. Chansemaume E, Malpuech-Brugère C, Patrac V, Bielicki G, Paulette Rousset P, Couturier K, et al. Diets high in sugar, fat, and energy induce muscle type-specific adaptations in mitochondrial functions in rats. *J Nutr*. 2006 Aug;136(8):2194-200.
15. Voloshchuk OM, Kopylchuk GP, Ursatyy MS. The ratio of ubiquinone redox forms in the rat liver mitochondria under conditions of different nutrient supply. *Fiziol Zh*. 2020 Dec;66(6):82-7. [Ukrainian].
16. Figueiredo PA, Powers SK, Ferreira RM, Appell HJ, Duarte JA. Aging impairs skeletal mitochondrial bioenergetic function. *J Gerontol: Ser A*. 2009 Jan;64A(1):21-33.
17. Kostenko VO, Tsebrzhins'kii OI. Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material. *Fiziol Zh*. 2000; 46(5): 56-62. [Ukrainian].
18. Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. Hydrogen peroxide production during experimental protein glycation. *FEBS Lett*. 1990 Jul;268(1): 69-71.
19. Tkachenko MM, Sahach VF, Baziliuk OV, Kotsiuruba AV, Popereka HM, Stepanenko LH, Seniuk OF. Age-related characteristics of contractile vascular reactions and the content of oxygen free radicals and nitric oxide metabolites in BALB/c mice in conditions of alienation zone. *Fiziol Zh*. 2005;51(3):32-41. [Ukrainian].
20. Parihar MS, Pandit MK. Free radical induced increase in protein carbonyl is attenuated by low doses of adenosine in hippocampus and mid brain: implication in neurodegenerative disorders. *Gen Physiol Biophys*. 2003 Mar; 22(1):29-39.
21. Murphy ME, Kehrer JP. Oxidation state of tissue thiol groups and content of protein carbonyl groups in chickens with inherited muscular dystrophy. *Biochem J*. 1989 Jan;260:359-64.
22. Koroliuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. A method of determining catalase activity. *Lab Delo*. 1988;(1):16-19. [Russian].
23. Sirota TV. Novel approach to the study of adrenaline autooxidation and its use for the measurement of superoxide dismutase activity. *Vopr Med Khim*. 1999;45(3):263-72. [Russian].
24. Veal EA, Day AM, Morgan BA. Hydrogen peroxide sensing and signaling. *Mol Cell*. 2007 Apr;26(1):1-14.
25. Paulsen C, Carroll KS. Orchestrating redox signaling networks through regulatory cysteine switches. *ACS Chem Biol*. 2010 Jan 15;5(1):47-62.
26. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017 Apr;11:613-19.
27. Hancock J.T. Oxygen is instrumental for biological signaling: an overview. *Oxygen*. 2021 Jul;1(1):3-15.
28. Meo SD, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *J Endocrinol*. 2017 Apr;233(1):R15-R42.
29. McKeegan K, Mason SA, Trewin AJ, Keske MA, Wadley GD, Gatta PAD, Nikolaidis MG, Parker L. Reactive oxygen species in exercise and insulin resistance: Working towards personalized antioxidant treatment. *Redox Biol*. 2021 May;44:1-17.
30. Dos Santos SL, Baraibar MA, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Larsson L, Friguet B. Oxidative proteome alterations during skeletal muscle ageing. *Redox Biol*. 2015 Aug;5:267-74.
31. Vilela DD, Peixoto LG, Teixeira RR, Baptista NB, Caixeta DC, de Souza AV, et al. The role of metformin in controlling oxidative stress in muscle of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2016 Aug;2016:6978625.

32. Arif B, Arif Z, Ahmad J, Perveen K, Bukhari NA, Ashraf JM, et al. Attenuation of hyperglycemia and amadori products by aminoguanidine in alloxan-diabetic rabbits occurs via enhancement in antioxidant defenses and control of stress. PLoS ONE. 2022 Jan;17(1):e0262233.

*Матеріал надійшов
до редакції 22.05.2022*