

# Зміни перекисного окиснення ліпідів у мозку та печінці щурів при експериментальному цукровому діабеті та можливості його корекції ніацин-оксіетилендифосфонатогерманатом

В. Й. Кресюн<sup>1</sup>A,C,E,F, Н. Аль-Надаві Джавад<sup>2</sup>B,C,D

Одеський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Методи фармакологічного контролю проявів оксидантного стресу при цукровому діабеті можна розробляти з використанням органічних комплексних сполук германію. Одна з перспективних сполук – ніацин-оксіетилендифосфонатогерманат (МІГУ-4), який є ефективним коректором ліпідного обміну та стабілізатором ліпідного шару мембран еритроцитів і гепатоцитів за умов відтворення стрептозотозин-індукованого діабету.

**Мета роботи** – визначення динаміки вмісту малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГПО) в тканині мозку, а також вмісту дієнових кон'югатів (ДК), гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), відновленого глутатіону (ВГ) в мітохондріях печінки, активності аспартат- та аланін-амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) у сироватці крові при експериментальному цукровому діабеті та його корекції комплексною сполукою германію з нікотиновою кислотою – МІГУ-4 та препаратом інсуліну, окремо препаратом інсуліну, а також порівняти ефективність впливу з вітаміном Е.

**Матеріали та методи.** Діабет викликали у щурів-самців лінії Вістар внутрішньоочеревинним введенням стрептозотозину (60,0 мг/кг). МІГУ-4 застосовували внутрішньоочеревинно в дозі  $ED_{50}$ , що становила 25,0 мг/кг. Мембрани мітохондрій отримували за допомогою диференційного центрифугування тканини печінки. У щурів із цукровим діабетом досліджували вміст показників перекисного окиснення й антиоксидантного захисту з використанням відомих біохімічних і біофізичних методів.

**Результати.** Через вісім тижнів після відтворення стрептозотозин-індукованого цукрового діабету в щурів, котрим вводили МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер), рівень глюкози нижчий на 29,4 %, ніж у щурів із нелікованим діабетом ( $p < 0,05$ ), на тлі застосування інсуліну це зниження становило 39,0 % ( $p < 0,05$ ), а при одночасному застосуванні препаратів – 47,2 % ( $p < 0,05$ ). У тканині мозку вміст МДА вищий від контролю в 3,48 раза ( $p < 0,05$ ), а активність СОД і КАТ знижена на 46,4 % і 32,0 % відповідно, вдвічі зменшена активність ГПО ( $p < 0,05$ ). У мітохондріях печінки вміст ДК перевищував такий у контролі на 53,5 % ( $p < 0,05$ ), а рівні МДА та ГПЛ були вищими в 2,48 раза та на 31,7 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Активність АСТ зростала майже вдвічі, АЛТ – в 5,48 раза. Окреме застосування інсуліну та біологічно активної речовини МІГУ-4 супроводжувалось помірним коригувальним ефектом. Одночасне застосування препаратів спричиняло вірогідний лікувально-профілактичний вплив: вміст МДА в мозку знижувався в 2,4 раза, зростала активність СОД на 45,6 %, КАТ – на 35,2 %, ГПО – на 67,3 % ( $p < 0,05$ ). У мітохондріях печінки вміст ДК, МДА та ГПЛ зменшувався на 41,0 %, 53,3 % і 28,4 % порівняно з показниками щурів із діабетом ( $p < 0,05$ ). Активність СОД, КАТ і вміст ВГ зростали в 2,7 раза, на 51,9 % і 23,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Активність АСТ зменшувалась на 42,2 %, АЛТ – на 74,3 % ( $p < 0,05$ ). Одночасне застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) спричиняло зниження вмісту МДА на 70,1 % ( $p < 0,05$ ) у тканині мозку експериментальних щурів. На тлі одночасного застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) активність ГПО вища від такої в щурів із діабетом на 58,3 % ( $p < 0,05$ ); це свідчить про сумарний характер ефектів препаратів.

**Висновки.** Застосування МІГУ-4 запобігає виникненню проявів оксидантного стресу в тканинах мозку та в мітохондріях печінки при стрептозотозин-індукованому діабеті. Виразність коригувального впливу МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) відповідає такій вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер).

## Ключові слова:

стрептозотозин, цукровий діабет, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ензими, мембрани, інсулін.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 409-415

## \*E-mail:

norochkaalnadawi@gmail.com

## State of peroxidation in the brain and liver in experimental diabetes and its correction possibility with niacin-oxyethylenediphosphonatogermanate

V. Y. Kresyun, N. Al-Nadawi Javad

The development of pharmacological methods to control oxidant stress manifestations in diabetes can be achieved using organic complex germanium compounds. One of the promising compounds is niacin-oxyethylenediphosphonatogermanate (MIGU-4), which is an effective corrector of lipid metabolism and a stabilizer of the lipid layer of erythrocyte and hepatocyte membranes in the streptozotocin-induced diabetic model.

**The aim** of the work is to determine the dynamics of the malondialdehyde (MDA) content, the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPO) in the brain tissue, as well as the diene conjugate (DC) content, lipid hydroperoxides (LHP), reduced glutathione (GSH) in the liver mitochondria, the serum activities of aspartate and alanine aminotransferases (AST and ALT) in experimental diabetes mellitus with the correction using a complex compound of germanium with nicotinic acid – MIGU-4 and insulin, insulin alone as well as in comparison with effectiveness of vitamin E supplementation.

**Materials and methods.** Diabetes was induced in male Wistar rats by intraperitoneal injection of streptozotocin (60.0 mg/kg). MIGU-4 was administered intraperitoneally at a dose of  $ED_{50}$  that was 25.0 mg/kg. Mitochondrial membranes were obtained by

## Key words:

streptozotocin, diabetes, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, membranes, insulin.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 409-415

differential centrifugation of the liver tissue. In rats with confirmed diabetes, parameters of peroxidation and antioxidant protection were studied by generally accepted biochemical and biophysical methods.

**Results.** Glucose levels were 29.4 % lower in rats treated with MIGU-4 (25.0 mg/kg) after 8 weeks of streptozotocin-induced diabetes than those in untreated diabetic rats ( $p < 0.05$ ), while a decrease was 39.0 % ( $p < 0.05$ ) upon insulin treatment, and 47.2 % ( $p < 0.05$ ) – with combined use of the drugs. The MDA content in the brain tissue was 3.48 times higher than that in the control ( $p < 0.05$ ). At the same time, the activities of SOD and CAT were decreased by 46.4 % and 32.0 %, respectively, the activity of GPO was decreased by half ( $p < 0.05$ ).

In the liver mitochondria, the DC content exceeded that in the control by 53.5 % ( $p < 0.05$ ), and the MDA and LHP levels were 2.48 times and 31.7 % higher ( $p < 0.05$ ), respectively. AST activity was almost doubled, ALT activity was 5.48 times increased. Insulin and the biologically active substance MIGU-4 used alone exerted a moderate corrective effect. The combined use of the drugs caused definite therapeutic and preventive effects as the brain content of MDA was 2.4 times decreased, the activity of SOD, CAT and GPO was increased by 45.6 %, 35.2 % and 67.3 % ( $p < 0.05$ ), respectively. In the liver mitochondria, the DC, MDA, and LHP contents were decreased by 41.0 %, 53.3 %, and 28.4 %, respectively, compared to those in rats with diabetes ( $p < 0.05$ ).

The activity of SOD and CAT as well as GSH content were increased by 2.7 times, 51.9 %, and 23.0 % ( $p < 0.05$ ), respectively. AST and ALT activities were 42.2 % and 74.3 % ( $p < 0.05$ ) reduced, respectively. The combined use of MIGU-4 (25.0 mg/kg) and vitamin E (250.0 mg/kg) caused a decrease in the brain MDA content by 70.1 % ( $p < 0.05$ ) in experimental rats. The combination of MIGU-4 and vitamin E increased the activity of GPO by 58.3 % ( $p < 0.05$ ) as compared to rats with diabetes, indicating cumulative effects of these drugs.

**Conclusions.** The use of MIGU-4 prevents the occurrence of oxidant stress manifestations in the brain tissue and liver mitochondria in streptozotocin-induced diabetes. The corrective effect size of MIGU-4 (25.0 mg/kg) corresponds to that of vitamin E (250.0 mg/kg).

Нині встановлена ефективність застосування органічних сполук германію щодо лікування широкого спектра нозологічних форм захворювань, у патогенезі яких визначають механізми запалення та пухлинного росту [1,2,3]. Сполуки германію здійснюють протизапальний та антиоксидантний вплив шляхом активації відповідних геномних кластерів [4,5].

Розвиток цукрового діабету відбувається на тлі активації продукування вільних радикалів і перекисного ураження тканин організму [6,7]. Відповідно, встановлена перспективність застосування антиоксидантних препаратів як коректорів ускладнень діабету [8,9]. Виявили, що однією з біологічно активних сполук, яка спричиняє центральні нейротропні ефекти та здійснює антиоксидантний вплив, є ніацин-оксіетилендифосфонатогерманат  $[\text{Ge}(\text{OH}_2(\text{Oedph})) \times \text{H}_2\text{O} (\text{MIGU-4})]$  [10]. Доведено його позитивний фармакологічний вплив щодо нормалізації стану ліпідного бішару мітохондрій еритроцитів і гепатоцитів, обміну фосфоліпідів, а також антирадикального захисту мембран [11].

Втім, досі не здійснили дослідження щодо характеристик стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на рівні центральних і периферичних тканин за умов моделювання цукрового діабету та курсового введення MIGU-4.

## Мета роботи

Визначення динаміки вмісту малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази в тканині мозку, а також вмісту дієнових кон'югатів, гідропероксидів ліпідів, відновленого глутатіону в мітохондріях печінки, активності аспартат- та аланін-амінотрансфераз у сироватці крові при експериментальному цукровому діабеті та його корекції комплексною сполукою германію з нікотиновою кислотою – MIGU-4 та препаратом інсуліну, окремо препаратом інсуліну, а також порівняти ефективність впливу з вітаміном Е.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в умовах хронічного експерименту на 75 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–270 г. На виконання дослідження одержали дозвіл комісії з біоетики Одеського національного медичного університету.

Цукровий діабет моделювали шляхом внутрішньочеревинного (в/очер) застосування стрептозотозину (СТЗ, Sigma Aldrich, США) натще в дозі 60,0 мг/кг, який попередньо розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5) [6]. У спостереженні використовували щурів, у яких вміст глюкози у крові був не нижчим від 16,7 ммоль/л.

У дослідженні використовували препарат інсуліну Актрапід НМ («Novo Nordisks», Данія), який вводили тваринам за 30–40 хв до їди, ( $\pm$ )- $\alpha$ -токоферол, DL-*rac*- $\alpha$ -токоферол – вітамін Е (Sigma Aldrich, США), а також біологічно активну сполуку ніацин-оксіетилендифосфонатогерманат (MIGU-4, синтезований під керівництвом заслуженого діяча науки і техніки України, професора І. Й. Сейфулліної в Одеському національному університеті імені І. І. Мечнікова), яку в/очер застосовували в дозах 5,0 мг/кг ( $\text{E}_{16}$ ) та 25,0 мг/кг маси тіла ( $\text{E}_{50}$ ). MIGU-4 вводили протягом 4 тижнів, починаючи з 30 доби після залучення щурів у спостереження. Щурам групи контролю за аналогічних умов вводили 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину (натрій хлорид). Через 24 год після останньої ін'єкції здійснили евтаназію тварин шляхом в/очер введення пентобарбіталу (100,0 мг/кг). У щурів вилучали необхідні тканини для наступних досліджень.

Зміни стану ПОЛ, яке відбувалося в тканині півкуль головного мозку та мітохондріях печінки при розвитку цукрового діабету, визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), що з'являються на початкових стадіях окисдантного стресу, а також малонового діальдегіду (МДА) – одного з найважливіших кінцевих продуктів обміну ліпідів. Кількісне визначення дієнної кон'югації ненасичених жирних кислот у мембранах мітохондрій здійснили за методом [11], наводили як  $\text{E}_{233}$ /мг тканини. МДА визначали за методом [12], кількісно наводили

**Таблиця 1.** Динаміка маси тіла та вмісту глюкози в крові щурів із СТЗ-модельованим діабетом за умов експериментального лікування (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	До початку експерименту		Термін після відтворення СТЗ-діабету			
	Маса тіла	Глюкоза, ммоль/л	1 місяць після введення СТЗ, до початку лікування		2 місяці після введення СТЗ і через 4 тижні від початку лікування	
			Маса тіла	Глюкоза, ммоль/л	Маса тіла	Глюкоза, ммоль/л
Контроль, n = 10	257,2 ± 15,3	6,35 ± 0,29	293,4 ± 16,8	6,25 ± 0,34	335,3 ± 21,2	6,72 ± 0,55
Діабет, n = 9	264,7 ± 16,2	6,31 ± 0,26	227,4 ± 13,9*	20,72 ± 0,85*	207,2 ± 12,2*	22,36 ± 0,94*
Діабет + МІГУ-4 (5,0 мг/кг), n = 7	248,3 ± 14,8	6,22 ± 0,31	225,3 ± 13,2*	21,32 ± 0,76*	211,5 ± 13,0*	20,92 ± 0,83*
Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 8	253,4 ± 15,0	6,01 ± 0,32	230,2 ± 14,1*	19,63 ± 0,56*	228,1 ± 13,6*	16,02 ± 0,62**
Діабет + інсулін, n = 7	267,5 ± 17,4	6,40 ± 0,26	237,3 ± 14,5*	19,41 ± 0,60*	233,8 ± 15,3*	13,60 ± 0,71**
Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг) + інсулін, n = 7	251,7 ± 12,6	6,07 ± 0,22	219,0 ± 13,1*	21,01 ± 0,62*	240,1 ± 14,0*	11,71 ± 0,61**
Вітамін Е (25,0 мг/кг), n = 8	269,3 ± 18,0	6,15 ± 0,24	236,7 ± 16,3 *	18,90 ± 0,68*	223,6 ± 15,2*	21,05 ± 0,95*
Вітамін Е (250,0 мг/кг), n = 8	252,4 ± 15,0	6,23 ± 0,30	214,5 ± 12,9*	20,35 ± 0,77*	227,7 ± 13,8*	19,30 ± 0,75*#
Вітамін Е (250,0 мг/кг) + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 7	260,2 ± 13,6	6,03 ± 0,33	235,2 ± 11,8*	21,50 ± 0,81*	248,5 ± 12,7*#	14,23 ± 0,55*#

\*: p < 0,05 порівняно з контролем; #: p < 0,05 порівняно з показниками щурів із СТЗ-діабетом без лікування (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

**Таблиця 2.** Показники перекисного окиснення й антиоксидантного захисту в тканині півкуль головного мозку щурів із стрептозотцин-викликаним діабетом за умов застосування МІГУ-4 та інсуліну (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання (8 тижнів після СТЗ)	Контроль, n = 8	Діабет, n = 9	Діабет + МІГУ-4 (5,0 мг/кг), n = 7	Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 8	Діабет + інсулін, n = 7	Діабет + інсулін+ МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 7
МДА, нмоль/мг білка	1,28 ± 0,13	4,45 ± 0,46*	3,67 ± 0,58*	1,73 ± 0,21#	3,98 ± 0,53*	1,85 ± 0,27#
СОД, ум. од./мг білка	11,23 ± 1,37	6,02 ± 0,72*	7,24 ± 0,76*	10,73 ± 1,22#	7,02 ± 0,65*	11,07 ± 1,25#
КАТ, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв/мг білка, нМ	3,24 ± 0,23	2,17 ± 0,15*	2,26 ± 0,20	3,08 ± 0,29#	2,73 ± 0,18	3,35 ± 0,25#
ГПО, мкмоль/хв на 1 мг білка	58,74 ± 1,93	23,82 ± 1,71*	29,60 ± 1,64*	52,33 ± 2,02#	36,35 ± 2,13*#	55,86 ± 2,11#

\*: p < 0,05 порівняно з контролем; #: p < 0,05 порівняно з показниками щурів із діабетом (тест ANOVA + критерій Newman-Keuls).

для тканини мозку в нмоль/мг протеїну, а для мембран мітохондрій печінки – в мкмоль/г. Вміст протеїнів оцінювали за методом Лоурі [12].

Інтегральний параметр стану ПОЛ – визначення продуктів перекисної деградації ліпідних компонентів, а саме вмісту гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), який оцінювали за методом [13], наводили в умовних одиницях (ум. од.) – ×10<sup>3</sup> ум. од./кг. Найінформативніші критерії функціонального стану ферментативної частини антиоксидантного захисту – активність супероксид-дисмутази (СОД), каталази (КАТ), а також вміст відновленого глутатіону (ВГ), що визначали за методом [14], наводили в ум. од./мг, ммоль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / (хв × г білка), ммоль/кг відповідно. Активність глутатіонпероксидази (ГПО) оцінювали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [13,14]. Активність аспартат- та аланін- амінотрансфераз (АСТ та АЛТ) визначали в сироватці крові за методом [15], наводили в ум. од./л.

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою статистичної програми Primer Biostatistics (США). Застосовували метод ANOVA та статистичний тест Newman-Keuls для визначення відмінностей.

## Результати

Моніторинг маси тіла щурів із модельованим СТЗ-діабетом показав: через місяць після відтворення захворювання, перед початком експериментального лікування маса тіла щурів була меншою порівняно з контролем на 19,1–26,7 % (p < 0,05) (табл. 1). Вміст глюкози в крові перевищував такий у групі контролю в 3,0–3,4 раза (p < 0,05). Через 4 тижні після початку експериментального лікування маса тіла щурів із СТЗ-діабетом

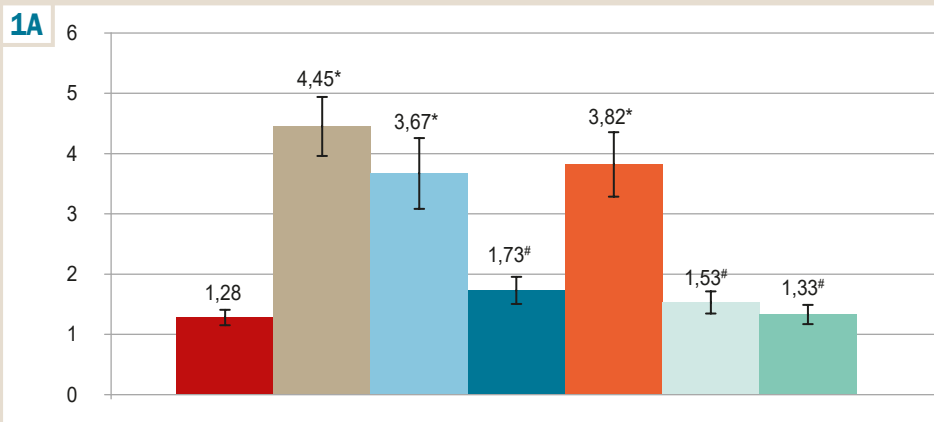
залишалась вірогідно меншою, ніж у групі контролю на 25,9–37,0 % (p < 0,05).

У щурів з одночасним застосуванням вітаміну Е (250,0 мг/кг, вочер) та МІГУ-4 (25,0 мг/кг, вочер) маса тіла перевищувала відповідний показник тварин із діабетом без лікування на 14,9 % (p < 0,05). Вміст глюкози в крові щурів із діабетом та експериментальним лікуванням вищий, ніж у контролі в 1,74–3,13 раза (p < 0,05). Встановили, що у щурів, які одержували МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг, вочер, рівень глюкози нижчий, ніж у тварин із нелікованим діабетом на 29,4 % (p < 0,05), на тлі застосування інсуліну це зниження становило 39,0 % (p < 0,05), а при одночасному застосуванні препаратів – 47,2 % (p < 0,05). Внаслідок введення вітаміну Е (250,0 мг/кг, вочер) рівень глюкози нижчий, ніж у щурів з діабетом на 13,7 % (p < 0,05), а при одночасному застосуванні з МІГУ-4 – на 36,4 % (p < 0,05) (табл. 1).

Дослідження показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в тканині півкуль головного мозку щурів із СТЗ-викликаним діабетом показало: вміст МДА перевищував показник у групі контролю в 3,48 раза (p < 0,05), а активність СОД і КАТ знижувались на 46,4 % і 32,0 % відповідно (p < 0,05) (табл. 2). Крім того, у понад двічі знизилася активність ГПО (p < 0,05).

На тлі вочер застосування МІГУ-4 у дозі 5,0 мг/кг показники, що аналізували, залишалися вірогідно нижчими щодо контролю (p < 0,05), крім активності КАТ (p > 0,05).

Застосування МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг, вочер спричиняло зниження рівня МДА на 61,1 % порівняно з показником щурів із нелікованим діабетом (p < 0,05). Активність СОД, КАТ і ГПО перевищувала показники контролю на 43,9 %, 29,5 % і 54,5 % відповідно (p < 0,05). У щурів, які одержували інсулін, вміст МДА вищий від такого в контролі в 3,1 раза, активність СОД – нижча на

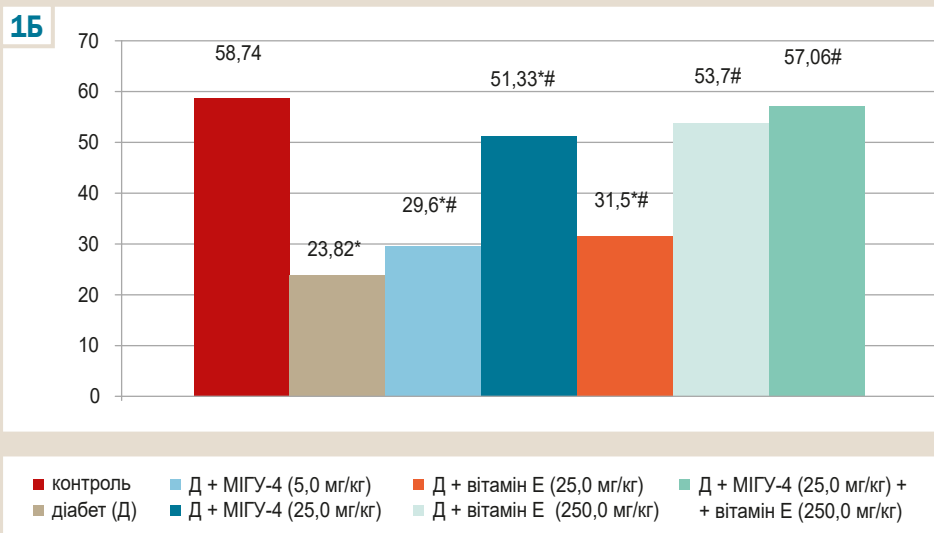


**Рис. 1.** Порівняння антиоксидантної активності МІГУ-4 та вітаміну Е у щурів із СТЗ-індукованим діабетом ( $M \pm m$ ).

**А:** вміст МДА (по осі ординат – нмоль/мг білка);

**Б:** активність ГПО (по осі ординат – мкмоль/хв на 1 мг білка) в тканині півкуль мозку щурів. По осі абсцис – групи спостереження.

\*:  $p < 0,05$  порівняно з контролем;  
#:  $p < 0,05$  порівняно з показниками щурів із СТЗ-діабетом без лікування (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).



37,5 % ( $p < 0,05$ ). Активність КАТ залишалась меншою на 15,7 % ( $p > 0,05$ ), активність ГПО менша на 38,1 % ( $p < 0,05$ ), але водночас вища від показника щурів із нелікованим діабетом на 34,5 % ( $p < 0,05$ ).

Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) разом з інсуліном спричинило зниження рівня МДА в 2,4 раза, а також зростання активності СОД на 45,6 %, КАТ – на 35,2 %, ГПО – на 67,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з параметрами тварин із діабетом без лікування (табл. 2).

Наступний етап дослідження – порівняльне вивчення антиоксидантної ефективності МІГУ-4 та вітаміну Е.

Результати, що одержали, показали: вміст МДА в тканині мозку щурів із СТЗ-діабетом на тлі застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) знижувався на 61,1 % порівняно з параметрами тварин із діабетом без лікування ( $p < 0,05$ ), а застосування вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) спричинило зниження на 65,6 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Одночасне застосування препаратів призводило до зниження вмісту МДА на 70,1 % ( $p < 0,05$ ). Активність ГПО зростала внаслідок застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) на 19,5 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з щурами із діабетом без лікування. Разом із тим, активність ГПО залишалась нижчою, ніж в контролі на 12,6 % ( $p < 0,05$ ).

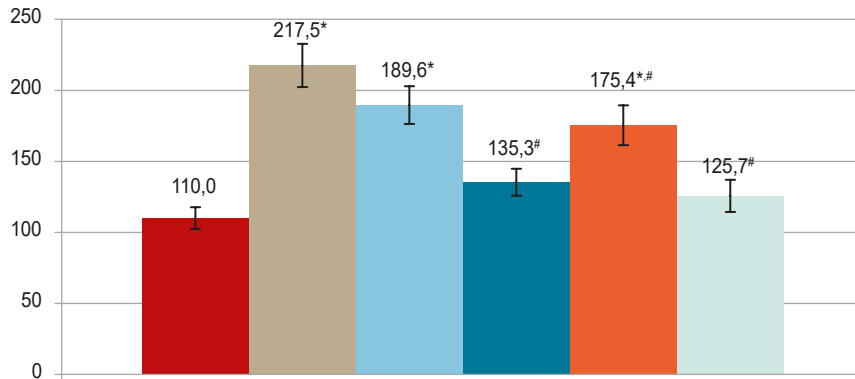
Введення вітаміну Е у дозі 25,0 мг/кг, в/очер спричинило зростання активності ГПО на 24,4 % ( $p < 0,05$ ), що, втім, залишалась достовірно нижчою (на 46,4 %

$p < 0,05$ ), ніж у контролі. У разі в/очер застосування вітаміну Е в дозі 250,0 мг/кг активність ГПО перевищувала таку в групі щурів із діабетом без лікування на 56,6 % ( $p < 0,05$ ). На фоні одночасного застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) активність ГПО перевищувала таку в тварин із діабетом на 58,3 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

У результаті дослідження показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в мітохондріях печінки щурів із СТЗ-діабетом встановили, що вміст ДК перевищував показник контролю на 53,5 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Крім того, вищим залишався рівень МДА та ГПЛ – в 2,48 раза та на 31,7 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

На тлі застосування нижчої з доз МІГУ-4, що вивчали (5,0 мг/кг, в/очер), усі аналізовані показники зберігали вірогідну відмінність від таких у групі контролю ( $p < 0,05$ ). Застосування більшої дози МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) спричинило зниження вмісту ДК та МДА порівняно з показником щурів із СТЗ-діабетом без лікування на 36,7 % та 51,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому обидва показники залишалися вищими, ніж у контролі – на 26,6 % та 17,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Вміст ГПЛ залишався на 20,8 % ( $p < 0,05$ ) вищим, недостовірно (на 13,8 %) перевищував контрольні показники ( $p > 0,05$ ). Активність СОД, КАТ і вміст ВГ збільшені порівняно з параметрами щурів із діабетом на 57,2 %, 33,6 % і

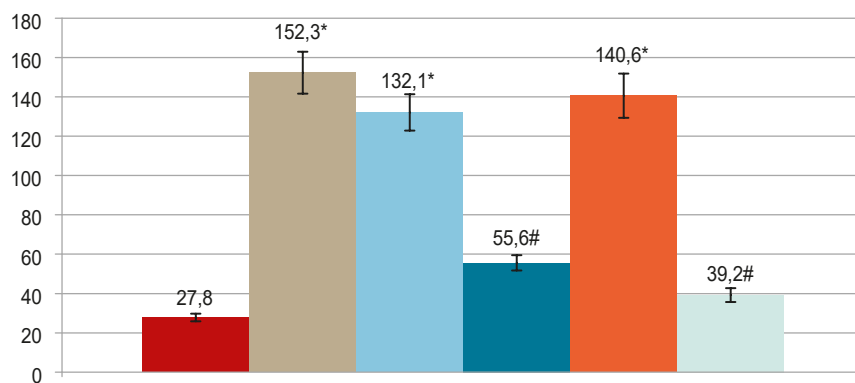
1А



**Рис. 2.** Динаміка активності аспартатамінотрансферази (А) та аланінамінотрансферази (Б) в сироватці крові щурів із СТЗ-індукованим діабетом під час експериментального лікування (M ± m).

По осі ординат – активність ферментів (ум. од./л);  
\* : p < 0,05 порівняно з контролем;  
# : p < 0,05 порівняно з показниками групи щурів із діабетом.

1Б



■ контроль    ■ Д + МІГУ-4 (5,0 мг/кг)    ■ Д + інсулін  
■ діабет (Д)    ■ Д + МІГУ-4 (25,0 мг/кг)    ■ Д + інсулін + МІГУ-4 (25,0 мг/кг)

**Таблиця 3.** Показники перекисного окиснення у мембранах мітохондрій печінки щурів із стрептозотозин-викликаним діабетом при застосуванні МІГУ-4 та інсуліну (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання (8 тижнів після СТЗ)	Контроль, n = 8	Діабет, n = 9	Діабет + МІГУ-4 (5,0 мг/кг), n = 7	Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 8	Діабет + інсулін, n = 7	Діабет + інсулін + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 7
ДК, E <sub>233</sub> /мг тканини	0,127 ± 0,010	0,273 ± 0,014*	0,256 ± 0,017*	0,173 ± 0,012*#	0,265 ± 0,013*	0,161 ± 0,011*#
МДА, мкмоль/г	1,405 ± 0,056	3,482 ± 0,075*	3,127 ± 0,092*	1,685 ± 0,074*#	3,253 ± 0,082*	1,652 ± 0,077*#
ГПЛ, ×10 <sup>3</sup> ум. од./кг	5,76 ± 0,22	8,43 ± 0,41*	8,14 ± 0,32*	6,68 ± 0,27#	7,52 ± 0,32*	6,04 ± 0,25#
СОД, ум. од./мг білка	21,32 ± 1,15	7,02 ± 0,29*	8,63 ± 0,30*	16,42 ± 1,03*#	9,24 ± 0,81*	18,80 ± 1,06#
КАТ, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /хв/мг білка, нМ	73,61 ± 2,92	30,43 ± 1,86*	28,61 ± 1,75*	45,84 ± 2,73*#	38,22 ± 2,15*	62,35 ± 3,15*#
ВГ, ммоль/кг	4,06 ± 0,13	3,04 ± 0,11*	3,21 ± 0,15*	3,72 ± 0,20#	3,27 ± 0,16*	3,95 ± 0,14#

#: p < 0,05 порівняно з контролем, \*: p < 0,05 порівняно з показниками щурів із діабетом (тест ANOVA + критерій Newman-Keuls).

18,3 % відповідно (p < 0,05). Однак активність СОД і КАТ залишалась нижчою, ніж у контролі (на 23,0 % і 37,7 % відповідно, p < 0,05).

На тлі застосування інсуліну показники, що оцінювали, зберегли достовірні відмінності від таких у щурів із нелікованим діабетом (p < 0,05). Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) разом з інсуліном викликало зниження вмісту ДК, МДА та ГПЛ на 41,0 %, 53,3 % і 28,4 % порівняно з параметрами тварин із діабетом (p < 0,05). Вміст ДК і МДА при цьому залишався більшим (на 21,1 % і 15,0 %), ніж у контролі (p < 0,05). Активність СОД, КАТ і вміст ВГ зростали щодо показників у щурів із діабетом в 2,7 раза, на 51,9 % і 23,0 % (p < 0,05) відповідно. При

такому режимі лікування активність КАТ залишалась нижчою (на 15,3 %), ніж у контролі (p < 0,05) (табл. 3).

Дослідження активності амінотрансфераз тканини печінки показало: в щурів із нелікованим діабетом активність АСТ зростала майже вдвічі порівняно з показником групи контролю, становила 217,5 ± 14,3 ум. од./л (рис. 2А). Активність АЛТ збільшилася в 5,48 раза – 152,3 ± 14,3 ум. од./л (рис. 2Б).

На тлі застосування МІГУ-4 у нижчій дозі (5,0 мг/кг, в/очер) показники АСТ та АЛТ перевищували такі в групі контролю на 42,0 % і 79,0 % відповідно (p < 0,05). На тлі в/очер застосування МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг активність АСТ знизилася на 37,8 %, активність АЛТ – на



63,5 % порівняно з параметрами щурів із діабетом без лікування ( $p < 0,05$ ).

У разі застосування інсуліну спостерігали тенденцію до зниження показників: активність АСТ достовірно зменшилася щодо показника щурів із діабетом – на 19,4 % ( $p < 0,05$ ), хоча залишалася вищою, ніж у тварин групи контролю ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Одночасне застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та інсуліну спричинило зменшення активності АСТ на 42,2 %, АЛТ на 74,3 % порівняно з показниками щурів із діабетом ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

## Обговорення

Отже, результати дослідження свідчать: курсове застосування МІГУ-4 у дозі ЕД<sub>50</sub> (25,0 мг/кг, в/очер) забезпечує ефективну корекцію стану ПОЛ та антирадикального захисту в щурів із СТЗ-викликаним цукровим діабетом. Такий позитивний вплив спостерігали в тканині і печінки, і головного мозку. Крім того, застосування МІГУ-4 сприяє відновленню амінотрансферазної функціональної ланки печінки. Ці зміни посилюються в разі одночасного введення тваринам інсуліну.

Застосування МІГУ-4 спричиняє помірний гіпоглікемічний ефект, який за виразністю подібний до дії вітаміну Е в дозі 250,0 мг/кг, в/очер та зростає при одночасному застосуванні МІГУ-4 із препаратом інсуліну, а також вітаміном Е. Зазначимо, що антиоксидантні впливи органічних сполук германію пов'язані зі зростанням вмісту  $\alpha$ -токоферолу в плазмі крові мишей [4]. Автори встановили, що подібний ефект є результатом змін активності 1220 генів у 1,5 раза, зокрема спостерігали активацію в 1,62 раза генів, що регулюють метаболізм  $\alpha$ -токоферолу [4]. Зауважимо, що для дії інсуліну також характерні помірні ефекти корекції оксидантного стресу, які відбуваються на фоні збільшення вмісту вітаміну Е [16]. Такі ефекти можуть свідчити про сумарний характер коригувальних впливів МІГУ-4 у разі його поєднаного застосування з вітаміном Е і препаратом інсуліну.

Порівняння виразності ефектів МІГУ-4 із вітаміном Е показало: щодо вмісту МДА в тканині мозку їхні впливи зівставні в разі в/очер застосування в дозах 25,0 мг/кг і 250,0 мг/кг відповідно. Втім, щодо активності ГПО в тканині мозку вплив вітаміну Е в дозі 25,0 мг/кг, в/очер був ефективним, що свідчить про подібну за виразністю активність із застосуванням МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг.

Зазначимо, що прооксидантну дію СТЗ спостерігали на рівні структур головного мозку [9,10]. Такі дані свідчать про системність процесів, що виникають за умов моделювання цукрового діабету (введенням СТЗ), й обов'язково спричиняють істотні зміни на рівні центральних нервових структур, а також нейродегенеративні порушення сітківки ока [7]. Припустили, що підвищення ефективності МІГУ-4 при його поєднаному застосуванні з інсуліном певною мірою можна пояснити центральними ефектами інсуліну, що зумовлює посилення ГАМК-ергічної ланки гальмівних механізмів мозку [17], компрометація яких притаманна впливу СТЗ [18].

Результат, що одержали, показали суттєві порушення функції печінки при діабеті, який викликаний введенням СТЗ. Ці порушення виявляли на рівні вільнорадикального ураження структур мітохондрій,

а також за зростанням активності амінотрансфераз, причому більше АЛТ, ніж АСТ, що є характерним для експериментальних моделей цукрового діабету [19]. Важлива ланка патогенезу СТЗ-індукованого цукрового діабету – посилення ПОЛ у тканині печінки, що спричиняє зниження функції гепатоцитів [20]. Встановлені в нашому дослідженні порушення функціонального стану мітохондрій дають підстави вважати їх можливими причинними мішенями впливу МІГУ-4, оскільки органічні сполуки германію характеризуються антиоксидантною дією та покращують функцію мітохондрій [21].

Отже, результати дослідження свідчать про перспективність наступного вивчення фармакологічної дії МІГУ-4 як сполуки, що має широкий спектр позитивних фармакологічних впливів і запобігає порушенню функції периферичних органів і центральних систем регуляції при цукровому діабеті.

## Висновки

1. Розвиток експериментального цукрового діабету, що викликаний СТЗ, супроводжується посиленням перекисного окиснення ліпідів у тканині головного мозку, а в мембранах мітохондрій печінки – змінами активності амінотрансфераз.
2. У тканині головного мозку щурів із СТЗ-індукованим діабетом спостерігали збільшення вмісту малонового діальдегіду та посилення активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази.
3. У тканині печінки щурів виявили збільшення вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, гідропероксидів ліпідів, зменшення активності супероксиддисмутази, каталази, вмісту відновленого глутатіону, а також зниження активності аспратат- та аланінамінотрансфераз.
4. Курсове застосування германійвмісної сполуки МІГУ-4 у дозі ЕД<sub>50</sub> (25,0 мг/кг, в/очер) запобігає надмірному зростанню перекисного окиснення ліпідів у тканині мозку та мітохондріях печінки, відновлює активність амінотрансфераз.
5. Коригувальний вплив МІГУ-4 щодо діабет-викликаного оксидативного стресу й антирадикального захисту тканини мозку і печінки посилюється в разі поєднаного застосування з інсуліном.
6. Коригувальні впливи МІГУ-4 щодо змін ПОЛ у тканині мозку та їх посилення інсуліном є перспективними для запобігання діабетичній ретинопатії та нейродегенеративним змінам структур мозку.
7. Курсове застосування МІГУ-4 спричиняє помірну гіпоглікемічну дію, що посилюється застосуванням інсуліну та вітаміну Е. Виразність коригувального впливу МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) щодо вмісту МДА в тканині мозку відповідає такій вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 31.07.2023

Схвалено до друку / Accepted: 18.08.2023

**Відомості про авторів:**

Кресюн В. Й., д-р мед. наук, професор каф. фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, академік Національної академії медичних наук України.

ORCID ID: 0000-0002-6660-8858

Аль-Надаві Джавад Н., аспірант каф. фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0976-5897

**Information about the authors:**

Kresyun V. Y., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odesa National Medical University, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Al-Nadawi Javad N., MD, Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odesa National Medical University, Ukraine.

**References**

- Fedoruk, R. S., Kovalchuk, I. I., Mezentseva, L. M., Tesarivska, U. I., Pylpypets, A. Z., & Kaplunenko, V. H. (2022). Spoluky hermaniiu ta yikhnia rol v orhanizmi tvaryn [Germanium compounds and their role in the animal body]. *Biologiya tvaryn*, 24(1), 50-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/anibiol24.01.050>
- Azumi, J., Shimada, Y., Takeda, T., Aso, H., & Nakamura, T. (2022). The Organogermanium Compound 3-(Trihydroxygermyl) Propanoic Acid (THGP) Suppresses Inflammasome Activation Via Complexation with ATP. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13364. <https://doi.org/10.3390/ijms232113364>
- Mertens, R. T., Parkin, S., & Awuah, S. G. (2020). Exploring six-coordinate germanium(IV)-diketonate complexes as anticancer agents. *Inorganica chimica acta*, 503(1), 119375. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119375>
- Nakamura, T., Takeda, T., & Tokuji, Y. (2014). The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates  $\alpha$ -Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice. *International journal for vitamin and nutrition research*, 84(3-4), 183-195. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000205>
- Grushka, N. G., Pavlovych, S. I., Kondratska, O. A., Pilkevich, N. O., & Yanchii, R. I. (2019). Protektyvna diia tsytratu hermaniiu na funktsionalnyi stan imunokompetentnykh klityn ta aktyvnist neitrofiliv pry zapalenni, indukovanomu lipopolisakharydom [The protective effect of germanium citrate on functional state of immune cells and neutrophil activity under the condition of lipopolysaccharide induced inflammation]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(6), 43-50. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.043>
- Kresyun, N. V., & Son, G. O. (2017). Stan perekysnoho okysnennia lipidiv i antyradikalnoho zakhystu pry eksperymentalnomu tsukrovomu diabetei ta yoho medykamentoznii korektsii [The state of lipids peroxidation and antiradical protection in experimental diabetes and its pharmacological correction]. *Dosiakhennia biologii ta medytsyny*, (1), 4-9. [in Ukrainian].
- Yang, H., Fan, S., Song, D., Wang, Z., Ma, S., Li, S., Li, X., Xu, M., Xu, M., & Wang, X. (2013). Long-term streptozotocin-induced diabetes in rats leads to severe damage of brain blood vessels and neurons via enhanced oxidative stress. *Molecular Medicine Reports*, 7(2), 431-440. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1227>
- Kresyun, N. V., Godlevsky L. S., & Son G. O. (2017). Stan membran mitokhondrii pechinky shchuriv pry tsukrovomu diabetei ta medykamentoznii korektsii [The state of mitochondria membrane of rat hepatocytes in experimental diabetes and pharmacological treatment]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (1), 5-12. [in Ukrainian].
- Omer, A. B., Dalhat, M. H., Khan, M. K., Afzal, O., Altamimi, A. S. A., Alzarea, S. I., Almalki, W. H., & Kazmi, I. (2022). Butin Mitigates Memory Impairment in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammatory Responses. *Metabolites*, 12(11), 1050. <https://doi.org/10.3390/metabo12111050>
- Al-Nadawi, N., & Kresyun, V. Y. (2023). Neurodegenerativnyi zminy sitkivky shchuriv z khronichnoiu formoiu epileptychnoho syndromu za umovy zastosuvannya niatsyn-oksietylidendyfosfonatohermanatu (MIHU-4) [Neurodegenerative changes in the retina of rats with a chronic form of epileptic syndrome under the condition of using niacin-oxyethylidenediphosphonategermanate (MIGU-4)]. *Oftalmologicheskii zhurnal*, (2), 26-30. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202322630>
- Janero, D. R., & Burghardt, B. (1989). Thiobarbituric acid-reactive malondialdehyde formation during superoxide-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation: influence of peroxidation conditions. *Lipids*, 24(2), 125-131. <https://doi.org/10.1007/BF02535249>
- Lapovets, L. E. (Ed.). (2021). *Klinichna laboratorna diahnozyka* [Clinical laboratory diagnostics (2nd ed)]. Kyiv: Medicine. [in Ukrainian].
- Kucherenko, M. E., Babenyuk, Y. D., & Voitsitskyi, V. M. (2001). *Suchasni metody biokhimichnykh doslidzhen* [Modern methods of biochemical research]. Kyiv: Phytosocial Center. [in Ukrainian].
- Weydert, C. J., & Cullen, J. J. (2010). Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nature protocols*, 5(1), 51-66. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.197>
- Evelson, P., Susemihl, C., Villarreal, I., Llesuy, S., Rodríguez, R., Peredo, H., Lemberg, A., Perazzo, J., & Filinger, E. (2005). Hepatic morphological changes and oxidative stress in chronic streptozotocin-diabetic rats. *Annals of hepatology*, 4(2), 115-120.
- Almulathanon, A. A. Y., Mohammad, J. A., & Allwash, T. A. (2021). Evaluation the effects of insulin on oxidant/antioxidant status in type 1 diabetic patients. *Pharmacia*, 68(3), 699-704. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e70495>
- Trujque-Ramos, S., Castillo-Rolón, D., Galarraga, E., Tapia, D., Arenas-López, G., Mihailescu, S., & Hernández-López, S. (2018). Insulin Regulates GABA<sub>A</sub> Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Frontiers in neuroscience*, 12, 345. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00345>
- Korol, S. V., Tafreshiha, A., Bhandage, A. K., Birnir, B., & Jin, Z. (2018). Insulin enhances GABA<sub>A</sub> receptor-mediated inhibitory currents in rat central amygdala neurons. *Neuroscience letters*, 671, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.022>
- Bayramoglu, G., Senturk, H., Bayramoglu, A., Uyanoglu, M., Colak, S., Ozmen, A., & Kolankaya, D. (2014). Carvacrol partially reverses symptoms of diabetes in STZ-induced diabetic rats. *Cytotechnology*, 66(2), 251-257. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9563-5>
- Yazdi, H. B., Hojati, V., Shiravi, A., Hosseinian, S., Vaezi, G., & Hadjzadeh, M. A. (2019). Liver Dysfunction and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Protective Role of *Artemisia Turanica*. *Journal of pharmacopuncture*, 22(2), 109-114. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.014>
- Wada, T., Hanyu, T., Nozaki, K., Kataoka, K., Kawatani, T., Asahi, T., & Sawamura, N. (2018). Antioxidant Activity of Ge-132, a Synthetic Organic Germanium, on Cultured Mammalian Cells. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 41(5), 749-753. <https://doi.org/10.1248/bpb.17-00949>