

УДК 615.322:612.085.1

<https://doi.org/10.24959/ubphj.21.297>

О. А. КРАСИЛЬНИКОВА, Г. Б. КРАВЧЕНКО, О. В. ШОВКОВА

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Вивчення антиоксидантної активності поліфенольних екстрактів з листя журавлини на моделі резистентності до інсуліну

Актуальність. В Україні кількість хворих на ЦД стрімко зростає. Захворювання посідає 4-те місце у структурі патологій ендокринної системи, є однією з основних причин інвалідизації і втрати працездатності серед населення та перебуває на другому місці за кількістю летальних випадків. Поліфенольні екстракти з листя представників родини Вересові (зокрема чорниці, брусниці та мучниці) у попередніх дослідженнях продемонстрували наявність антиоксидантних, гіполікемічних та ліпотропних властивостей. Проте фармакологічну активність екстрактів з листя журавлини великоплідної достатньо не вивчено.

Мета дослідження. Вивчення впливу поліфенольних екстрактів з листя журавлини на процеси ПОЛ та стан антиоксидантного захисту в печінці й сироватці крові щурів з експериментальною резистентністю до інсуліну.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 180 ± 15 г, що утримувалися у віварії НФаУ. Резистентність до інсуліну індукували утриманням тварин на раціоні з високим вмістом фруктози протягом 6 тижнів згідно з рекомендаціями. Екстракти вводили внутрішньошлунково в дозі 200 мкг/100 г маси тіла з 4 тижня експерименту протягом 14 діб. Активність ПОЛ оцінювали за рівнем ТБК-реактантів, дієнових кон'югатів та спряжених триєнів у печінці й сироватці крові. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за рівнем відновленого глутатіону, активністю каталази та супероксиддисмутази. Показники визначали спектрофотометричними методами.

Результати та їх обговорення. Розвиток експериментальної резистентності супроводжувався підвищенням активності ПОЛ у печінці й сироватці крові щурів. У сироватці крові тварин з ІР вміст первинних продуктів ПОЛ підвищувався в 1,75 раза, а вміст триєнових кон'югатів – у 1,7 раза, відповідно, вміст ТБК-реактантів – в 1,61 раза. Введення поліфенольного концентрату з листя журавлини супроводжувалося різким зниженням продуктів перекисного окиснення ліпідів як у сироватці крові, так і в печінці, практично до висхідного рівня. Спостерігалася нормалізація активності ферментів першої лінії антиоксидантного захисту порівняно з тваринами з резистентністю до інсуліну, що зумовлено присутністю у складі екстракту рослинних флавоноїдів.

Висновки. Отже, отримані дані свідчать, що поліфенольний екстракт з листя журавлини проявляє антиоксидантні властивості в печінці та сироватці крові щурів з експериментальною резистентністю до інсуліну. Поліфенольний екстракт також відновлював антиоксидантний захист клітин та організму в цілому. Отримані дані свідчать про необхідність подальших досліджень з метою створення нового фітопрепарату для використання в комплексній терапії станів інсулінорезистентності та цукрового діабету.

Ключові слова: інсулінорезистентність; журавлина; глутатіон; ТБК-реактанти; каталаза; супероксиддисмутаза

O. Krasilnikova, G. Kravchenko, O. Shovkova

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the antioxidant activity of polyphenol extracts from cranberry leaves on the model of insulin resistance

Topicality. In Ukraine, the number of patients with diabetes is growing rapidly, it ranks the 4th in the structure of diseases of the endocrine system, and it is one of the main causes of incapacitation and disability among the population and takes the second place by the number of deaths. Polyphenolic extracts from leaves of the heather (*Ericaceae*) family, in particular blueberries, cranberries and bearberry, in the previous studies demonstrated the presence of antioxidant, hypoglycemic and lipotropic properties. However, the pharmacological activity of extracts from cranberry leaves has not been sufficiently studied.

Aim. To study the effect of polyphenolic extracts from cranberry leaves on the processes of LPO and the state of the antioxidant defense in the liver and serum in rats with the experimental insulin resistance.

Materials and methods. The study was performed on white outbred male rats weighing 180 ± 15 g, kept in the vivarium of the NUPh. Insulin resistance was induced by keeping animals on a high fructose diet for 6 weeks according to the recommendations. The extracts were administered intragastrically in the dose of 200 μ g/100 g of the body weight from the fourth week of the experiment for 14 days. The POL activity was assessed by the level of TBA reactants, diene conjugates and conjugated trienes in the liver and serum. The state of the antioxidant defense was assessed by the level of reduced glutathione, as well as the activity of catalase and superoxide dismutase. Indicators were determined by the spectrophotometric method.

Results and discussion. The development of the experimental resistance was accompanied by an increase in LPS activity in the liver and serum of rats. In the serum of animals with IR the content of primary products of LPO increased in 1.75 times, the content of triene conjugates in 1.7 times, respectively, while the content of TBA reactants in 1.61 times. The introduction of the polyphenolic concentrate from cranberry leaves was accompanied by a sharp decrease in the products of lipid peroxidation both in the eserum and liver to almost ascending levels. There was normalization of the activity of enzymes of the first line of the antioxidant defense compared to animals with insulin resistance due to the presence of plant flavonoids in the extract.

Conclusions. Thus, the data obtained indicate that the polyphenolic extract from cranberry leaves exhibits antioxidant properties in the liver and serum of rats with the experimental insulin resistance. The polyphenolic extract also restored the antioxidant defense of cells and the body as a whole. The data obtained indicate the need for further research to create a new herbal medicine for use in the treatment of insulin resistance and diabetes.

Key words: *insulin resistance; cranberry; glutathione; TBARS; catalase; superoxide dismutase*

О. А. Красильникова, А. Б. Кравченко, О. В. Шовковая

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Изучение антиоксидантной активности полифенольных экстрактов из листьев клюквы на модели резистентности к инсулину

Актуальность. В Украине количество больных СД стремительно растет, он занимает 4-е место в структуре болезней эндокринной системы, является одной из основных причин инвалидизации и потери трудоспособности среди населения и занимает второе место по количеству летальных исходов. Полифенольные экстракты из листьев представителей семейства вересковых (в частности черники, брусники и толокнянки) в предыдущих исследованиях продемонстрировали наличие антиоксидантных, гипогликемических и липотропных свойств. Однако фармакологическая активность экстрактов из листьев клюквы крупноплодной достаточно не изучена.

Цель исследования. Изучение влияния полифенольных экстрактов из листьев клюквы на процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты в печени и сыворотке крови крыс с экспериментальной резистентностью к инсулину.

Материалы и методы. Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 180 ± 15 г, содержащихся в виварии НФаУ. Резистентность к инсулину индуцировали предоставлением животным рациона с высоким содержанием фруктозы в течение 6 недель, согласно рекомендациям. Экстракты вводили внутривенно в дозе 200 мкг/100 г массы тела с 4 недели эксперимента в течение 14 суток. Активность ПОЛ оценивали по уровню ТБК-реактантов, диеновых конъюгатов и сопряженных триенов в печени и сыворотке крови. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по уровню восстановленного глутатиона, активности каталазы и супероксиддисмутазы. Показатели определяли спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Развитие экспериментальной резистентности сопровождалось повышением активности ПОЛ в печени и сыворотке крови крыс. В сыворотке крови животных с IP содержание первичных продуктов ПОЛ повышалось в 1,75 раза, а содержание триеновых конъюгатов – в 1,7 раза, соответственно, содержание ТБК-реактантов – в 1,61 раза. Введение полифенольного концентрата из листьев клюквы сопровождалось резким снижением продуктов перекисного окисления липидов как в сыворотке крови, так и в печени, практически к восходящему уровню. Наблюдалась нормализация активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты по сравнению с животными с резистентностью к инсулину, что обусловлено присутствием в составе экстракта растительных флавоноидов.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что полифенольный экстракт из листьев клюквы проявляет антиоксидантные свойства в печени и сыворотке крови крыс с экспериментальной резистентностью к инсулину. Полифенольный экстракт также восстанавливал антиоксидантную защиту клеток и организма в целом. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с целью создания нового фитопрепарата для использования в комплексной терапии состояний инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Ключевые слова: *инсулинорезистентность; клюква; глутатион; ТБК-реактанты; каталаза; супероксиддисмутаза*

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне ендокринне захворювання, що характеризується абсолютною або відносною недостатністю інсуліну, порушенням вуглеводного, ліпідного та білкового обміну. В Україні кількість хворих на ЦД стрімко зростає – захворювання посідає 4-те місце у структурі хвороб ендокринної системи, є однією з основних причин інвалідизації і втрати працездатності серед населення та перебуває на другому місці за кількістю летальних випадків [1].

Більше 90 % хворих на ЦД – це пацієнти, які хворіють на ЦД 2 типу. Постійне поширення ЦД пов'язано з малорухомим способом життя, зміною якості та складу їжі, яка містить підвищену кількість калорій, прості вуглеводи та трансжири [2].

Ключовою ланкою у патогенезі ЦД 2-го типу є розвиток резистентності до інсуліну (IP), яка характеризується зниженням чутливості клітин до дії інсуліну, що призводить до розвитку хронічної гіперглікемії і, як наслідок, дисліпідемічного стану. Розвиток цих

станів формує умови для утворення АФК, посилення ПОЛ та розвитку оксидативного стресу [3].

Терапія ЦД 2 типу базується на використанні негормональних цукрознижувальних препаратів. Однак згідно з рекомендаціями «Стратегія ВООЗ в галузі народної медицини на 2014-2023 рр.» є доцільним поєднання сучасних стратегій лікування з лікарськими засобами рослинного походження на засадах доказової медицини [4]. Тому пошук нових рослин та отримання субстанцій з можливим їх наступним використанням у терапії ЦД є важливою та актуальною проблемою.

Журавлина великоплідна (*Vaccinium macrocarpon*) – представник родини вересових. Біологічну активність екстрактів з плодів журавлини добре вивчено, однак фармакологічну активність сполук, що містяться у листі журавлини, ще достатньо не вивчено. На кафедрі фармакогнозії НФаУ було отримано густі екстракти з листя журавлини звичайної. Поліфенольні екстракти з листя інших представників родини вересових

(зокрема чорниці, брусниці та мучниці) у попередніх дослідженнях продемонстрували наявність антиоксидантних, гіпоглікемічних та ліпотропних властивостей.

Мета. Вивчення впливу поліфенольних екстрактів з плодів журавлини на процеси ПОЛ та стан антиоксидантного захисту в печінці та сироватці крові щурів з експериментальною резистентністю до інсуліну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях із масою тіла 180 ± 15 г. Тваринам забезпечували вільний доступ до їжі та води й перебування в стандартних умовах віварію Національного фармацевтичного університету (12-годинна зміна світла і темряви). Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених на I Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001). Тварин було рандомно об'єднано в 4 групи по 7 особин: 1 група – інтактні тварини; 2 група – тварини з експериментальною ІР (контрольна патологія); 3 група – тварини з ІР, яким вводили (ПФЕ); 4 група – контрольна група тварин, яким вводили ПФЕ.

ІР індукували утриманням тварин на раціоні з високим вмістом фруктози протягом 6 тижнів згідно з рекомендаціями [5]. ПФЕ вводили внутрішньошлунково в дозі 200 мкг/100 г маси тіла з 4 тижня експерименту протягом 14 діб [5].

По закінченні експерименту тварин декапітували, кров збирали для отримання сироватки. Печінку перфузували холодним фізіологічним розчином та гомогенізували в 0,05 М Трис-НСІ буфері (рН 7,4).

Вміст первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) та спряжених триєнів – триєнових кон'югантів вимірювали за рекомендаціями [8]. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за інтенсивністю утворення ТВК-реактантів, що їх вимірювали з 0,8 % розчином тіобарбітурової кислоти [6].

Активність супероксидисмутази (СОД) вимірювали спектрофотометричним методом, заснованим на визначенні ступеня гальмування реакції окислення кверцетину за участі СОД [7]. Активність каталази (Кат) визначали спектрофотометрично, активність оцінювали за зменшенням субстрату (швидкості руйнування H_2O_2) за одиницю часу (секунду) на мг білка [7]. Вміст відновленого глутатіону (GSH) визначали з реактивом Еллмана [8]. Вміст білка у пробах визначали за методом Лоурі у модифікації Міллера [9, 10].

Статистичну обробку результатів виконано в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Обчислювали середнє арифметичне варіаційного ряду (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m) та достовірність відмінностей (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток експериментальної резистентності до інсуліну супроводжується підвищенням базального утворення активних форм кисню [3], що, безумовно, відображається на процесах ПОЛ. Так, нашими дослідженнями було виявлено, що в сироватці крові тварин з ІР вміст первинних продуктів ПОЛ – ДК підвищувався в 1,75 раза, а вміст триєнових кон'югатів у 1,7 раза, відповідно (табл. 1). Вміст ТВК-реактантів за цих умов підвищувався в 1,61 раза. Істотне посилення активності ПОЛ спостерігалось також і в тканині печінки (табл. 2). У тканині печінки також спостерігалось підвищення вмісту ТВК-реактантів у 2,16 раза, дієнових та триєнових кон'югантів у 2,25 та 1,79 раза, відповідно. Посилення процесів ПОЛ, без сумніву, стало причиною виснаження антиоксидантного захисту, про що свідчить зниження вмісту головного ендogenous антиоксиданту, GSH, у тканині печінки – головному органі, де синтезується GSH, що призводить до паралельного його зниження в сироватці крові (табл. 1). Зниження активності ферментів першої лінії антиоксидантного захисту, каталази та СОД може розвиватися

Таблиця 1

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЖУРАВЛИНИ НА ПРОЦЕСИ ПОЛ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ІР (M ± m, n = 6)

Показники	Групи тварин			
	Інтакт	ІР	ІР + ПФЕ	ПФЕ
Інтенсивність ПОЛ				
ТВК-реактанти, мкмоль/мг білка	2,75 ± 0,013	4,43 ± 0,05*	2,89 ± 0,04**	2,43 ± 0,015
Дієнові кон'югати, ум. од.·г ⁻¹	0,725 ± 0,013	1,271 ± 0,05*	0,841 ± 0,04**	0,734 ± 0,015
Триєнові кон'югати, ум. од.·г ⁻¹	0,780 ± 0,014	1,33 ± 0,09*	0,805 ± 0,07**	0,785 ± 0,026
Стан антиоксидантного захисту				
GSH, мкмоль/л	0,391 ± 0,022	0,117 ± 0,043	0,334 ± 0,021	0,385 ± 0,027
СОД, ум. од./мг білка	0,246 ± 0,038	0,195 ± 0,037	0,225 ± 0,014	0,246 ± 0,038
Каталаза, мкмоль/хв на 1 мг білка	2,15 ± 0,15	1,27 ± 0,16	2,01 ± 0,09	2,24 ± 0,23

Примітки. * – вірогідно щодо інтактного контролю; p < 0,05; ** – вірогідно щодо контрольної патології (група ІР), p < 0,05.

Таблиця 2

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЖУРАВЛИНИ НА ПРОЦЕСИ ПОЛ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ІР (M ± m, n = 6)

Показники	Групи тварин			
	Інтакт	ІР	ІР+ПФЕ	ПФЕ
Інтенсивність ПОЛ				
ТБК-реактанти, мкмоль/мг білка	4,81 ± 0,54	10,37 ± 0,93*	6,02 ± 0,47**	4,65 ± 0,65
Дієнові кон'югати, ум. од.·г ⁻¹	1,52 ± 0,34	3,46 ± 0,39*	1,97 ± 0,93**	1,62 ± 0,6
Триєнові кон'югати, ум. од.·г ⁻¹	0,770 ± 0,014	1,38 ± 0,09*	0,805 ± 0,07**	0,785 ± 0,026
Стан антиоксидантного захисту				
GSH, мкмоль/мг білка	2,47 ± 0,41	1,53 ± 0,38*	2,31 ± 0,19**	2,93 ± 0,23
СОД, ум. од./мг білка	1,59 ± 0,21	0,87 ± 0,17*	1,14 ± 0,26**	1,45 ± 0,19
Каталаза, мкмоль/хв на 1 мг білка	3,21 ± 0,27	1,95 ± 0,21*	2,87 ± 0,32**	3,48 ± 0,43

Примітки. * – вірогідно щодо інтактного контролю; p < 0,05; ** – вірогідно щодо контрольної патології (група ІР), p < 0,05.

внаслідок декількох причин, зокрема активність СОД може інгібуватися під дією глутатіонпероксидази, активність якої зростає за умов діабету [11].

Введення поліфенольного концентрату з листя журавлини супроводжувалося різким зниженням продуктів перекисного окиснення ліпідів як у сироватці крові, так і в печінці. Відомо, що рослинні поліфенольні сполуки демонструють значний антиоксидантний ефект, зокрема кверцетин, який присутній у екстракті. Введення екстракту також значно підвищував вміст GSH у тканині печінки, що також може бути наслідком дії кверцетину [12, 13].

Механізм цього підвищення може бути пов'язаний з пригніченням процесів ПОЛ у тканині печінки (табл. 2) або опосередкований активацією глутатіон редуктази за цих умов [14]. Нормалізацію активності ферментів першої лінії антиоксидантного захисту, найімовірніше теж зумовлено присутністю у скла-

ді екстракту флавоноїдів, який чинить відповідний вплив на активність ферментів у печінці і, як наслідок, у сироватці крові [15].

ВИСНОВКИ

Отже, отримані дані свідчать, що поліфенольний екстракт з листя журавлини проявляє антиоксидантні властивості, що виражається в гальмуванні процесів ПОЛ у печінці та сироватці крові щурів з експериментальною резистентністю до інсуліну. Поліфенольний екстракт теж відновлював запаси ендogenous GSH, а також підвищував активність ферментів першої лінії антиоксидантного захисту клітин. Отримані дані свідчать про необхідність подальших досліджень з метою створення нового фітопрепарату для використання в комплексній терапії станів інсулінорезистентності та цукрового діабету.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Цимбалюк В. І., Тронько М. Д., Попова В. В. Цукровий діабет і COVID-19: актуальні питання патогенезу, клініки та терапії. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. Т. 54. С. 8–21. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.8-21>.
2. Галушко Н. А. Еволюція системи харчування населення незалежної України. *Український журнал сучасних проблем токсикології*. 2018. № 2-3. С. 82–83. DOI: <https://doi.org/10.33273/2663-4570-2018-82-83-2-3-107-117>.
3. Безалкалоїдна фракція екстракту козлятника лікарського (*Galega officinalis* L.) попереджає оксидативний стрес в умовах експериментального цукрового діабету / М. І. Лупак та ін. *Український біохімічний журнал*. 2015. Т. 87, № 4. С. 78–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.04.078>.
4. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Geneva : WHO Press; 2013. 76 p. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/9789241506090_eng.pdf?sequence=1.
5. Загайко А. Л., Брюханова Т. О., Шкапо А. І. Модифікація методу моделювання експериментальної інсулінорезистентності у щурів : інформаційний лист. Київ, 2015. № 86. 7 с.
6. Биохимия мембран: метод. пособие к лаб. занятиям для студ. биолог. ф-та спец. 1 -31 01 01 Биология /авт.-сост. Н. М. Орел. Минск : БГУ, 2010. 28 с.
7. Критерии и методы контроля метаболизма в организме животных и птиц / И. А. Ионов и др. Харьков : Ин-т животноводства НААН, 2011. 376 с.
8. Методи ветеринарної клінічної лабораторної діагностики: справочник / под ред. проф. І. П. Кондрахіна. Москва : Колос, 2004. 520 с.
9. Гріднев О. Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 5 (25). С. 80–83.
10. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. Минск : Беларусь, 2000. Т. 1. 495 с.
11. Alteration of hepatic glutathione peroxidase and superoxide dismutase expression in streptozotocin-induced diabetic mice by berberine / T. Lao-ong et al. *Pharmaceutical Biology*. 2012. Vol. 50, Iss. 8. P. 1007–1012. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.655377>.
12. Glutathione defense mechanism in liver injury: Insights from animal models / Y. Chen et al. *Food and Chemical Toxicology*. 2013. Vol. 60. P. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.008>.
13. Protective Effect of Quercetin Against Oxidative Stress-induced Toxicity Associated With Doxorubicin and Cyclophosphamide in Rat Kidney and Liver Tissue / S. Kocahan et al. *Iran Journal of Kidney Disease*. 2017. Vol. 11, Iss. 2. P. 124–131. URL: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/viewFile/2860/908>.

14. Glutathione homeostasis is significantly altered by quercetin via the Keap1/Nrf2 and MAPK signaling pathways in rats / W. Gao et al. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018. Vol. 62, Iss. 1. P. 56–62. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcfn.17-40>.
15. Ighodaro O. M., Akinloye O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. 2018. Vol. 54, Iss. 4. P. 287–293. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>.

REFERENCES

1. Tsimbaliuk, V. I., Tronko, M. D., Popova, V. V. (2020). *Reproductive endocrinology*, 54 (3), 8–21. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.8-21>.
2. Halushko, N. A. (2018). *Ukrainian Journal of Modern Problems of Toxicology*. 2-3, 82–83. doi: <https://doi.org/10.33273/2663-4570-2018-82-83-2-3-107-117>.
3. Lupak, M. I., Khokhl, M. R., Hachkova, H. Ya., Kaniuka, O. P., Klimyshyn, N. I., Chaika, Ya. P., Skibitska, M. I., Sibirna, N. O. (2015). *Ukrainian Biochemical Journal*, 87, 78–81. doi: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.04.078>.
4. World Health Organization (WHO). (2013). *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*. Geneva, Switzerland: WHO Press, 76.
5. Zahaiko, A. L., Briukhanova, T. O., Shkapo, A. I. (2015). *Modyfikatsiia metodu modeliuвання eksperymentalnoi insulinorezystentnosti u shchuriv. Informatsiyni lyst. (№ 86)*. Kyiv, 7.
6. Orel, N. M. (2010). *Biokhimiia membran: metod. posobie k lab. zaniatiam dlia stud. biolog. f-ta*. Minsk: BGU, 28.
7. Ionov, I. A. et al. (2011). *Kriterii i metody kontroliia metabolizma v organizme zhivotnykh i ptic*. Kharkov: In-t zhivotnovodstva NAAN, 376.
8. Kondrakhin, I. P. (Ed.). (2004). *Metody veterinarnoi klinicheskoi laboratornoi diagnostiki*. Moscow: Kolos, 520.
9. Hridnev, O. Ye. (2005). *Suchasna haastroenterolohiia*, 5, 80–83.
10. Kamyshnikov, V. S. (2000). *Spravochnik po kliniko-biokhimiicheskoi laboratornoi diagnostike. (Vols. 1-2. Vol. 1)*. Minsk: Belarus, 495.
11. Lao-ong, T. Chatuphonprasert, W., Nemoto, N., Jarukamjorn, K. (2012). Alteration of hepatic glutathione peroxidase and superoxide dismutase expression in streptozotocin-induced diabetic mice by berberine. *Pharmaceutical Biology*, 8, 1007–1012. doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.655377>.
12. Chen, Y., Dong, H., Thompson, D. C., Shertzer, H. G., Nebert, D. W., Vasiliou, V. (2013). Glutathione defense mechanism in liver injury: Insights from animal models. *Food Chemical Toxicology*, 60, 38–44. doi: [10.1016/j.fct.2013.07.008](https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.008).
13. Kocahan, S., Dogan, Z., Erdemli, E., Taskin, E. (2017). Protective Effect of Quercetin Against Oxidative Stress-induced Toxicity Associated With Doxorubicin and Cyclophosphamide in Rat Kidney and Liver Tissue. *Iran Journal of Kidney Disease*, 11, 124–131. Available at: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/viewFile/2860/908>.
14. Gao, W., Pu, L., Chen, M., Wei, J., Xin, Z., Wang, Y., Yao, Z., Shi, T., Guo C. (2018). Glutathione homeostasis is significantly altered by quercetin via the Keap1/Nrf2 and MAPK signaling pathways in rats. *Journal of Clinical and Biochem Nutrition.*, 62, 56–62. doi: [10.3164/jcfn.17-40](https://doi.org/10.3164/jcfn.17-40).
15. Ighodaro, O. M., Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54, 287–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>.

Відомості про авторів:

Красильнікова О. А., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: krasilnikovaoksana16@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6721>
Кравченко Г. Б., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: annabk2014@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>
Шовкова О. В. кандидатка фарм. наук, асистентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kсениашовкова@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1165>

Information about authors:

Krasilnikova O., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor of the Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: krasilnikovaoksana16@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6721>
Kravchenko G., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor of the Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: annabk2014@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>
Shovkova O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kсениашовкова@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1165>

Сведения об авторах:

Красильникова О. А., кандидат биол. наук, доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: krasilnikovaoksana16@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6721>
Кравченко А. Б., кандидат биол. наук, доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: annabk2014@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>
Шовкова О. В. кандидат фарм. наук, ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: kсениашовкова@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9656-1165>

Надійшла до редакції 09.11.2020 р.