

УДК 616.212.5-089

Метаболічні та функціональні зміни сітківки щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом за умов застосування ніацин-оксиетилідендифосфонату германію (МІГУ-4)

В. Й. Кресюн, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; Н. Аль-Надаві, асистент

Одеський
національний
медичний університет
Одеса (Україна)

Актуальність. Визначення показників функціонального стану сітківки за умов моделювання експериментального діабету дозволяє розробляти нові підходи фармакологічної корекції порушення зору.

Мета. Вивчення динаміки метаболічних (перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту) та функціональних (електроретинографічних (ЕРГ)) змін сітківки щурів з експериментальним стрептозотоцин-індукованим діабетом, за умов застосування ніацин-оксиетилідендифосфонату германію (МІГУ-4) та препарату порівняння – діазепаму.
Матеріал та методи. У щурів викликали діабет введенням стрептозотоцину (65,0 мг/кг) та через чотири тижні здійснювали двотижневе введення препаратів МІГУ-4 та діазепам. Реєстрували ЕРГ, визначали рівень малонового діальдегіду (МДА), супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) в сітківці ока.

Результати. Вміст МДА в сітківці щурів із діабетом був вищим у 3,71 рази порівняно з групою контролю, активність СОД – вдвічі меншою, а активність каталази – на 31,5% нижчою ($p < 0,05$). Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) зменшувало вміст МДА на 63,2% у щурів із діабетом, збільшувало активність СОД на 41,9% та каталази на 27,6% ($p < 0,05$). На тлі застосування діазепаму (1,5 мг/кг), порівняно зі щурами з діабетом, вміст МДА був на 59,2% меншим, активність СОД та каталази більшими на 44,4% та 32,1% відповідно ($p < 0,05$). У щурів з діабетом спостерігалось зменшення амплітуди b-хвилі ЕРГ на 39,2%, латентний період a- та b-хвиль перевищували показники у групі контролю на 23,4% та на 14,0% відповідно, а швидкість зростання амплітуди a-хвилі була меншою на 38,8%, порівняно з контролем ($p < 0,05$). Введення МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер), порівняно зі щурами з діабетом, викликало збільшення амплітуди b-хвилі, швидкості зростання a-хвилі на 29,7% та на 33,9% відповідно ($p < 0,05$). Діазепам (1,5 мг/кг, в/очер) спричиняв подібне збільшення зазначених показників на 25,0% та 30,0% відповідно ($p < 0,05$).

Висновок. Стрептозотоцин-індукований діабет супроводжується порушеннями про-оксидантно-антиоксидантного балансу тканини сітківки з підвищенням вмісту МДА, зниженням активності СОД та КТ, а також зниженням амплітуди хвилі b та зростанням латентного періоду виникнення хвиль ЕРГ.

Курсове застосування ніацин-оксиетилідендифосфонату германію (МІГУ-4) у дозі 25,0 мг/кг, в/очер забезпечує зниження вмісту МДА, зростання активності СОД та КТ, підвищення амплітуди хвиль ЕРГ. Відміна курсового застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) супроводжується послабленням показників тривожності щурів з діабетом у тесті «відкрите поле», у той час як на тлі відміни діазепаму (1,5 мг/кг, в/очер) тривожність посилюється. Виразність коригувального впливу МІГУ-4 відповідає виразності нейропротективного впливу діазепаму в дозі 1,5 мг/кг, в/очер.

Ключові слова:

експеримент,
стрептозотоцин-індукований
діабет, ретинопатія, ніацин-
оксиетилідендифосфонату
германію (МІГУ-4), оксидант-
ний стрес, нейропротекція,
сітківка

Вступ. Утворення перекисних сполук з наступною альтерацією тканини сітківки, метаболічними, нейродегенеративними та функціональними порушеннями сітківки є характерним механізмом виникнення діабетичної ретинопатії [1, 2]. Відповідно, застосування препаратів, які мають антиоксидантний вплив, запобігають формуванню нейроімунного запалення забезпечують корекцію проявів діабетичної ретинопатії та попереджають прогресивний характер порушень [3, 4].

Останнім часом встановлено протизапальну активність германійвмісних органічних сполук [5, 6]. Також

препарати германію мають антиоксидантну дію за рахунок чого попереджають дегенеративні зміни у клітинах [7]. Для сполук германію з оксиетилідендифосфоновною кислотою встановлено низьку токсичність та їх високу біологічну активність. Подібні властивості германійвмісних препаратів забезпечують клінічну ефективність регуляції мінерального обміну, протипухлинного лікування, детоксикації, а також протизапальної

дії, в тому числі за умов виникнення патологічних процесів, в основі яких лежить нейроімунне запалення [5, 8]. Визначено, що ніацин-оксиетилдендифосфату германію (МІГУ-4) швидко надходить у системний кровотік, обмінюється з кров'ю, володіє високою біодоступністю, здійснює антиоксидантну, гепатопротекторну дію, а також знижує збудливість структур мозку [5-8].

Тому метою роботи було вивчення динаміки метаболічних (перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту) та функціональних (електроретинографічних (ЕРГ)) змін сітківки щурів із експериментальним стрептозоточин-індукованим діабетом, за умов застосування ніацин-оксиетилдендифосфату германію (МІГУ-4) та препарату порівняння – діазепаму.

Матеріал та методи

Експериментальні тварини

Дослідження проводили на 61 самцях щурів лінії Вістар віком 2 місяці, масою 180-220 г. Тварин утримували в стандартних умовах температури ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), вологості (60%) та 12-годинного циклу зміни освітлення з вільним доступом до води та їжі. Усі процедури проводились у відповідності до рекомендацій Керівництва з догляду та використання лабораторних тварин, прийнятого Національними інститутами здоров'я (Бетесда, США) та Гельсінкської декларації, а також відповідно до дозволу комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол за №3 від 14.03.2018).

Модель діабетичної ретинопатії та групи спостереження

Діабет моделювали застосуванням стрептозоточину (СТЗ) у дозі 65 мг/кг («SigmaAldrich») [9], який розчинювали в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5). Через один та два тижні у щурів визначали вміст глюкози у венозній крові, яку отримували з хвостової вени та, в подальших дослідженнях, спостерігали щурів, у яких рівень глюкози перевищував 300 мг/дЛ (16,7 ммоль/літр) [4, 9]. Визначення вмісту глюкози проводили о 9.00 за умови доступу тварин до їжі вночі. Протягом всього експерименту щурам вводили інсулін (0-2 од підшкірно (п/ш) 2-5 разів на тиждень) [1-4].

Через 60 дб з моменту застосування СТЗ експериментальних тварин розподілили на групи спостереження, яким застосовували МІГУ-4 – сполуку, яка була синтезована під керівництвом з.д.н.т.України, професора І. Й. Сейфулліні в Одеському національному медичному університеті ім. І. І. Мечникова. МІГУ-4 використовували у дозах 5,0 та 25,0 мг/кг, в/очер в 0,9 % фізіологічного розчину NaCl протягом 14 дб у щурів із сформованим діабетом. Зважаючи на встановлену виразну нейротропну активність МІГУ-4 [8], в якості препарату порівняння застосовували діазепам, який також демонструє високу протизапальну активність [10, 11]. Діазепам (Calmpose, Ranbaxy Diagnostics, Індія) застосовували у дозах 0,5 та 1,5 мг/кг, в/очер протягом 14 дб (рис.1). Група контролю – інтактні щури, а також група щурів з діабетом без лікування, отримували ін'єкції 0,9 % фізіологічного розчину NaCl. Та-

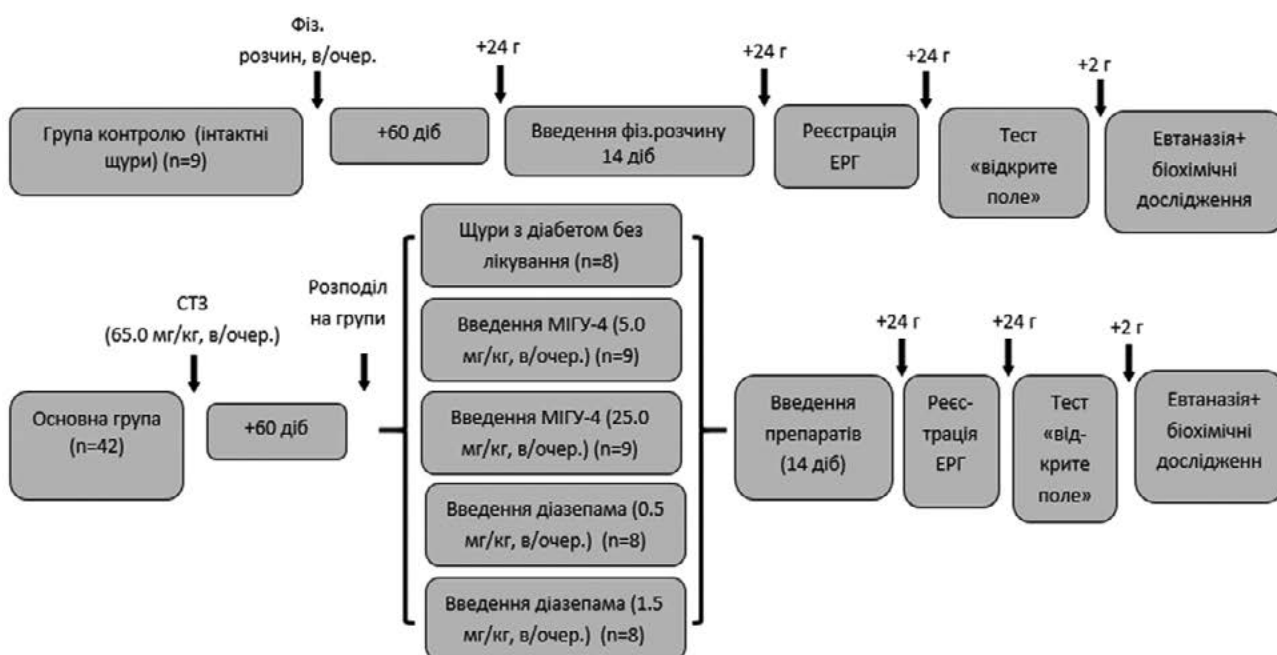


Рис.1. Дизайн експерименту.

ким чином, у дослідженні спостерігали наступні групи тварин (рис.1):

- група контролю – інтактні щури (9 тварин);
- щури з діабетом без лікування (8 тварин);
- щури з діабетом та введенням МІГУ-4 у дозі 5,0 мг/кг, в/очер (9 тварин);
- щури з діабетом та введенням МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг, в/очер (9 тварин);
- щури з діабетом та введенням діазепаму у дозі 0,5 мг/кг, в/очер (8 тварин);
- щури з діабетом та введенням діазепаму у дозі 1,5 мг/кг, в/очер (8 тварин).

Методи дослідження

Через 24 години з моменту останнього застосування МІГУ-4 та діазепаму у щурів реєстрували електроретинограму (ЕРГ) відповідно до раніше описаного методу [1]. Наступного дня здійснювали евтаназію та, у декапітованих тварин, видалені тканини заморожували та зберігали у рідкому азоті. Видалені тканини сітківки промивали фосфатним буферним розчином з метою видалення компонентів крові та гомогенізували в 0,1 М фосфатному буферному (рН 7,0) розчині з розрахунку 1:10 (вага/ об'єм). Гомогенізовані зразки відцентрифугували протягом 15 хв при 13000 об/хв та температурі +4о С. Визначали активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) та виражали в умовних одиницях на мг білка (Од/мг білка) [12]. Визначали також активність каталази (КТ) (КФ1.11.1.6) та виражали в Н₂О₂/хв/мг білка, наномолі [13]. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали спектрофотометрично після інкубації досліджуваного гомогенату при високій температурі у кислому середовищі з тіобарбітуратом натрію при довжині хвилі світла 532 нм [14]. Вміст МДА виражали у наномолях на міліграм протеїну. Вміст протеїну досліджували за методом Lowry [15].

Для дії бензодіазепінових препаратів, зокрема при їх тривалому застосуванні, характерним є виникнення синдрому відміни, який проявляється зростанням тривожності [10, 11]. З метою порівняння ефектів МІГУ-4 та діазепаму у дослідженні вивчали рухові порушення у тесті «відкритого поля», які є інформативними щодо

наявності подібних проявів [10]. Синдром відміни препаратів оцінювали за показниками дослідження у «відкритому полі», яке здійснювали через 24 години з моменту останнього курсового введення препаратів.

Результати досліджень обробляли статистично із використанням методу ANOVA й тесту Newman-Keuls за допомогою програми «PrimerBiostatistics», США, яка знаходиться у вільному доступі. Рівень достовірності статистичних відмінностей приймали при $p < 0,05$, а результати представляли у вигляді середньої величини та її статистичної похибки ($M \pm SEM$).

Результати дослідження

Вміст МДА у сітківці ока щурів із СТЗ-модельованим діабетом перевищував показник у групі контролю у 3,71 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). На тлі застосування МІГУ-4 у дозі 5,0 мг/кг рівень МДА залишався вищим від такого у групі контролю на 64,3 % ($p < 0,05$). При введенні МІГУ-4 у вищій дозі (25,0 мг/кг) вміст МДА зменшувався порівняно зі щурами з діабетом на 63,2 % ($p < 0,05$). На тлі застосування діазепаму (0,5 мг/кг) вміст МДА перевищував показник у групі контролю на 66,7 % ($p < 0,05$), у той час як введення діазепаму у дозі 1,5 мг/кг викликало зменшення рівня МДА на 59,2 % порівняно з показником у щурів з діабетом ($p < 0,05$).

Активність СОД, яка у щурів із діабетом була вдвічі меншою від групи контролю ($p < 0,05$), залишалась достовірно нижчою за умов застосування МІГУ-4 у дозі 5,0 мг/кг, а також діазепаму у дозі 0,5 мг/кг ($p < 0,05$). В той же час на тлі застосування МІГУ-4 та діазепаму у вищих дозах (25,0 та 1,5 мг/кг) досліджуваний показник перевищував такий у групі щурів з діабетом на 41,9 % та на 44,4 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1). Активність каталази у щурів з діабетом була на 31,5 % нижчою, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Досліджуваний показник на тлі застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг) та діазепаму (1,5 мг/кг) перевищував такий у щурів із діабетом на 27,6 % та на 32,1 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення у тканині сітківки ока щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом за умов застосування МІГУ-4 та діазепаму ($M \pm m$)

№ п/п	Досліджуваний показник	Контроль (n=9)	Діабет (n=8)	Діабет+ МІГУ-4 (5,0 мг/кг) (n=9)	Діабет+ МІГУ-4 (25,0 мг/кг) (n=9)	Діабет+ діазепам (0,5 мг/кг) (n=8)	Діабет+ діазепам (1,5 мг/кг) (n=8)
1	Малоновый діальдегід (нмоль/мг білка)	1,34±0,15	4,97±0,51#	3,75±0,64#	1,83±0,22*	4,02±0,55#	2,03±0,28*
2	Супероксиддисмутаза (Од/мг білка)	13,65±1,52	6,67±0,75#	8,13±0,90#	11,48±1,60*	7,52±0,69#	12,0±1,71*
3	Каталаза (Н ₂ О ₂ /хв/мг білка, нМ)	3,37±0,22	2,31±0,18#	2,50±0,21	3,19±0,30*	2,68±0,15	3,40±0,24*

Примітка: # – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю, * – $p < 0,05$ порівняно зі щурами з діабетом (тест ANOVA + критерій Newman Keuls).

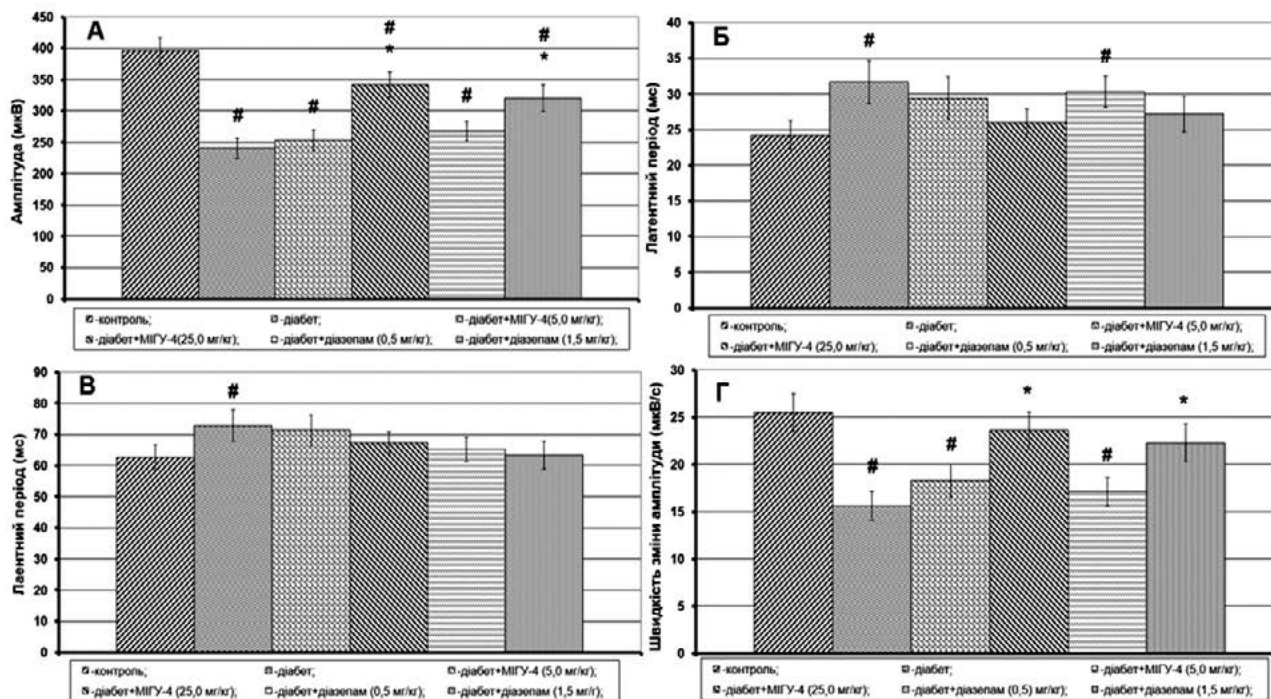


Рис. 2. Характеристики електроретинограми щурів із стрептозотозин-індукованим діабетом за умови курсового застосування МІГУ-4 та діазепаму.

Позначки: А – амплітуда b-хвилі; Б – латентний період a-хвилі; В – латентний період b-хвилі; Г – швидкість зміни амплітуди a-хвилі. По осі ординат – досліджувані показники, по осі абсцис – групи спостереження. # – $p < 0,05$; * – $p < 0,05$ (метод ANOVA+ тест Newman-Keuls).

Результати аналізу ЕРГ засвідчили зменшення амплітуди b-хвилі на 39,2% у щурів із діабетом без лікування порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (рис. 2. А). Застосування МІГУ-4 та діазепаму у дозах – 5,0 та 0,5 мг/кг викликало незначне зростання досліджуваного показника у порівнянні до такого у щурів із діабетом – відповідно на 5,1% та на 10,1% ($p > 0,05$), які одночасно залишались достовірно нижчими, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Введення МІГУ-4 та діазепаму у дозах – 25,0 мг/кг та 1,5 мг/кг викликало зростання амплітуди a-хвилі на 29,7% та на 25,0% відповідно порівняно зі щурами із діабетом ($p < 0,05$). Латентні періоди a- та b-хвиль у щурів з діабетом перевищували показники у групі контролю на 23,4% ($p < 0,05$) та на 14,0% ($p < 0,05$) відповідно (рис. 2. Б та В). На тлі застосування препаратів досліджувані показники не мали достовірних відмінностей як порівняно з контролем, так і порівняно зі щурами з діабетом ($p > 0,05$), за винятком латентного періоду a-хвилі при введенні меншої дози діазепаму, який перевищував показник у групі контролю на 20,1% ($p < 0,05$). Швидкість зростання амплітуди a-хвилі у щурів з діабетом була на 38,8% меншою порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (рис. 2. Г). На тлі застосування МІГУ-4 у дозі 5,0 мг/кг відмінності склали 28,2% ($p < 0,05$), а при введенні вищої дози (25,0 мг/кг) – 7,5% ($p > 0,05$). За умов введення МІГУ в дозі 25,0 мг/кг досліджуваний показник перевищував такий у щурів з діабетом на 33,9% ($p < 0,05$). На тлі введення ді-

азепаму у меншій дозі (0,5 мг/кг) швидкість зростання амплітуди a-хвилі залишалась меншою від такої у групі контролю на 33,0% ($p < 0,05$), а при застосуванні вищої дози (1,5 мг/кг) відмінності склали 12,5% ($p > 0,05$) та одночасно перевищували показник у групі щурів з діабетом на 30,0% ($p < 0,05$) (рис. 2. Г).

Число пересічених квадратів у щурів з діабетом було меншим порівняно з групою контролю на 29,4% ($p < 0,05$), у той час, як число пересічених центральних квадратів знижувалось на 52,1% ($p < 0,05$) (рис. 3, I та II відповідно). На тлі відміни МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) показник числа пересічених квадратів у щурів з діабетом, яким застосовували, не мав статистичних відмінностей порівняно з групою контролю ($p > 0,05$). Після застосування діазепаму (1,5 мг/кг, в/очер) зазначений показник був вдвічі меншим порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та одночасно меншим на 30,5%, ніж у щурів з діабетом ($p < 0,05$) (рис. 3, I). Число пересічених центральних квадратів на тлі застосування МІГУ-4 залишалось меншим порівняно з групою контролю на 43,6% ($p < 0,05$) та одночасно перевищувало показник у щурів з діабетом на 15,1% ($p > 0,05$). У щурів з групи діазепаму число пересічених центральних квадратів було меншим порівняно з групою контролю у 4,27 рази та вдвічі меншим, ніж у щурів із діабетом ($p < 0,05$) (рис. 3, II).

Число вертикальних стійок у щурів з діабетом було на 34,2% нижчим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$), у

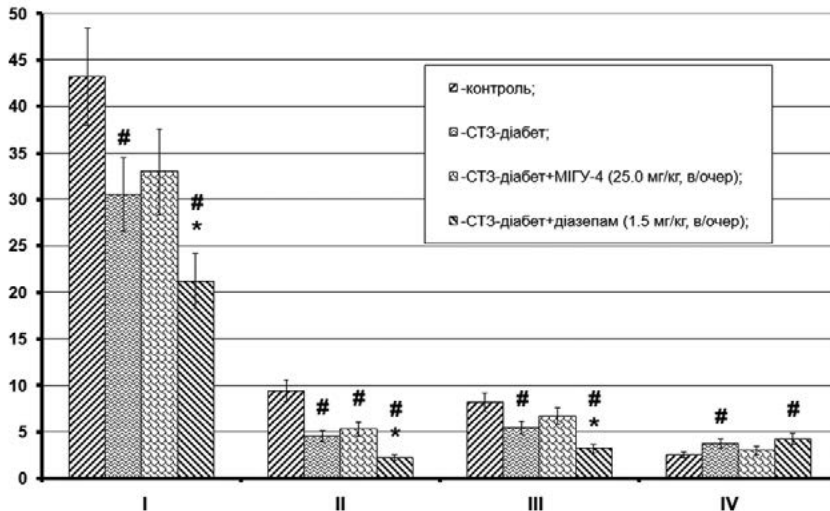


Рис.3. Показники поведінки щурів з СТ3-індукованим діабетом за умов попереднього застосування МІГУ-4 та діазепаму.

Позначки. По осі абсцис: I – число пересічених квадратів; II – число пересічених центральних квадратів; III – вертикальні стійки; IV – число болісів. Ордината: абсолютні значення досліджуваних показників;

– $p < 0,05$ – порівняно з групою контролю (інтактні щури із введенням 0,9 % фізіологічного розчину NaCl); * – $p < 0,05$ – порівняно зі щурами з СТ3-індукованим діабетом.

той час як в групі з попереднім застосуванням МІГУ-4 відмінності з контролем не були статистично достовірними ($p > 0,05$) (рис. 3, III). У щурів групи діазепаму досліджуваний показник був меншим порівняно з групою контролю у 2,56 рази ($p < 0,05$), а також порівняно зі щурами з діабетом на 40,7% ($p < 0,05$).

Число болісів у щурів з діабетом перевищувало цей показник у групі контролю на 32,4% ($p < 0,05$) (рис. 3, IV). На тлі попереднього введення МІГУ-4 досліджуваний показник не мав достовірних відмінностей з групою контролю ($p > 0,05$), у той час як попереднє застосування діазепаму супроводжувалося більш високим значенням досліджуваного показника порівняно з групою контролю на 40,5 % ($p < 0,05$).

Обговорення

Таким чином, отримані результати засвідчили, що моделювання цукрового діабету шляхом застосування СТ3 забезпечує характерні прояви діабетичної ретинопатії, які виявляються на електроретинограмі зниженням амплітуди (хвилі b), зростанням латентного періоду потенціалів, а також проявами оксидантного стресу саме з боку тканини сітківки. Останні визначаються у вигляді як підвищення вмісту МДА – продукту перекисного окислення ліпідів, так і зниження антиоксидантного захисту – зменшенні активності СОД та КТ. Зазначені прояви діабетичної ретинопатії реєструються протягом двох місяців від початку виникнення діабету.

Під впливом германійвмісного препарату МІГУ-4, який вводили протягом двох тижнів у дозі 25,0 мг/кг, в/очер, спостерігалось відновлення показників ЕРГ. Причому, корекція спровокованих діабетом порушень була більш ефективною відносно амплітуди потенціалів та, меншою мірою, – до латентності їх виникнення. Зважаючи на можливе провідне значення нейродегенеративних змін сітківки на тлі розвитку СТ3-індукованого діабету [1, 3], зазначений характер ефектів може бути обумовленим підвищенням збудливості нейронів під впливом МІГУ-4. Подібний вплив

спостерігався й за умови застосування діазепаму, дія якого, навпаки, пов'язана із пригніченням збудливості нейронів. Однак, застосоване у роботі курсове – двотижнє введення діазепаму спряжене із виникненням толерантності до дії бензодіазепінів, а на тлі відміни препарату підвищується збудливість нейрональних утворень [10]. Причому, подібне підвищення збудливості забезпечує виникнення поведінкового синдрому відміни бензодіазепінів, які у нашому дослідженні проявлялись як негативна динаміка показників активності щурів у тесті «відкрите поле». Водночас, курсове застосування МІГУ-4 викликало позитивну динаміку проявів тривожності, що є свідченням перспективних переваг досліджуваної сполуки перед препаратом порівняння.

Таким чином, отримані результати свідчать, що механізми коригувального впливу МІГУ-4 можливо розглядати у контексті залучення гальмівної системи, обумовленої гамма-аміномасляною кислотою, як основної ланки контролю збудливості головного мозку та провідною у реалізації нейротропного впливу діазепаму. Разом із тим, слід зазначити, що протизапальна дія органічних препаратів германію, а також МІГУ-4 може бути пов'язаною із їх гальмівним впливом на вивільнення та сигнальну дію медіаторів запалення, які у своїй більшості активно регулюють збудливість нервової системи [5-7]. Важливо також підкреслити, що протизапальна дія також забезпечується зниженням перекисних процесів, збільшенням активності механізмів антиоксидантного захисту, які визначено для МІГУ-4 та діазепаму.

Висновки

1. Стрептозотоцин-індукований діабет супроводжується порушеннями прооксидантно-антиоксидантного балансу тканини сітківки з підвищенням вмісту МДА, зниженням активності СОД та КТ, а також порушеннями електроретинограми, яке проявляється зниженням амплітуди хвиль та зростанням латентного періоду їх виникнення.

2. Курсове застосування ніацин-оксietiлиденди-фосфонату германію (МІГУ-4) у дозі 25,0 мг/кг, в/очер забезпечує зниження вмісту МДА, зростання активності СОД та КТ у тканині сітківки, підвищення амплітуди хвиль ЕРГ, що свідчить про антиоксидантну та нейропротективну дію досліджуваної сполуки.

3. Виразність коригувального впливу МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг, в/очер на досліджувані показники прооксидантно-антиоксидантного стану тканини сітківки та ЕРГ відповідає виразності нейропротективного впливу діазепаму у дозі 1,5 мг/кг, в/очер.

4. Відміна курсового застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) супроводжується послабленням показників тривожності у щурів з діабетом у тесті «відкрите поле», у той час як на тлі відміни діазепаму (1,5 мг/кг, в/очер) тривожність посилюється.

Перспективи подальших наукових досліджень

Передбачається подальше вивчення метаболічних та функціональних ефектів за експериментального моделювання ретинопатії, та застосування МІГУ-4 як самостійно, так і у комплексі з нейропротективними препаратами.

Дослідження проведене за фінансової підтримки Міністерства Охорони Здоров'я України НДР «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подразнення структур мозку» (№ державної реєстрації 0121U114510).

Література

1. **Кресюн НВ.** Електроретинографічні зміни у щурів зі стрептозотозин-індукованим діабетом за умов використання альфа-ліпоевої кислоти і авастину. *Одеський мед журнал.* 2014; 2(142):32-6.
2. **Кресюн НВ.** Нейродегенеративні зміни сітківки ока щурів зі стрептозотозинним діабетом за різних умов експериментального лікування. *Запорізький мед журнал.* 2014; 4:21-5.
3. **Kresyun NV, Godlevskii LS.** Superoxide dismutase and catalase activities in the retina during experimental diabetes and electric stimulation of the paleocerebellar cortex. *Bull Exp Biol Med.* 2014; 158:206–208.
4. **Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B.** Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48:40–61.
5. **Годован ВВ, Кресюн ВЙ.** Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксietiлидендифосфонатог ерманатів (Повідомлення 1). *Одеський мед журнал.* 2007;4(102):36-41.
6. **Годован ВВ, Кресюн ВЙ.** Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних оксietiлидендифосфонатог ерманатів (Повідомлення 2). *Одеський мед журнал.* 2007;5(103):5-10.
7. **Wada T, Hanyu T, Nozaki K, Kataoka K, Kawanti T, Asahi T, et al.** Antioxidant activity of Ge-132, a synthetic organic germanium, on cultured mammalian cells. *BiolPharmBull.* 2018; 5:749-53.

8. **Волошенко ДБ, Кащенко ОА, Годован ВВ, Шандра ОА.** Вплив похідних дифосфонату германію з нікотинамідом, ніотиновою кислотою та магнієм на ригідність м'язів, тремор і салівацію у щурів та мишей. *Одеський мед журнал.* 2005; 4(90):21-4.
9. **Wang-Fischer Y, Garyantes T.** Improving the reliability and utility of streptozotocin-induced rat diabetic model. *J Diabetes Res [Internet].* 2018 Sep [cited 2018 Nov] 23;2018:8054073.
10. **Akyuz E, Ozenen C, Pinyazhko O. R, Poshvyak O. B, Godlevsky L. S.** Cerebellar contribution to absence epilepsy. *Neurosci Lett [Internet].* 2021 Sep [cited 2021 Oct] 14; 761:136110.
11. **Fernández Hurst N, Zanetti S. R, Báez N. S, Bibolini M. J, Bouzat C, Roth G. A.** Diazepam treatment reduces inflammatory cells and mediators in the central nervous system of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2017; 313:145-51.
12. **Durak IZ, Yurtarlan O, Canbolat O, Akyol A.** Methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta.* 1993; 214(1):103-4.
13. **Weydert CJ, Cullen JJ.** Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nat Protoc.* 2010; 5(1):51-66.
14. **Janero DR, Burghardt D.** Thiobarbituric acid-reactive malondialdehyde formation during superoxide-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation: Influence of peroxidation conditions. *Lipids.* 1989; 24(2): 125-31.
15. **Lowry ON, Rosenbrough NJ, Tarr AL, Randall RJ.** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265–75.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Внесок авторів. Усі автори брали участь у зборі даних, аналізі результатів, написанні рукопису та погодили кінцевий варіант рукопису.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, який б міг вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Фінансування. Дослідження проведене за фінансової підтримки Міністерства Охорони Здоров'я України НДР «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазивного подразнення структур мозку» (№ державної реєстрації 0121U114510).

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Абревіатури: ЕРГ – електроретинограма; КТ-каталаза; МДА-малоновый диальдегід; СОД – супероксиддисмутаза; СТЗ – стрептозотозин; МІГУ-4 – ніацин-оксietiлидендифосфонату германію.

Надійшла 07.04.2023