

УДК 616.379-008.69: 616.37-008.6

*И.Ф. Гетте¹, М.А. Федотов³, Т.Р. Султанова¹,
Е.С. Беда², Г.Д. Савченко²*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО И АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА НАНОРАЗМЕРНОГО СЕЛЕНА

¹ ФБГУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

² ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ ФБГУН Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН,
г. Москва, Российская Федерация

Резюме. Оксидативный стресс, возникающий вследствие дисбаланса свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ), является одним из основных патогенетических процессов, лежащих в основе развития сахарного диабета 1 типа (СД1) и его осложнений. **Цель исследования** — выявить способность коллоидного раствора наноразмерного селена корректировать показатели СРО и АОЗ у крыс при моделировании аллоксанового СД1. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на крысах-самцах Wistar, поделенных на группы: интактная, контроль (здоровые крысы, получавшие селен); СД1; СД1, получавшие селен. СД1 моделировали внутрибрюшинным введением раствора аллоксана из расчета 170 мг/кг. Раствор селена вводили внутривентрикулярно диабетическим и контрольным крысам дозой 46,7 мкг/кг три раза в неделю (12 введений). Коллоидный раствор наноразмерного селена был получен методом лазерной абляции с использованием излучения двух длин волн. В плазме крови определяли содержание глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, восстановленного глутатиона, малонового диальдегида; активность аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), α -амилазы, щелочной фосфатазы; в цельной крови — содержание гликированного гемоглобина (HbA1c); в гемолизате эритроцитов — активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы. **Результаты и обсуждение.** Моделирование аллоксанового сахарного диабета сопровождается развитием гипергликемии и изменением биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении клеток печени (АЛТ), почек (мочевина, креатинин), миокарда (АСТ), и развитием оксидативного стресса (накопление малонового диальдегида), частично компенсированного активацией СОД. Антидиабетическое действие раствора селена проявляется в коррекции уровня глюкозы и HbA1c, показателей печеночного и почечного профиля. Антиоксидантное действие селена проявляется в нормализации уровня малонового диальдегида и в снижении потребности в восстановленном глутатионе. Введение селена здоровым животным сопровождается увеличением показателей, отражающих стрессирующее действие процедур внутрибрюшинного введения (глюкоза, СОД) и, возможно, токсическое действие наночастиц селена, что требует более подробного исследования. **Заключение.** Коллоидный раствор наноразмерного селена, полученный оригинальным методом, оказывал антиоксидантное и антидиабетическое действие на крыс с аллоксановым сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: селен, наночастицы, оксидативный стресс, антиоксидантная защита, сахарный диабет, панкреатические островки

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Гетте Ирина Федоровна

i.goette@yandex.ru

Дата поступления 31.05.2022 г.

Образец цитирования:

Гетте И.Ф., Федотов М.А., Султанова Т.Р., Беда Е.С., Савченко Г.Д. Экспериментальное исследование антиоксидантного и антидиабетического действия коллоидного раствора наноразмерного селена. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №3, с. 193–202, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-193-202

Введение

Социально значимое заболевание сахарный диабет (СД) в силу его распространенности, тяжести хронических осложнений, развивающихся даже при поддержании нормогликемии, инвалидизация пациентов, определяют необходимость поиска новых соединений, воздействующих на патогенетические процессы заболевания [1, 2]. К основным процессам, участвующим как в формировании СД, так и в развитии хронических осложнений заболевания, таких как макроангиопатия, микроангиопатия, нефропатия, ретинопатии, нейропатия, относится оксидативный стресс [1, 3]. Оксидативный стресс является итогом усиления неферментативных реакций свободнорадикального окисления (СРО) при недостаточном компенсаторном ответе антиоксидантной защиты (АОЗ) [4]. Была показана ведущая роль гипергликемии в усилении СРО, в частности, прооксидантная роль таких путей обмена, как гексозаминовый [5], полиоловый [3] и путь активации протеинкиназы С [6]. К другим причинам усиления СРО при сахарном диабете можно отнести увеличение количества свободных жирных кислот — субстратов СРО, гипоксию, формирующуюся при макро- и микроангиопатиях и гликировании гемоглобина, образование активных форм кислорода при аутоиммунных реакциях в отношении гликированных белков, в том числе белков в β -клетках, в которых, в отличие от других клеток, недостаточна активность ферментов АОЗ.

В результате экспериментальных исследований установлено накопление малонового диальдегида (МДА) и других продуктов СРО, а также снижение активности антиоксидантных ферментов при экспериментальном СД [7]. Клинические исследования подтверждают наблюдения, полученные в экспериментах [8].

Описано успешное применение природных и синтетических антиоксидантов, способствующих снижению гипергликемии в эксперименте и клинике [9, 10]. Соединения, снижающие оксидативный стресс и воспаление, могут способствовать регенерации инсулиноцитов за счет снижения скорости их гибели [11, 9].

Перспективными для разработки противодиабетических средств являются соединения селена. Применение раствора наноразмерного селена, селенита натрия и селена, стабилизированного хитозаном, подтвердило антидиабетическое действие этих соединений [12, 13]. Результаты показали снижение уровня глюкозы в крови, сохранение целостности β -клеток поджелудочной железы и увеличение секреции инсулина, уменьшение выраженности нефропатии. Также было отмечено подавление окислительного стресса и усиление антиоксидантной защиты. В составе пищевых продуктов селен представлен в виде соединений: селенит, селенат, селенид и элементарный селен, а также селеноцистеин и селенометионин. В организме эндогенный селеноцистеин включается в селенопротеины, известно более 25 селенопротеинов [14]. Одним из селенопротеинов является глутатионпероксидаза, содержащая селен в качестве кофактора. Ряд селенопротеинов проявляет неферментативную антиоксидантную активность, аналогичную тиолам.

В то же время исследование антидиабетического действия коллоидного раствора наночастиц селена, полученного новым способом абляции с использованием излучения двух длин волн, не было проведено.

Цель исследования — выявить способность коллоидного раствора наноразмерного селена корректировать показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у крыс при моделировании аллоксанового сахарного диабета 1 типа.

Материалы и методы

Коллоидный раствор наноразмерного селена был изготовлен на базе Института металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН методом абляции элементарного (красного) селена

лазерным лучом без добавления поверхностно-активных веществ. Для процесса лазерной абляции использовался твердотельный лазер с длиной волны излучения 1064 нм, энергией импульса 2,50 Дж и длительностью импульса 12 нс. Частота повторения импульсов составляла 2 Гц. Концентрацию селена в водном растворе измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ICP AES) на приборе ULTIMA 2 (Horiba Jobin-Yvon, Франция). Распределение частиц по размерам и дзета-потенциал оценивали методом динамического рассеяния света (DLS) с помощью прибора Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания). Концентрация раствора селена в бидистиллированной воде составляла 48,72 мг/л, размер наночастиц 9-80 нм. Дзета-потенциал наночастиц — 30,8 мВ был достаточным для стабилизации коллоидного раствора; агрегация наночастиц не наблюдалась в течение двух лет.

Эксперимент был выполнен на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 240±20 г, содержащихся в виварии Института иммунологии и физиологии УрО РАН при строгом соблюдении требований по уходу, а также выводу из эксперимента с последующей утилизацией в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Крысы содержались по 5 животных в стандартных лабораторных условиях при температуре 20±2°C, со сменой световой и темновой фазы суток 12 часов:12 часов и свободным доступом к воде и корму. Животные получали экструдированный корм для грызунов без соевого белка (2020X Teklad, Envigo, Хантингдон, Великобритания). Все протоколы экспериментов на животных были одобрены этическим комитетом Института иммунологии и физиологии УрО РАН протокол №07/19 от 18.12.2019. Были выделены следующие группы животных: 1) интактная, n=6; 2) контроль — здоровые животные, получавшие раствор селена (контроль — Se), n=6; 3) крысы с аллоксановым диабетом (СД), n=10; 4) крысы с аллоксановым диабетом, получавшие раствор селена (СД+Se), n=8. Аллоксановый диабет моделировали после 16 часов голодания внутривентральным введением раствора аллоксана в 0,85%-ном растворе натрия хлорида из расчета 170 мг/кг (суммарную дозу делили на 3 части 50 мг/кг, 70 мг/кг и 50 мг/кг и вводили через 1-2 дня) [11]. Крысы групп 2 и 4 получали коллоидный раствор селена в воде дозой 46,7 мкг/кг посредством внутрижелудочного введения с использованием зонда DE006A 18G×50 mm (Великобритания). Крысы группы 3 получали внутрижелудочно аналогичный объем 0,85% раствора натрия хлорида. Внутрижелудочные введения осуществляли 3 раза в неделю в течение 28 суток (всего 12 введений).

Животные всех групп были выведены из эксперимента на 28-е сутки после начала эксперимента путем внутримышечного введения пентобарбитала натрия в дозе 40 мг/кг. Образцы крови собирали посредством кардиопункции с антикоагулянтом гепарином.

В цельной крови определяли содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) методом аффинной гель-хроматографии с использованием набора ГЛИКОГЕМОТЕСТ («ЭЛТА», Российская Федерация). Плазму крови для биохимического анализа отделяли от форменных элементов центрифугированием при 1000 g в течение 10 минут.

Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ, КФ 2.6.1.1), аланинаминотрансферазы (АЛТ, КФ 2.6.1.2), щелочной фосфатазы (ЩФ, КФ 3.1.3.1), α-амилазы (КФ 3.2.1.1), концентрацию глюкозы, мочевины, креатинина, белка в плазме определяли с помощью наборов (Витал Диагностика, Российская Федерация). В плазме крови определяли содержание тиолов, в том числе восстановленного глутатиона методом Веревкиной И.В. и соавт. [15] и малонового диальдегида (МДА) методом Стальной И.Д. и соавт. [16].

Эритроциты гемолизировали в дистиллированной воде в соотношении 1:17. После центрифугирования определяли в гемолизатах активность каталазы (КФ 1.11.1.6) методом Королюка М.А. и соавт. [17], супероксиддисмутазы (СОД, КФ 1.15.1.1) методом Beauchamp Ch. and Fridovich I. [18], глутатионпероксидазы (ГПО, КФ 1.11.1.9) методом Mills G.C. [19], также определяли содержание гемоглобина для пересчета активности ферментов на грамм гемоглобина.

Оптическую плотность измеряли спектрофотометром Beckman DU-800 (США).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения OriginPro 9.0 (Originlab Corporation, США). Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения. Статистическая значимость различий в полученных данных оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Установлен 5% уровень значимости различия средних значений в группе, P<0,05.

Результаты и обсуждение

При моделировании аллоксанового диабета у животных группы 3 (СД) увеличилось содержание глюкозы и гликированного гемоглобина и (HbA1c) по сравнению с теми же показателями интактных крыс (группа 1).

Таблица 1
Показатели изменения массы тела и развития аллоксанового диабета
Table 1
Indicators of changes in body weight and the development of alloxan diabetes

Показатель / Parameter	1 Интактные / Intact	2 Контроль-Se / Control-Se	3 СД / DM	4 СД+Se / DM+Se
Изменение массы, г / Change of weight, g	10±6	6±3	3±4	15±2**
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol / L	5,5±0,2	6,5±0,2*	10,4±0,4*	6,4±0,5**
HbA1c, % / HbA1c, %	4,7±0,4	4,8±0,1	6,3±0,1*	4,7±0,3**

* — различие с показателем интактных животных достоверно при $p < 0,05$;

** — различие с показателем животных группы 3 достоверно при $p < 0,05$.

* — the difference with the intact group is significant at $P < 0.05$;

** — the difference with group 3 is significant at $P < 0.05$.

Умеренное увеличение показателей гипергликемии, а также незначительный прирост массы тела, подтверждает развитие модели СД1, характеризующейся субкомпенсированным состоянием [1]. Данные показатели были достоверно ниже у животных из группы 4 (СД+Se) по сравнению с показателями группы 3, что свидетельствует об антигликемическом действии исследуемого раствора наноселена. У животных 4 группы наблюдался значительный прирост массы тела, по сравнению с животными 3 группы, что также указывает на положительную роль селена в лечении диабета (Табл. 1).

У здоровых животных, получавших селен (группа 2), содержание глюкозы незначительно увеличилось относительно показателя интактных крыс, что может быть связано со стрессирующим влиянием процедуры внутрижелудочного введения селена (Табл. 1).

При моделировании СД у животных группы 3 наблюдалось достоверное увеличение активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) (Табл. 2). Увеличение активности аминотрансфераз является признаком развития цитолитического синдрома, в том числе в клетках миокарда и печени.

Отсутствие достоверных изменений коэффициента АСТ/АЛТ в группе 3 не позволяет выявить преимущественное поражение печени или миокарда. Уровень активности АСТ у животных 4 группы (СД+Se) оставался достоверно выше, чем у интактных крыс (Табл. 2).

У диабетических крыс группы 3 были повышены показатели, свидетельствующие о нарушении фильтрующей функции почек (мочевина и креатинин), что может являться следствием развития диабетической нефропатии. Достоверное повышение уровня мочевины и снижение уровня креатинина у здоровых животных, принимавших селен (группа 2) может быть признаком токсического действия наночастиц селена на почки. Поскольку не обнаружено достоверных отличий по уровню общего белка во всех исследованных группах, то можно предположить, что белоксинтетическая функция печени не была нарушена, и диабетическая нефропатия не достигла стадии, характеризующейся потерей белка.

У животных групп 2 и 4 наблюдалось достоверное снижение активности щелочной фосфатазы; это изменение может быть связано как с непосредственным ингибированием активности этого фермента селеном, так и с уменьшением скорости обратной реабсорбции щелочной фосфатазы из тонкого кишечника в кровь, что требует дальнейшего исследования.

Активность α -амилазы не отличалась достоверно во всех исследованных группах, следовательно, при моделировании диабета и при действии раствора селена на здоровых и диабетических крыс не обнаружено повреждения ацинарной части поджелудочной железы.

К окончанию эксперимента у животных 2, 3 и 4 групп наблюдалось достоверное повышение ак-

тивности СОД по сравнению с показателем интактных крыс (Табл. 3). Данные изменения в группах 2 и 4 могут быть обусловлены действием процедур внутрижелудочных инъекций селена, а у крыс группы 3 (СД) – компенсаторными механизмами, направленными на устранение последствий окислительного стресса, инициированного гипергликемией. Уровень малонового диальдегида (МДА) – вторичного продукта перекисного окисления липидов был достоверно повышен у животных с аллоксановым диабетом относительно показателя интактной группы, и достоверно снижен в группе 4 (СД+Se) по сравнению с показателем нелеченых животных группы 3.

Таблица 2
Показатели функционального состояния внутренних органов
Table 2
Biochemical parameters of organ damage

Показатель / Parameter	1 Интактные / Intact	2 Контроль-Se / Control-Se	3 СД / DM	4 СД+Se / DM+Se
АСТ, мкмоль/мин·л / AST, mkmol/min·L	15,3±1,1	16,3±0,5	22,1±1,1*	19,6±1,0*
АЛТ, мкмоль/мин·л / ALT, mkmol/min·L	11,6±1,0	12,4±0,4	15,9±1,2*	13,2±0,3
АСТ/АЛТ / AST/ALT	1,32±0,04	1,32±0,07	1,42±0,13	1,49±0,06
ЩФ, мкмоль/мин·л / ALP, mkmol/min·L	57,4±1,3	21,5±2,0*	42,2±2,6	25,1±2,3*,**
α-Амилаза, мг/с·л / α-Amylase, mg/s·L	31,6±4,4	31,3±0,5	40,7±2,3	39,2±2,5
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	70,4±0,4	71,6±2,0	72,5±1,8	72,0±1,7
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	5,1±0,2	5,8±0,2*	7,6±0,3*	7,3±0,4
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mkmol/L	61,2±0,4	56,6±1,6*	69,1±2,2*	66,0±2,1

* — различие с показателем интактных животных достоверно при $p < 0,05$;

** — различие с показателем животных группы 3 достоверно при $p < 0,05$.

* — the difference with the intact group is significant at $P < 0.05$;

** — the difference with group 3 is significant at $P < 0.05$.

Активность каталазы и глутатионпероксидазы не отличалась достоверно в группах 1-4 (Табл. 3). Накопление МДА в плазме крови диабетических крыс при небольшой (в 1,3 раза) активации СОД и отсутствии компенсаторной активации каталазы и ГПО является признаком развития оксидативного стресса. Уменьшение количества МДА и повышение уровня восстановленного глутатиона после введения селена свидетельствует о коррекции дисбаланса в системе свободнорадикального окисления-антиоксидантная защита и снижении выраженности оксидативного стресса.

Более высокое содержание глутатиона в плазме крови животных 4 группы по сравнению с показателем в группе 3 (СД) может быть доказательством действия селена как неферментативного антиоксиданта, позволяющего меньше расходовать восстановленный глутатион.

Отсутствие достоверных изменений активности глутатионпероксидазы (ГПО) в гемолизате эритроцитов при снижении уровня МДА у диабетических крыс, получавших селен, позволяет предположить, что, вероятно, в эритроцитах селен проявляет антиоксидантное действие в качестве неферментативного антиоксиданта, а не в качестве кофактора в составе ГПО.

Таблица 3
Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты
Table 3
Indicators of free radical oxidation and antioxidant defense

Показатель / Parameter	1 Интактные / Intact	2 Контроль-Se / Control-Se	3 СД / DM	4 СД+Se / DM+Se
Глутатион, мкмоль/л / Glutathione, mkmol/L	20,51±5,32	9,70±1,40	17,32±3,1	40,71±6,82 **
МДА, мкмоль/л / MDA, mkmol/L	3,78±0,58	2,79±0,24	6,55±0,39 *	3,87±0,49 **
СОД, усл. ед./мин·г / SOD, units/min·g	92,3±3,7	114,8±3,3 *	123,0±4,7 *	123,9±6,4 *
Каталаза, ммоль/мин·г / Catalase, mmol/min·g	37,95±2,25	41,15±1,73	44,76±3,13	43,75±0,84
ГПО, мкмоль/мин·г / GPO, mkmol/min·g	0,522±0,157	0,774±0,134	0,433±0,124	0,398±0,032

* — различие с показателем интактных животных достоверно при $p < 0,05$;

** — различие с показателем животных группы 3 достоверно при $p < 0,05$.

* — the difference with the intact group is significant at $P < 0.05$;

** — the difference with group 3 is significant at $P < 0.05$.

Выводы

1. Моделирование аллоксанового сахарного диабета сопровождается развитием гипергликемии и изменением унифицированных биохимических показателей, свидетельствующих о повреждении клеток печени, почек, миокарда, и развитием оксидативного стресса.

2. Антидиабетическое действие раствора наночастиц селена проявляется в коррекции уровня глюкозы, показателей печеночного и почечного профиля.

3. Снижение выраженности оксидативного стресса у диабетических крыс при действии селена проявляется в нормализации уровня вторичного продукта свободнорадикального окисления (малонного диальдегида) и в меньшей потребности в неферментативном антиоксиданте — восстановленном глутатионе.

4. Внутрижелудочное введение селена здоровым животным сопровождается изменением показателей, отражающих стрессирующее действие процедур внутрижелудочного введения и, возможно, токсическое действие наночастиц селена, что требует более подробного исследования.

5. В эритроцитах селен проявляет антиоксидантное действие в качестве неферментативного антиоксиданта, а не в качестве кофактора в составе ГПО.

Исследования проведены в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект № АААА-А21-121012090094-7)

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. (ред.) Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2017. – 744 с.
2. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation: 8th edition. 2017, p. 148.
3. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation research, 2010, Vol. 107, no. 9, pp. 1058–1070.
4. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol., 2007, Vol.39, no.1, pp. 44–84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
5. Daniels M. C., McClain D. A., Crook E. D. Transcriptional regulation of transforming growth factor $\beta 1$ by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. The American Journal of the Medical Sciences, 2020, Vol. 359, no. 2, pp. 79–83.
6. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus.

Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, no. 108, pp.656–662.

7. Sakul A, Cumaoglu A, Aydin E, Ari N, Dilsiz N, Karasu C. Age- and diabetes-induced regulation of oxidative protein modification in rat brain and peripheral tissues: consequences of treatment with antioxidant pyridoindole. *Exp Gerontol.*, 2013, Vol. 48 no. 5, pp. 476-84. doi: 10.1016/j.exger.2013.02.028.

8. Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I.. Lipid peroxidation processes in men with type 1 diabetes mellitus following α -lipoic acid treatment. *AIMS Medical Science*, 2021, Vol. 8, no.4, pp. 291-300. doi: 10.3934/medsci.2021024

9. Дуру К.Ц., Ковалева Е.Г., Данилова И.Г., Гетте И.Г. Влияние изофлавоноидов на биохимические и морфометрические показатели крыс с аллоксановым сахарным диабетом // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2021. - Т. 18, № 4. - С. 270-281. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-4-270-281

10. Sari M.I., Tala Z.Z., Wahyuni D.D. Association between Glycated Hemoglobin with the Levels of Serum Proinflammatory Cytokines and Antioxidants in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Universitas Sumatera Utara Hospital. *Open Access Maced J Med Sci.*, 2019, Vol. 7, no. 5, pp. 715-720. doi: 10.3889/oamjms.2019.168.

11. Danilova, I. G., Bulavintceva, T. S., Gette, I. F., Medvedeva, S. Y., Emelyanov, V. V., & Abidov, M. T. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, Vol. 95, pp. 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.117>

12. Mohamed A.A., Khater S.I., Hamed Arisha A, Metwally M.M.M., Mostafa-Hedeab G., El-Shetry E.S. Chitosan-stabilized selenium nanoparticles alleviate cardio-hepatic damage in type 2 diabetes mellitus model via regulation of caspase, Bax/Bcl-2, and Fas/FasL-pathway. *Gene*, 2021, Vol. 768, pp. 145288. doi: 10.1016/j.gene.2020.145288

13. Pourkhalili N, Hosseini A, Nili-Ahmadabadi A, Rahimifard M, Navaei-Nigjeh M, Hassani S, Baeri M, Abdollahi M. Improvement of isolated rat pancreatic islets function by combination of cerium oxide nanoparticles/sodium selenite through reduction of oxidative stress. *Toxicol Mech Methods.*, 2012, Vol. 22, no. 6, pp. 476-82. doi: 10.3109/15376516.2012.673093.

14. Cardoso BR, Ganio K, Roberts BR. Expanding beyond ICP-MS to better understand selenium biochemistry. *Metallomics*, 2019, Vol. 11, no. 12, pp. 1974-1983. doi: 10.1039/c9mt00201d.

15. Веревкина И.В., Точилкин А.И., Попова Н.А. Колориметрический метод определения SH-групп и –SS-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина. 1977. С. 223-231.

16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66-68.

17. Королюк, М.А., Иванова Л.Н., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16 –19.

18. Beauchamp Ch., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem.*, 1971, Vol. 44, no. 1., pp. 276-287.

19. Mills G.C. The purification and properties of glutathionperoxidase of erythrocytes. I. *Biol. Chem.* 1959. Vol., no/ 5 231, №5., pp. 502-506.

Авторы

Гетте Ирина Федоровна

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории Морфологии и биохимии

Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

i.goette@yandex.ru

Федотов Михаил Александрович

ФГБУН «Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук»

Кандидат технических наук, младший научный сотрудник лаборатории Новых металлургических процессов и сплавов (№ 24)

Российская Федерация, 119334, г. Москва, Ленинский проспект, д. 49
mikle_fed@mail.ru

Султанова Татьяна Рашидовна
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»
Младший научный сотрудник лаборатории Морфологии и биохимии
Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106
Tatiana.Sultanova.97@yandex.ru

Беда Елизавета Сергеевна
ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
Магистрант кафедры Медицинской биохимии и биофизики
Российская Федерация, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
liza85427@gmail.com

Савченко Глеб Денисович
ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
Магистрант кафедры Медицинской биохимии и биофизики
Российская Федерация, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
dlgousg@gmail.com

I.F. Gette¹, M.A. Fedotov³, T.R. Sultanova¹, E.S. Beda², G.D. Savchenko²

EXPERIMENTAL STUDY OF THE ANTIOXIDANT AND ANTIDIABETIC EFFECTS OF A COLLOID NANOSIZED SELENIUM SOLUTION

¹ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation;

³ A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. Oxidative stress resulting from an imbalance of free radical oxidation (FRO) and antioxidant defense (AOD) is one of the main pathogenetic processes underlying the development of type 1 diabetes mellitus (DM1) and its complications. *The purpose* of the study was to reveal the ability of a colloidal nanosized selenium solution to correct the indices of FRO and AOD in rats when modeling alloxan DM1. **Materials and methods.** The experiment was carried out on male Wistar rats divided into groups: intact, control (healthy rats treated with selenium); DM1; DM1 treated with selenium. DM1 was simulated by intraperitoneal injection of an alloxan solution at a dose of 170 mg/kg. A solution of selenium was administered intragastrically to diabetic and control rats at a dose of 46.7 µg/kg three times a week (12 injections). A colloidal solution of nanosized selenium was obtained by laser ablation using radiation of two wavelengths. In blood plasma were determined: the content of glucose, urea, creatinine, total protein, reduced glutathione, and malondialdehyde; activity of aminotransferases (AST, ALT), α-amylase, alkaline phosphatase; in whole blood — the content of glycated hemoglobin (HbA1c); in hemolysate of erythrocytes — the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase. **Results and discussion.** Modeling of alloxan diabetes mellitus is accompanied by the development of hyperglycemia and changes in biochemical parameters indicating damage to liver cells (ALT), kidneys (urea, creatinine), myocardium (AST), and the development of oxidative stress (accumulation of malondialdehyde), partially compensated by SOD activation. The antidiabetic effect of selenium solution is manifested in the correction of glucose and HbA1c levels, liver and kidney profile indicators. The antioxidant effect of selenium is manifested in the normalization of the level of malondialdehyde and in reducing the need for

reduced glutathione. The administration of selenium to healthy animals is accompanied by an increase in indicators reflecting the stressful effect of intragastric administration procedures (glucose, SOD) and, possibly, the toxic effect of selenium nanoparticles, which requires a more detailed study. **Conclusion.** A colloidal solution of nanosized selenium, obtained by an original method, had an antioxidant and antidiabetic effect on rats with type 1 alloxan diabetes mellitus.

Keywords: selenium, nanoparticles, oxidative stress, antioxidant defense, diabetes mellitus, pancreatic islets

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Irina F. Gette

i.goette@yandex.ru

Received 31.05.2022

For citation:

Gette I.F., Fedotov M.A., Sultanova T.R., Beda E.S., Savchenko G.D. Experimental study of the antioxidant and antidiabetic effects of a colloid nanosized selenium solution. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki.* = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 193–202. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-3-193-202 (In Russ)

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. (ed.), Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention. Moscow: Medical Information Agency= Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2017, 744 p. (In Russ.)
2. IDF Diabetes Atlas/International Diabetes Federation: 8th edition, (2017), p. 148.
3. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 2010, Vol. 107, no. 9, pp. 1058–1070.
4. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2007, Vol.39, no.1, pp. 44–84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
5. Daniels M. C., McClain D. A., Crook E. D. Transcriptional regulation of transforming growth factor β 1 by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2020, Vol. 359, no. 2, pp. 79–83.
6. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, no. 108, pp.656–662.
7. Sakul A, Cumaoglu A, Aydin E, Ari N, Dilsiz N, Karasu C. Age- and diabetes-induced regulation of oxidative protein modification in rat brain and peripheral tissues: consequences of treatment with antioxidant pyridoindole. *Exp Gerontol.*, 2013, Vol. 48 no. 5, pp. 476-84. doi: 10.1016/j.exger.2013.02.028.
8. Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I.. Lipid peroxidation processes in men with type 1 diabetes mellitus following α -lipoic acid treatment. *AIMS Medical Science*, 2021, Vol. 8, no.4, pp. 291–300. doi: 10.3934/medsci.2021024
9. Duru K.Ts., Kovaleva E.G., Danilova I.G., Gette I.F. Impact of isoflavones on biochemical and morphometric parameters of rats with alloxan diabetes mellitus. *Bulletin of the Ural medical academic science= Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, 2021, Vol. 18, no. 4, pp. 270–281. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-4-270-281(In Russ.)
10. Sari M.I., Tala Z.Z., Wahyuni D.D. Association between Glycated Hemoglobin with the Levels of Serum Proinflammatory Cytokines and Antioxidants in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Universitas Sumatera Utara Hospital. *Open Access Maced J Med Sci.*, 2019, Vol. 7, no. 5, pp. 715–720. doi: 10.3889/oamjms.2019.168.
11. Danilova, I. G., Bulavintceva, T. S., Gette, I. F., Medvedeva, S. Y., Emelyanov, V. V., & Abidov, M. T. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, Vol. 95, pp. 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.117>
12. Mohamed A.A., Khater S.I., Hamed Arisha A, Metwally M.M.M., Mostafa-Hedeab G., El-Shetry E.S. Chitosan-stabilized selenium nanoparticles alleviate cardio-hepatic damage in type 2 diabetes mellitus

model via regulation of caspase, Bax/Bcl-2, and Fas/FasL-pathway. *Gene*, 2021, Vol. 768, pp. 145288. doi: 10.1016/j.gene.2020.145288

13. Pourkhalili N, Hosseini A, Nili-Ahmadabadi A, Rahimifard M, Navaei-Nigjeh M, Hassani S, Baeri M, Abdollahi M. Improvement of isolated rat pancreatic islets function by combination of cerium oxide nanoparticles/sodium selenite through reduction of oxidative stress. *Toxicol Mech Methods.*, 2012, Vol. 22, no. 6, pp. 476–82. doi: 10.3109/15376516.2012.673093.

14. Cardoso BR, Ganio K, Roberts BR. Expanding beyond ICP-MS to better understand selenium biochemistry. *Metallomics*, 2019, Vol. 11, no. 12, pp. 1974–1983. doi: 10.1039/c9mt00201d.

15. Verevkin I.V., Tochilkin A.I., Popova N.A. Colorimetric method for determination of SH-groups and –SS-bonds in proteins using 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic) acid. In: *Modern Methods in Biochemistry=Sovremennye metody v biohimii*. Moscow: Medicine, 1977, pp. 223–231. (In Russ.)

16. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid. In: *Modern Methods in Biochemistry=Sovremennye metody v biohimii*. Moscow: Medicine, 1977, pp. 66–68. (In Russ.)

17. Korolyuk, M.A., Ivanova L.N., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Lab. Methods=Laboratornoe delo*, 1988, no. 1, pp. 16–19. (In Russ.)

18. Beauchamp Ch., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Biochem.*, 1971, Vol. 44, no. 1., pp. 276–287.

19. Mills G.C. The purification and properties of glutathionperoxidase of erythrocytes. I. *Biol. Chem.* 1959. Vol., no/ 5 231, №5., pp. 502–506.

Authors:

Irina F. Gette

Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences

PhD, Biological Sciences, Senior Researcher in Laboratory of Morphology and Biochemistry

106 Pervomajskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

i.goette@yandex.ru

Mikhail A. Fedotov

A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences

PhD, Technical Sciences, Junior Researcher in Laboratory of New Metallurgical Processes and Alloys (No. 24)

49 Leninsky prospect Moscow Russian Federation 119334

mikle_fed@mail.ru

Tatyana R. Sultanova

Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences

Junior Researcher

106 Pervomajskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

Tatiana.Sultanova.97@yandex.ru

Elizaveta S. Beda

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Master student of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics

19 Mira st. Yekaterinburg Russian Federation, 620002

liza85427@gmail.com

Savchenko Gleb D.

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

Master student of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics

19 Mira st. Yekaterinburg Russian Federation, 620002

dlgousg@gmail.com