

ПРИГНІЧЕННЯ ДІАБЕТ-ІНДУКОВАНОГО ОКСИДАТИВНО-НІТРАТИВНОГО СТРЕСУ В НИРКАХ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ БЕЗАЛКАЛОЇДНОЇ ФРАКЦІЇ ЕКСТРАКТУ КОЗЛЯТНИКА ЛІКАРСЬКОГО

Г. Гачкова, Н. Сибірна

*Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна
e-mail: halyna.hachkova@lnu.edu.ua*

Оксидативно-нітративний стрес, індукований гіперглікемією, відіграє ключову роль у розвитку ускладнень цукрового діабету (ЦД), зокрема, нефропатії. З огляду на це, актуальними є дослідження антиоксидантної активності різних сполук, включаючи природні антиоксиданти рослинного походження, для зниження ризику розвитку діабетичних ускладнень. Поєднання антиоксидантів і традиційних антидіабетичних препаратів забезпечуватиме ефективніший контроль глікемії. Крім цього, препарати природного походження виявляють менше побічних ефектів.

Це дослідження спрямоване на вивчення коригуючого впливу безалкалоїдної фракції екстракту козлятника лікарського (БФЕКЛ) на маркерні показники оксидативно-нітративного стресу за умов експериментального цукрового діабету (ЕЦД) у нирках щурів. У роботі використано козлятник лікарський (*Galega officinalis* L.). Цю рослину здавна застосовують у народній медицині для лікування легких форм ЦД, але вміст токсичних алкалоїдів обмежує її використання у терапевтичних кількостях. Із надземної частини козлятника лікарського було отримано нетоксичну безалкалоїдну фракцію, збагачену компонентами з потенційною гіпоглікемічною й антиоксидантною дією.

Встановлено підвищення вмісту стабільних метаболітів NO – нітрит- і нітрат-аніонів й активності індукуючої NO-синтази (iNOS) у нирках щурів, що на тлі зростання вмісту ТБК-позитивних продуктів свідчить про розвиток оксидативно-нітративного стресу за умов ЕЦД. Відмічено зменшення вмісту нітрит- і нітрат-аніонів, активності NO-синтази, вмісту ТБК-позитивних продуктів у тварин, хворих на ЦД, яким упродовж 14 діб вводили БФЕКЛ. Отримані результати підтверджують антиоксидантні властивості БФЕКЛ за умов цукрового діабету. Основними діючими компонентами екстракту козлятника лікарського, які зумовлюють антиоксидантні властивості, є: фітол, флавоноїди та фенольні кислоти. Поєднання гіпоглікемічної й антиоксидантної дії БФЕКЛ не лише забезпечуватиме компенсацію гіперглікемії, але й дасть можливість знизити ризик розвитку нейро-, нефро- та ретинопатій, зумовлених оксидативно-нітративним стресом.

Ключові слова: цукровий діабет, козлятник лікарський (*Galega officinalis*), оксидативно-нітративний стрес, антиоксидантний ефект

Згідно з даними Атласу діабету Міжнародної федерації діабету за 2021 рік, близько 537 млн дорослого населення віком 20–79 років у світі хворіють на цукровий діабет (ЦД). Очікується, що до 2030 р. ця кількість зросте до 643 млн, а до 2045 р. – до 783 млн [10]. Таким чином, ЦД є однією з найважливіших проблем громадського здоров'я у світі. Три-вала гіперглікемія призводить до розвитку мікроангіопатій (ретинопатії та нефропатії) та

макроангіопатій (серцево-судинні захворювання), що є основними причинами смертності серед хворих на ЦД. Діабетична нефропатія, або діабетична хвороба нирок (ДХН) розвивається приблизно у 40 % пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу і у 30 % пацієнтів із ЦД 1-го типу. При цьому слід зазначити, що 10 % летальних наслідків ЦД 2-го типу пов'язують із нирковою недостатністю [11].

Гіперглікемія призводить до надмірного утворення активних форм кисню (АФО) та підвищення рівня цитокінів і хемокінів, зокрема, IL-6, MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1), TGF- β (Transforming growth factor beta) та VEGF (Vascular endothelial growth factor), і як наслідок – до запалення, фіброзу та підвищеної проникності судин. Медіатори запалення сприяють мезангіальній проліферації, ураженню подоцитів, ниркових каналців та інфільтрації лейкоцитами, що спричиняє ушкодження нирок [6, 14]. Сучасні підходи до лікування ДХН головним чином спрямовані на зниження рівня глюкози у крові й артеріального тиску. Водночас численні клінічні й експериментальні дослідження *in vivo* та *in vitro* вказують на те, що рослинні лікарські засоби і їхні біоактивні інгредієнти мають здатність сповільнювати прогресування ДХН завдяки їхнім гіпоглікемічним, антиоксидантним, протизапальним і цитопротекторним властивостям. Лікарські рослини містять широкий спектр біологічно активних речовин, завдяки чому вони виявляють поліфункціональну дію.

Попередні дослідження показують, що антиоксидантна терапія захищає бета-клітини від апоптозу, викликаного оксидативним стресом, і зберігає функцію бета-клітин, а антиоксиданти зменшують ускладнення, пов'язані з діабетом [8].

Козлятник лікарський (*Galega officinalis* L.) здавна використовували у лікуванні легких форм ЦД. Проте наявність токсичних алкалоїдів у складі цієї рослини обмежувало її використання в терапевтичних кількостях. Застосовуючи метод фракціонування екстракту *G. officinalis* з метою видалення токсичних алкалоїдів [3], отримали безалкалоїдну фракцію, збагачену компонентами, що виявляють гіпоглікемічну й антиоксидантну дію і не є токсичними.

Метою роботи було дослідити вплив безалкалоїдної фракції екстракту козлятника лікарського (БФЕКЛ) на маркерні показники оксидативно-нітративного стресу в нирках щурів за умов експериментального цукрового діабету (ЕЦД).

Матеріали та методи

Дослідження проводили на щурах лінії Wistar, яких утримували у стандартних умовах віварію, дотримуючись загальноестичних принципів проведення експериментів на тваринах відповідно до “Загальних принципів роботи на тваринах”, затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) і погоджених з положеннями “Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, Франція, 1985).

ЕЦД індукували внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (Sigma, США) з розрахунку 5,5 мг (у 10 мМ цитратному буфері, pH 5,5) на 100 г маси тіла тварини. Розвиток ЕЦД контролювали за вмістом глюкози у крові, яку визначали глюкозооксидазним методом з використанням набору реактивів “Філісіт-Діагностика”, Україна. Через два тижні після індукції ЕЦД тваринам *per os* вводили БФЕКЛ у дозі 0,6 г на 1 кг маси тіла тварини впродовж 14 діб.

Тварин було поділено на 4 групи: перша – контроль; друга – контрольні тварини, яким упродовж 14 днів *per os* вводили БФЕКЛ; третя – тварини з ЕЦД; четверта – тварини з ЕЦД, яким вводили досліджуваний екстракт за вищезазначеною схемою.

У роботі застосовували козлятник лікарський, який було інтродуковано у Дослідній станції лікарських рослин Інституту агроєкології і природокористування Національної академії аграрних наук України. З надземної частини козлятника лікарського отримували безалкалоїдний екстракт за розробленою нами і запатентованою схемою [3]. Для підвищення седиментаційної стійкості БФЕКЛ застосовували рамноліпідний біокомплекс *Pseudomonas sp.* PS-17 із колекції мікроорганізмів Відділення фізико-хімії ГК ІнФОВ ім. Л. М. Литвиненка НАН України, описано у патенті [4].

Вміст ТБК-позитивних продуктів визначали згідно з методикою, описаною [2]. Сумарну активність NO-синтази (КФ 1.14.13.39) й активність індукційної NO-синтази визначали спектрофотометрично [2, 5].

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою Microsoft Excel. Обчислення основних статистичних показників проводили за безпосередніми кількісними даними, отриманими в результаті досліджень (середнє арифметичне значення та стандартне відхилення). Для оцінки достовірності відмінностей між альтернативними наборами даних застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA).

Результати і їхнє обговорення

Зважаючи на важливу роль окислительно-нітративного стресу у виникненні та прогресуванні ускладнень ЦД, дослідили потенціал біологічно активних сполук БФЕКЛ пригнічувати накопичення кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ТБК-активних продуктів.

Розвиток ЕЦД супроводжувався підвищенням вмісту ТБК-позитивних продуктів у нирках щурів (на 50 %), порівняно з контрольною групою (рис. 1). На фоні гіперглікемії активується низка альтернативних метаболічних шляхів перетворення глюкози, внаслідок чого відбувається надмірне утворення АФО. Унаслідок високої реакційної здатності АФО взаємодіють із різними компонентами клітини, насамперед із фосфоліпідами мембран, та індуюють їхнє окиснення [1].

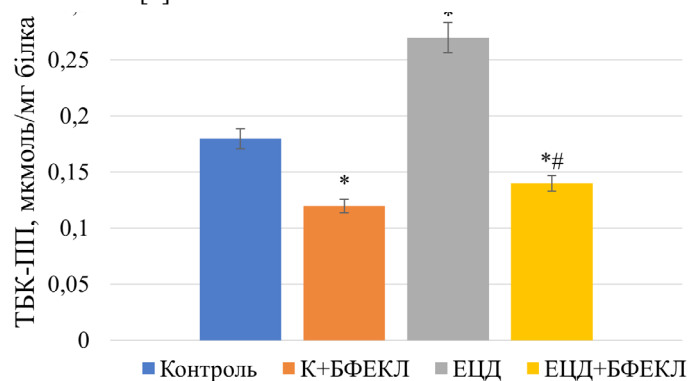


Рис. 1. Вміст ТБК-позитивних продуктів у нирках щурів у нормі, за умов ЕЦД і за введення БФЕКЛ.

* – різниця вірогідна порівняно з контролем, $P < 0,05$; # – різниця вірогідна порівняно з ЕЦД, $P < 0,05$

Під час введення БФЕКЛ вміст продуктів ПОЛ знижувався у гомогенатах нирки здорових (на 33,3 %) і хворих на діабет (на 48,1 %) тварин, що підтверджує антиоксидантний потенціал біологічно активних речовин досліджуваного екстракту.

У патогенезі діабетичної нефропатії важливу роль відіграє нітроген (II) оксид (NO) – потужний ендogenousний вазодилататор, який регулює системний артеріальний тиск і функцію нирок [6]. Негативний вплив NO головним чином пов'язаний з утворенням

потужного прооксиданта – пероксинітриту (ONOO^-), який є продуктом взаємодії NO та супероксид-аніон радикала. Зростання вмісту ONOO^- спричиняє розвиток оксидативно-нітративного стресу та виникнення хронічних діабетичних ускладнень [15].

Нами було проведено визначення вмісту стабільних метаболітів NO – нітрит (NO_2^-) та нітрат-аніонів (NO_3^-) (рис. 2–3) і активності NO-синтази (рис. 4–5). Аналіз отриманих результатів показав підвищення вмісту нітрит-аніонів у гомогенатах нирок тварин з ЕЦД на 51 %, порівняно з контролем. Введення БФЕКЛ зумовило вірогідне зниження вмісту NO_2^- у хворих на діабет тварин на 65,5 %, проте ми не виявили статистично вірогідних змін цього показника у здорових тварин, яким вводили екстракт (рис. 2).

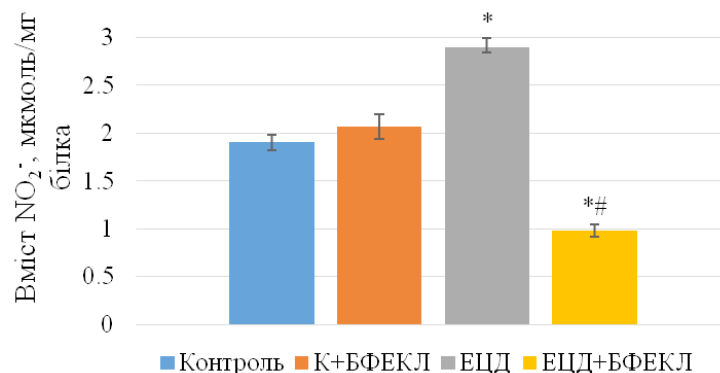


Рис. 2. Вміст нітрит-аніонів у гомогенатах нирки щурів у нормі, за умов ЕЦД і за введення БФЕКЛ.

* – різниця вірогідна порівняно з контролем, $P < 0,05$; # – різниця вірогідна порівняно з ЕЦД, $P < 0,05$

У результаті проведених досліджень показано, що у тварин з ЕЦД на фоні підвищення вмісту нітрит-аніонів у гомогенатах нирок також зростає вміст нітрат-аніонів на 24,2 %, порівняно з контролем (рис. 2–3). Підвищення вмісту нітрит- і нітрат-аніонів у нирках, яке опосередковано свідчить про посилене утворення оксиду нітрогену (NO) в нирці, порушує функціональний стан цього органа і спричиняє патофізіологічні та морфологічні зміни за діабетичної нефропатії [9]. Після введення БФЕКЛ здоровим тваринам вміст NO_3^- істотно не змінювався, проте зниження цього показника відмічено у тварин з ЕЦД, яким вводили досліджуваний екстракт (на 41,5 % щодо діабету) (рис. 3).

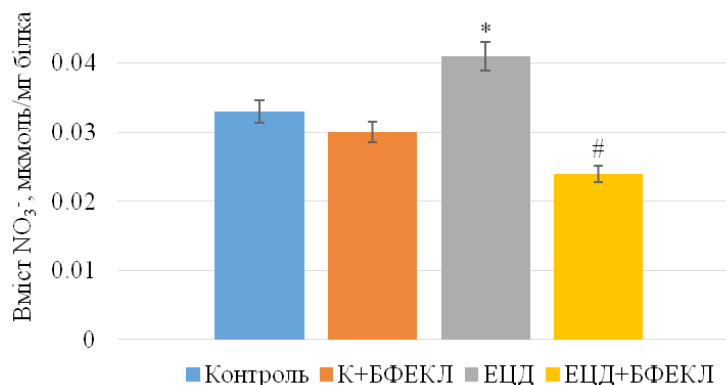


Рис. 3. Вміст нітрат-аніонів у гомогенатах нирки щурів у нормі, за умов ЕЦД та за введення БФЕКЛ.

* – різниця вірогідна порівняно з контролем, $P < 0,05$; # – різниця вірогідна порівняно з ЕЦД, $P < 0,05$

В організмі людини і тварин NO синтезується з L-аргініну [12]. Цю реакцію каталізує фермент NO-синтаза (NOS). NO утворюється у багатьох тканинах за участю чотирьох різних ізоформ NOS: нейрональної NOS-1 (nNOS), індукцибельної NOS-2 (iNOS), ендотеліальної NOS-3 (eNOS) і мітохондріальної NOS (mtNOS) [19]. Ізоформи nNOS і eNOS залежать від Ca^{2+} /кальмодулін, тоді як кальцій-незалежна iNOS регулюється різними цитокінами. У нирках високі рівні nNOS виявлено у структурі, яку називають щільна пляма (macula densa): eNOS міститься в клубочкових аферентних і еферентних артеріолах, а iNOS локалізується у мезенгіальних клітинах.

У результаті проведеного експерименту ми встановили підвищення активності сумарної NOS у нирках (на 34,4 %, порівняно з контролем), що узгоджується зі змінами вмісту стабільних метаболітів NO (рис. 2–4). Двотижневе введення БФЕКЛ зумовило вірогідне зниження активності досліджуваного ензиму у хворих на діабет тварин на 17,9 % щодо діабету (рис. 4). Цікаво, що у здорових тварин, яким вводили цей екстракт, відмічено незначне підвищення активності NO-синтази, що пояснює тенденцію до підвищення вмісту нітрит-аніонів у здорових тварин, яким вводили екстракт козлятника лікарського.

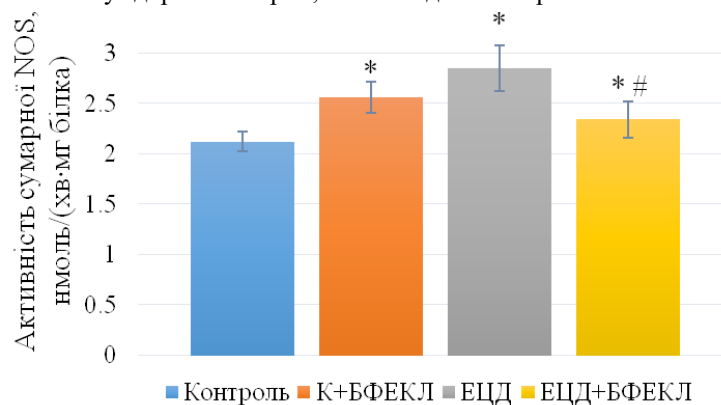


Рис. 4. Активність сумарної NO-синтази у нирках щурів у нормі, за умов ЕЦД та за введення БФЕКЛ. * – різниця вірогідна порівняно з контролем, $P < 0,05$; # – різниця вірогідна порівняно з ЕЦД, $P < 0,05$

Підвищення сумарної активності NO-синтази за умов ЕЦД встановлено на тлі зростання активності iNOS удвічі щодо контролю (рис. 5).

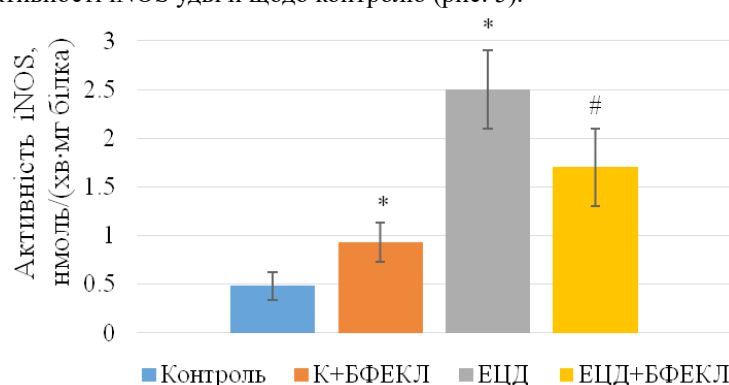


Рис. 5. Активність індукцибельної NO-синтази в гомогенатах нирки щурів у нормі, за умов ЕЦД та за введення БФЕКЛ. * – різниця вірогідна порівняно з контролем, $P < 0,05$; # – різниця вірогідна порівняно з ЕЦД, $P < 0,05$

Активність cNOS при цьому знижувалася (рис. 6). За введення БФЕКЛ хворим на ЦД тваринам активність iNOS знижувалася на 32 % щодо діабету (рис. 5–6). Ми не виявили статистично вірогідних змін активності cNOS за умов введення екстракту козлятника лікарського здоровим і хворим на ЦД тваринам (рис. 6).

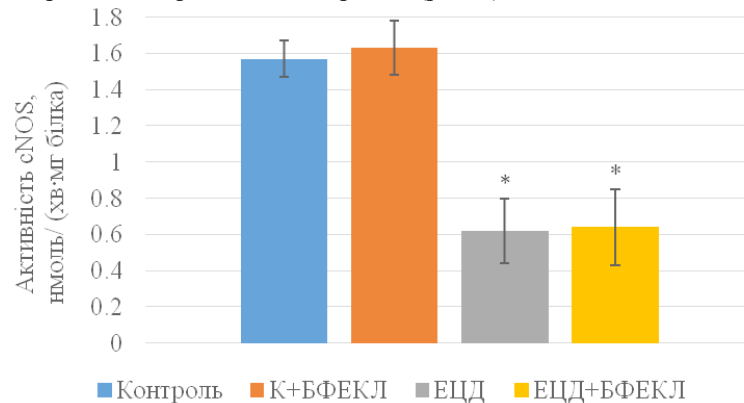


Рис. 6. Активність конститутивної NO-синтази в гомогенатах нирки щурів у нормі, за умов ЕЦД та за введення БФЕКЛ. * – різниця вірогідна порівняно з контролем, $P < 0,05$

Отже, за умов ЕЦД встановлено збільшення вмісту маркерних показників оксидативно-нітративного стресу – ТБК-позитивних продуктів, нітрит- і нітрат-аніонів та сумарної активності NO-синтази у нирках щурів. Збільшення вмісту стабільних метаболітів NO у нирках пов'язано зі збільшенням активності iNOS. Отримані результати узгоджуються з літературними даними, згідно з якими гіперглікемія посилює експресію iNOS, але не eNOS в інших тканинах [20]. Також на молекулярному рівні доведено роль активації c-Jun N-термінальної кінази (JNK1/2) в експресії гена iNOS, що індукується гіперглікемією [20]. JNK належить до родини стрес-активованих MAP-кіназ, які контролюють ріст, диференціювання, апоптоз клітин, розвиток запалення й інші внутрішньоклітинні процеси. JNK теж активують внутрішньоклітинний синтез NO, який є медіатором запалення, модифікує білки, пошкоджує нуклеїнові кислоти і бере участь у розвитку атеросклерозу [13].

Введення БФЕКЛ тваринам з ЕЦД зумовлювало зменшення вмісту нітрит- і нітрат-аніонів, активності індукуючої NO-синтази, а також вмісту ТБК-позитивних продуктів. Отримані результати підтверджують здатність біологічно активних речовин, наявних у складі безалкалоїдного екстракту *G. officinalis* пригнічувати прояви оксидативно-нітративного стресу в нирках за досліджуваної патології. У попередніх наших дослідженнях методом хроматомаспектрометрії визначено компонентний склад безалкалоїдного екстракту козлятника лікарського та виявлено у його складі сполуки з антиоксидантними властивостями, а саме фітол, флавоноїди, фенольні кислоти, вітамін Е [1, 10, 16]. Антиоксиданти слугують пасткою електронів і вільних радикалів, таким чином пригнічуючи окиснювальні процеси у клітині. Крім того, показано, що застосування антиоксидантів зумовлює інгібування JNK1/2 та пригнічує експресію гена iNOS, індуковану гіперглікемією [17, 20].

Отримані результати демонструють коригуючий вплив безалкалоїдного екстракту козлятника лікарського на прояви оксидативно-нітративного стресу в нирках щурів за умов ЕЦД. Встановлений антиоксидантний ефект досліджуваного екстракту вказує на те, що козлятник лікарський може слугувати джерелом біологічно активних речовин природного

походження, які ефективно запобігатимуть не лише гіперглікемії, а й розвитку оксидативно-нітративного стресу. Проведені дослідження вказують на перспективність застосування БФЕКЛ як основи для створення антидіабетичних препаратів і функціональних харчових продуктів для комплексної терапії та запобігання ускладненням цукрового діабету.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Лупак М. І., Хохла М. Р., Гачкова Г. Я. та ін. Безалкалоїдна фракція екстракту козлятника лікарського (*Galega officinalis* L.) попереджає оксидативний стрес в умовах експериментального цукрового діабету // Укр. біохім. журнал. 2015. 87. № 4. С. 78–86.
2. Сибірна Н. О., Маєвська О. М., Барська М. Л. Дослідження окремих біохімічних показників за умов оксидативного стресу: навч. посіб. Львів: Вид. центр ЛНУ ім. І. Франка, 2006. 60 с.
3. Патент на корисну модель 96839 Україна. Спосіб одержання безалкалоїдного екстракту з козлятника лікарського з антидіабетичною дією. Заявник і власник Львівський національний університет імені Івана Франка. – № u20140797890347; заявл. 15.07.2015; опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4.
4. Патент на корисну модель UA 101202 U. Спосіб отримання фітопрепарату на основі безалкалоїдної фракції екстракту козлятника лікарського (*Galega officinalis* L.); заявл. 06.04.2015; опубл. 25.08.2015, Бюл. № 16. 18 с.
5. Dawson J., & Knowles R. G. Microtiter-Plate Assay of Nitric Oxide Synthase Activity. Molecular Biotechnology. 1999. 12 (3). P. 275–280. <https://doi.org/10.1385/MB:12:3:275>.
6. Efiog E. E., Bazireh H., Fuchs et al. Crosstalk of Hyperglycaemia and Cellular Mechanisms in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease // Int. J. Mol. Sci. 25 (20). 10882. <https://doi.org/10.3390/ijms252010882>.
7. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 2021.
8. Kanwugu O. N., Glukhareva T. V., Danilova I. G. et al. Natural antioxidants in diabetes treatment and management: prospects of astaxanthin // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2022. 62 (18). P. 5005–5028. doi: 10.1080/10408398.2021.1881434.
9. Khamaisi M., Keynan S., Bursztyn M. et al. Role of renal nitric oxide synthase in diabetic kidney disease during the chronic phase of diabetes // Nephron Physiol. 2006. 102 (3–4). P. 72–80. doi: 10.1159/000089946.
10. Kruk J., Aboul-Enein B. H., Duchnik E. et al. Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise // J. Physiol. Sci. 2022. 72. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00845-1>.
11. Ma X., Ma J., Leng T. et al. Advances in oxidative stress in pathogenesis of diabetic kidney disease and efficacy of TCM intervention // Ren. Fail. 2023. 45 (1). – 2146512. doi: 10.1080/0886022X.2022.2146512.
12. Mogher Kh., Shoshana K., Michael B. Role of renal nitric oxide synthase in diabetic kidney disease during the chronic phase of diabetes // Nephron. Physiol. 2006. 102 (3–4). P. 72–80. doi: 10.1159/000089946.
13. Pal M., Febbraio M. A., Lancaster G. I. The roles of c-Jun NH2-terminal kinases (JNKs) in obesity and insulin resistance // J. Physiol. 2016. 594 (2). P. 267–279. doi: 10.1113/JP271457.
14. Rispoli R. M., Popolo A., De Fabrizio et al. Targeting Inflammatory Imbalance in Chronic Kidney Disease: Focus on Anti-Inflammatory and Resolution Mediators // Int. J. Mol. Sci. 2025. 26 (7). P. 3072. doi: 10.3390/ijms26073072.
15. Sokolovska J., Dekante A., Baumann L. et al. Nitric oxide metabolism is impaired by type 1 diabetes and diabetic nephropathy // Biomedical Reports. 2020. 12. P. 251–258. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1288>.

16. Santos C. C., Salvadori M. S., Mota V. G. et al. Antinociceptive and Antioxidant Activities of Phytol In Vivo and In Vitro Models // *Neurosci. J.* 2013. 949452. doi: 10.1155/2013/949452.
17. Soskić S. S., Dobutović B. D., Sudar E. M. et al. Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance Diabetes and Heart Failure // *Open Cardiovasc Med. J.* 2011. 5. P. 153–63. doi: 10.2174/1874192401105010153.
18. Sun Y., Jin D., Zhang Z. et al. Effects of antioxidants on diabetic kidney diseases: mechanistic interpretations and clinical assessment // *Chin. Med.* 2023. 18. 3. P. 2–21. doi.org/10.1186/s13020-022-00700-w.
19. Syed M. A., Navatha Sh. Sh., Anik Karan S. M. et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications // *Advanced Science.* 2023. 10. P. 30. doi: 10.1002/advs.202303259.
20. Yang P., Cao Y., Li H. Hyperglycemia induces inducible nitric oxide synthase gene expression and consequent nitrosative stress via c-Jun N-terminal kinase activation // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2010. 203 (2). P. 185. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.003
21. Zahra M., Abrahamse H., George B. P. Flavonoids: Antioxidant Powerhouses and Their Role in Nanomedicine // *Antioxidants.* 2024. 13 (8). P. 922. doi.org/10.3390/antiox13080922.

Стаття надійшла до редакції 07.05.25

доопрацьована 19.05.25

прийнята до друку 20.05.25

INHIBITION OF DIABETES-INDUCED OXIDATIVE-NITRATIVE STRESS IN RAT KIDNEYS BY THE ALKALOID-FREE FRACTION OF *GALEGA OFFICINALIS* EXTRACT

H. Hachkova, N. Sybirna

*Ivan Franko National University of Lviv
4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine
e-mail: halyna.hachkova@lnu.edu.ua*

Oxidative-nitrative stress induced by hyperglycaemia plays a key role in the development of complications of diabetes mellitus (DM), in particular, nephropathy. Thus, it is important to study the antioxidant activity of various compounds, including natural antioxidants of plant origin, to reduce the risk of diabetic complications. The combination of antioxidants and traditional antidiabetic drugs will provide more effective glycaemic control, and naturally occurring drugs have fewer side effects.

The present study aims to investigate the corrective effect of alkaloid-free fraction (AFF) from *Galega officinalis* extract on the markers of oxidative and nitrative stress in the experimental diabetes mellitus (EDM) in the rat kidney. In this study, we used medicinal plant (*Galega officinalis* L.). This plant has long been used in folk medicine to treat mild forms of diabetes, but the content of toxic alkaloids limits the possibility of its use in therapeutic amounts. AFF enriched with components with potential hypoglycemic and antioxidant activity, and demonstrating no toxicity, was obtained from the aerial parts of *Galega officinalis*.

An increase in the levels of stable NO metabolites – nitrite and nitrate anions and the activity of inducible NO-synthase (iNOS) was observed in the kidneys of rats, which, along with elevated levels of TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), indicates the development of oxidative-nitrative stress under experimental diabetes mellitus (EDM) conditions. A reduction in nitrite and nitrate anion content, NOS activity, and TBARS levels was

noted in diabetic animals treated with the AFF from *Galega officinalis* extract for 14 days. The obtained results confirm the antioxidant properties of AFF from *G. officinalis* extract under diabetic conditions. The main active components of *G. officinalis* extract responsible for its antioxidant activity are phytol, flavonoids, and phenolic acids. The combination of hypoglycemic and antioxidant effects of AFF from *G. officinalis* extract may not only contribute to the compensation of hyperglycemia but also reduce the risk of developing diabetes-associated complications such as neuropathy, nephropathy, and retinopathy caused by oxidative-nitrative stress.

Keywords: diabetes mellitus, *Galega officinalis*, oxidative and nitrative stress, antioxidant effect