

## АНОТАЦІЯ

Дзидзан О. В. Антидіабетичний та антиоксидантний ефекти екстрактів плодів дерену справжнього (*Cornus mas L.*) за експериментального цукрового діабету – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії 091 “Біологія” (09 – Біологія). – Львівський національний університет імені Івана Франка. – Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню гіпоглікемічних та антиоксидантних властивостей екстрактів червоних і жовтих плодів дерену справжнього та логанової кислоти на моделі експериментального цукрового діабету у щурів та здатності екстрактів зменшувати негативний вплив окислювально-карбонільного стресу на функціональний стан лейкоцитів периферичної крові.

Цукровий діабет й досі залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем суспільства, адже належить до 10 найпоширеніших захворювань в усьому світі і призводить до ураження багатьох систем та органів. Однією з причин розвитку серйозних ускладнень є виникнення інфекційно-запальних процесів за діабету, що обумовлено порушенням функціонування імунокомпетентних клітин крові, зокрема лейкоцитів. Серед усіх клітин організму клітини крові одні з перших зазнають безпосереднього впливу високої концентрації глюкози. Довготривала гіперглікемія зумовлює надмірне утворення активних форм кисню (АФО), що спричиняють численні ушкодження, метаболічні зміни та розвиток окислювального стресу.

З огляду на це, пошук препаратів, що здатні проявляти широкий спектр дії і характеризуються не лише гіпоглікемічними властивостями, але й здатні зменшувати негативний вплив окислювального стресу є важливим у терапії цукрового діабету. За останні десятиліття, незважаючи на значний прогрес, досягнутий у дослідженні антидіабетичних препаратів, результати лікування пацієнтів все ще далекі від досконалості. Ці методи лікування мають деякі недоліки, включаючи виникнення стійкості до ліків, побічних ефектів і навіть токсичність, а також висока вартість препаратів. Тому, фітотерапія залишається одним з важливих джерел

отримання біологічно-активних компонентів для розробки антидіабетичних препаратів. Перспективною рослиною, яка поширена на території України та центральної Європи, є дерен справжній (*Cornus mas* L.). Плоди цієї рослини та препарати на їх основі здавна використовуються у народній медицині, проявляють різноманітні фармакологічні властивості, проте їхні ефекти є мало дослідженими за ЦД, зокрема їх вплив на імунокомпетентні клітини крові. Тому, отримання екстрактів плодів дерену справжнього та вивчення їх біологічних властивостей дасть змогу оцінити перспективу використання екстрактів як можливих препаратів для терапії діабету.

У результаті аналізу якісного та кількісного складу отриманих екстрактів червоних і жовтих плодів дерену справжнього виявлено 29 основних сполук з двох груп: 8 іридоїдів та 21 фенольна сполука, зокрема антоціани, фенольні кислоти та флавоноли. Водночас, встановлено, що антоціани та похідні кемпферолу були ідентифіковані виключно в екстракті червоних плодів дерену справжнього. Серед іридоїдів виділено три ізомери логанової кислоти, сверозид, логанін, секоксилоганін і два ізомери корнузиду. Виявлено, що вміст логанової кислоти у складі обох екстрактів є найвищим серед усіх ідентифікованих сполук та зокрема групи іридоїдів і тому, логанову кислоту екстрагували з жовтих плодів дерену справжнього і досліджували як окремий екстракт.

Вперше встановлено цукрознижувальний ефект екстрактів червоних і жовтих плодів дерену справжнього у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом за введення у дозі 20 мг/кг маси тіла впродовж 14 днів, на що вказують зниження концентрації глюкози та інтегрального показника площі під глікемічними кривими. Екстракт логанової кислоти не проявляв гіпоглікемічного ефекту. Водночас, достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну виявлено лише у відповідь на введення екстракту червоних плодів дерену. Такі результати свідчать про сильніший гіпоглікемічний потенціал цього екстракту, що, ймовірно, пов'язано з наявністю в його складі сполук, відсутніх в інших екстрактах.

Досліджено здатність екстрактів плодів дерену інгібувати активність  $\alpha$ -глюкозидази як один з можливих механізмів встановленої гіпоглікемічної дії.

Виявлено інгібувальний ефект усіх досліджуваних екстрактів плодів дерену справжнього на активність  $\alpha$ -глюкозидази *Saccharomyces cerevisiae*. Проте встановлено, що екстракт червоних плодів виявляє найсильніші інгібувальні властивості, а здатність логанової кислоти пригнічувати активність цього ензиму була слабшою порівняно з екстрактами червоних і жовтих плодів. Водночас, доведено, що екстракти жовтих і червоних плодів проявляли змішаний, а логанова кислота – неконкурентний тип інгібування  $\alpha$ -глюкозидази, що може пояснити різницю в ефективності впливу екстрактів на активність ензиму *in vitro* та їх гіпоглікемічний ефект *in vivo*.

З'ясовано, що екстракти плодів дерену справжнього сприяли приросту маси тіла у щурів з експериментальним ЦД. Такі результати свідчать про позитивний вплив екстрактів на метаболічні процеси в організмі. Встановлено підвищення середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті за введення екстракту жовтих плодів дерену та логанової кислоти, а також зростання концентрації гемоглобіну у щурів, які отримували логанову кислоту. Також виявлено, що екстракти червоних і жовтих плодів сприяли збільшенню популяції еритроцитів із підвищеною стійкістю до кислотного гемолітика, що виражалось у зміщенні піку еритрограми вправо та зростанні часу гемолізу. Водночас, введення логанової кислоти не зумовлювало позитивних змін, а розподіл еритроцитів за віковими популяціями продемонстрував збільшення клітин зі зниженою резистентністю приблизно в 1,5 рази.

У результаті дослідження *in vitro* антиоксидантних властивостей екстрактів червоних і жовтих плодів *Cornus mas* L. на моделі мембран ліпосом з фосфатидилхоліну курячого яйця продемонстровано здатність обох екстрактів захищати ліпідну мембрану від вільних радикалів, індукованих хімічними та фізичними чинниками.

Досліджено також *in vivo* антиоксидантні властивості екстрактів плодів *Cornus mas* L. та вперше встановлено їх вплив на про/антиоксидантний статус лейкоцитів периферичної крові щурів за ЦД. Виявлено, що досліджувані екстракти обумовлювали зниження рівня АФО в лейкоцитах крові тварин з діабетом. Водночас, з'ясовано, що введення екстракту червоних плодів дерену сприяє

зростанню активності супероксиддисмутази та каталази, а також підвищенню активності глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону. Екстракт жовтих плодів дерену сприяв зростанню активності каталази та глутатіонпероксидази, а введення логанової кислоти тваринам із ЦД здійснювало позитивний вплив на глутатіонову ланку захисту та сприяло зростанню активності каталази.

Досліджено вплив екстрактів плодів *Cornus mas* L. на рівень перекисного окиснення ліпідів та формування кето- і альдегідопохідних модифікацій білків в умовах оксидативного стресу за експериментального цукрового діабету. Виявлено зниження вмісту у плазмі крові окисно-модифікованих білків (ОМБ) нейтрального характеру за введення екстракту червоних плодів дерену та логанової кислоти та рівня ОМБ основного характеру за введення екстракту жовтих плодів дерену і логанової кислоти. В лейкоцитах крові екстракт жовтих плодів і логанова кислота позитивно впливали на обидва показники окисної модифікації білків, в той час як екстракт червоних плодів достовірно знижував лише продукти нейтрального характеру. Також встановлено, що екстракт червоних плодів дерену сприяв зниженню вмісту ТБК-активних продуктів у лейкоцитах і плазмі крові, натомість екстракт жовтих плодів і логанова кислота спричиняли зміни цього показника лише у лейкоцитах.

Виявлено зниження активності мієлопероксидази (МПО) в лейкоцитах крові щурів з діабетом та зростання активності цього ензиму в плазмі крові, що, ймовірно, пов'язано з посиленням дегрануляції лейкоцитів. Підтверджено зв'язок МПО з розвитком оксидативного стресу за діабету, що проявлялося у зростанні рівня ще одного біомаркера окисного пошкодження протеїнів – кінцевих продуктів оксидації (англ. AOPPs) в плазмі крові. З'ясовано, що екстракти червоних і жовтих плодів дерену сприяли зростанню активності МПО і рівня AOPPs у лейкоцитах, а екстракт логанової кислоти впливав лише на вміст кінцевих продуктів оксидації. Введення екстрактів червоних і жовтих плодів теж сприяло зниженню обох показників в плазмі крові, натомість логанова кислота проявляла свій ефект лише на активність МПО.

Одержані результати свідчать про перспективність використання досліджених екстрактів як компонентів антидіабетичних препаратів з антиоксидантною дією.

Досліджено ще один механізм негативного впливу високої концентрації глюкози, а саме її здатність неферментативно реагувати з білками з утворенням кінцевих продуктів глікації (англ. AGEs). Виявлено підвищення кількості AGEs у плазмі крові щурів за діабету, натомість, отримано цікаві результати, що свідчать про зниження рівня AGEs у лейкоцитах крові. Це, найімовірніше, пов'язано з порушенням поглинання глюкози лейкоцитами за цукрового діабету, що продемонстровано у наших дослідженнях. Оскільки відомо, що AGEs здатні реалізувати свій патологічний механізм дії, зокрема й посилювати оксидативний стрес, через зв'язування зі специфічними рецепторами на поверхні клітин (англ. RAGE), досліджено також кількість цих рецепторів. Встановлено достовірне зростання кількості рецепторів до AGEs на мембрані лейкоцитів і збільшення рівня розчинної форми RAGE у плазмі за діабету. Виявлено, що екстракт червоних плодів дерену справжнього проявляв найкращий ефект серед усіх досліджуваних екстрактів і сприяв зниженню рівня AGEs в плазмі крові та рецепторів до них.

Проаналізовано причини зниження активності ензимів антиоксидантного захисту та виникнення функціональних порушень у лейкоцитах за діабету. Встановлено зменшення поглинання флюоресцентно-міченого аналога глюкози лейкоцитами за експериментального цукрового діабету порівняно з контрольними показниками. Водночас виявлено зниження рівня АТФ в лейкоцитах крові щурів з діабетом. Введення екстрактів плодів дерену справжнього та логанової кислоти сприяло зростанню поглинання глюкози лейкоцитами та супутньому підвищенню рівня АТФ у цих клітинах.

Дослідження біологічних властивостей екстрактів плодів дерену справжнього дало змогу встановити, що вони здатні впливати на рівень глюкози в крові (за винятком логанової кислоти), коригувати порушення метаболізму та функціонального стану лейкоцитів крові та зменшувати прояви оксидативно-карбонільного стресу за ЦД. Отримані експериментальні дані вказують на доцільність використання досліджуваних екстрактів як складових комплексної

терапії та розробки на їх основі нових фармакологічних препаратів для корекції порушень за діабету.

Ключові слова: екстракт червоних і жовтих плодів дерену справжнього, логанова кислота, експериментальний цукровий діабет, лейкоцити, вільні радикали, антиоксидантна система захисту, маркерні показники оксидативно-карбонільного стресу, модельні ліпідні мембрани, перекисне окиснення ліпідів, AGEs, RAGEs.

## SUMMARY

*Dzydzan O. V.* Antidiabetic and antioxidant effects of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruit extracts under experimental diabetes mellitus – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for a degree of Doctor of Philosophy 091 “Biology” (09 – Biology). – Ivan Franko National University of Lviv. – Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 2021.

The dissertation is focused on the study of properties of red and yellow fruits extracts of *Cornus mas* L. and loganic acid on the experimental model of diabetes mellitus in rats and the ability of extracts to reduce the negative impact of oxidative-carbonyl stress on the functional state of peripheral blood leukocytes.

Diabetes is still one of the most pressing medical and social problems in society, as it belongs to the 10 most common diseases in the world and affects many systems and organs. Development of infectious and inflammatory processes in condition of diabetes due to dysfunction of blood cells, in particular leukocytes, is one of the reasons of serious complications. Blood cells are among the first to be directly affected by high glucose concentrations. Prolonged hyperglycemia leads to excessive formation of reactive oxygen species (ROS), which causes numerous injuries, metabolic changes and the development of oxidative stress. Considering this, the search for drugs that can exhibit a broad spectrum of action and are characterized not only by hypoglycemic properties, but also able to reduce the negative effects of oxidative stress is important in the treatment of diabetes.

In recent decades, despite significant progress in the study of antidiabetic drugs, the results of treatment of patients are still far from perfect. These treatments can cause drug resistance, side effects and even toxicity or use high-cost drugs. Therefore, phytotherapy remains one of the important sources of biologically active compounds for the development of antidiabetic drugs. A promising plant, which is widespread in Ukraine and Central Europe, is cornelian cherry (*Cornus mas* L.). The fruits of this plant and medicine based on them have long been used in folk medicine, show a variety of pharmacological properties, but their effects have been little studied in diabetes, including their effect on immunocompetent blood cells. Therefore, obtaining extracts of *Cornus mas* L. fruits and

studying their biological properties will allow us to assess the prospects of using the extracts as possible drugs for the diabetes treatment.

The qualitative and quantitative composition of red and yellow fruits extracts of *Cornus mas* L. was analyzed, 29 compounds from two main groups were found: 8 iridoids and 21 phenolic compounds, in particular anthocyanins, phenolic acids and flavonols. At the same time, it was found that anthocyanins and kaempferol derivatives were identified exclusively in the red fruit extract of cornelian cherry. Among the iridoids, three isomers of loganic acid, sweroside, loganin, secoxyloganin, and two isomers of cornuside were identified. It was found that the content of loganic acid in both extracts is the highest among all identified compounds and in particular the iridoids. Therefore, loganic acid was extracted from the yellow fruits of cornelian cherry and was studied as a separate extract. For the first time, the hypoglycemic effect of red and yellow fruit extracts of cornelian cherry was found under administration at a dose of 20 mg/kg body weight for 14 days to rats with streptozotocin-induced diabetes, evidenced by a decrease in glucose concentration and integral area under glycemic curves. Loganic acid did not improve blood glucose level. At the same time, a significant decrease in the level of glycosylated hemoglobin was found only in response to the administration of red fruit extract of cornelian cherry. These results indicate a stronger hypoglycemic potential of this extract, which is probably due to the presence of compounds not found in other extracts. The ability of *Cornus mas* L. fruit extracts to inhibit  $\alpha$ -glucosidase as one of the possible mechanisms of established hypoglycemic action was studied. The inhibitory effect of all cornelian cherry extracts on the  $\alpha$ -glucosidase *Saccharomyces cerevisiae* was revealed. However, red fruit extract was found to have the strongest inhibitory properties, while loganic acid ability to suppress this enzyme was weaker compared to red and yellow fruit extracts. At the same time, yellow and red fruit extracts possess mixed type and loganic acid has non-competitive type of  $\alpha$ -glucosidase inhibition. These results may explain the difference in the extracts efficacy on enzyme activity *in vitro* and their hypoglycemic potential *in vivo*.

Extracts of cornelian cherry fruit were found to increase body weight in rats with experimental diabetes. These results indicate a positive effect of extracts on metabolic



processes in the body. An increase in the average hemoglobin content in one erythrocyte under administration of yellow fruit extract and loganic acid, as well as an increase in the concentration of hemoglobin in rats receiving loganic acid was found. It was also revealed that extracts of red and yellow fruits contributed to an increase in the population of erythrocytes with increased resistance to acid hemolytic, which was characterized by the shift of the erythrogram peak to the right and prolongation of hemolysis. At the same time, administration of loganic acid did not cause positive changes and leads to increase in cells with reduced resistance by about 1.5 times.

An *in vitro* study of the antioxidant properties of *Cornus mas* L. red and yellow fruit extracts in a model of phosphatidylcholine liposome demonstrated the ability of both extracts to protect the lipid membrane from free radicals induced by chemical and physical factors.

The *in vivo* antioxidant properties of *Cornus mas* L. fruit extracts were also studied and their effect on pro/antioxidant status of peripheral blood leukocytes of rats in diabetes was established for the first time. It was found that the studied extracts caused a decrease in the level of ROS in blood leukocytes of animals with diabetes. At the same time, it was revealed that the administration of red fruit extract leads to increase the activity of superoxide dismutase and catalase, as well as increase the activity of glutathione reductase and the content of reduced glutathione. The extract of yellow fruit contributed to the increase of catalase and glutathione peroxidase activity, and the administration of loganic acid to animals with diabetes had a positive effect on glutathione-dependent antioxidant defense and increased activity of catalase.

The effect of fruit extracts of *Cornus mas* L. on the level of lipid peroxidation and formation of carbonyl-modified proteins (oxidatively modified proteins) under conditions of oxidative stress in experimental diabetes mellitus was studied out. There was a decrease in plasma content of oxidatively modified proteins (OMB) of neutral character under red fruit extract and the level of OMB of basic character under yellow fruit extract administration. Loganic acid caused a decrease the content of both OMB in plasma. In blood leukocytes, yellow fruit extract and loganic acid had a positive effect on both indicators of OMB, while red fruit extract significantly reduced only neutral products. It

was also found that the extract of red fruit lead to reduce the content of TBA-active products in leukocytes and blood plasma, while yellow fruit extract and loganic acid caused changes in this indicator only in leukocytes.

There has established a decrease in myeloperoxidase (MPO) activity in blood leukocytes of diabetic rats and an increase in the activity of the enzyme in plasma, which is probably due to intensification of leukocyte degranulation. Relation between MPO and development of oxidative stress in diabetes, which was manifested by an increase in the level of another biomarker of oxidative damage of proteins – advanced oxidation protein products (AOPPs) in blood plasma, has been confirmed. Extracts of red and yellow fruits of *Cornus mas* L. were found to increase the activity of MPO and the level of AOPPs in leukocytes, and loganic acid affected only the content of AOPPs. It was shown that administration of extracts of red and yellow fruits also contributed to the reduction of both indicators in blood plasma, while loganic acid led only to the decrease in the activity of MPO. The obtained results indicate the prospects of using the studied extracts as components of antidiabetic drugs with antioxidant properties.

Another mechanism of the deleterious effect of high glucose level, in particular its ability to react non-enzymatically with proteins with the formation of advanced glycation end products (AGEs), has been studied. An increase for AGEs in blood plasma of rats with diabetes was found, instead, interesting results were obtained, indicating a decrease in the AGEs level in blood leukocytes. This is likely due to impaired leukocyte glucose uptake in condition of diabetes, as demonstrated in our studies. In view of the fact that AGEs are known to be able to exert their pathological mechanism of action, including intensify oxidative stress, through binding to specific cell surface receptors (RAGE), the number of these receptors has also been investigated. There was a significant increase in the number of receptors for AGEs on leukocytes membrane and the level of soluble form of RAGE in plasma in diabetes. It was found that the extract of red fruit of cornelian cherry showed the best effect among all studied extracts and led to reduce the level of AGEs in blood plasma and receptors to them.

It was analyzed the reasons for decrease in the activity of antioxidant enzymes and leukocytes' functional disorders development in condition of diabetes. A reduce uptake of

fluorescently labeled glucose analogue by leukocytes under experimental diabetes mellitus was found compared to control values. At the same time, a decrease in the level of ATP in blood leukocytes of rats with diabetes was established. Administration of cornelian cherry red and yellow fruit extracts and loganic acid contributed to the increase in glucose uptake by leukocytes and the concomitant increase in intracellular ATP levels.

Investigation of the biological properties of cornelian cherry fruit extracts have shown that they can affect blood glucose level (except for loganic acid), ameliorate metabolic disorders and functional state of white blood cells and reduce the oxidative-carbonyl stress in condition of experimental diabetes. The obtained results indicate the feasibility of using the studied extracts as part of complex therapy and creation on their basis new pharmacological drugs for the correction of disorders in diabetes.

*Key words:* extracts of red and yellow fruits of cornelian cherry, loganic acid, experimental diabetes mellitus, leukocytes, free radicals, antioxidant defense system, markers of oxidative-carbonyl stress, model lipid membranes, lipid peroxidation, AGEs, RAGEs.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

**Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:**

1. Dzydzan, O., Bila, I., Kucharska, A. Z., Brodyak, I., & Sybirna, N. (2019). Antidiabetic effects of extracts of red and yellow fruits of cornelian cherries (*Cornus mas* L.) on rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Food & Function*, *10*(10), 6459–6472. <https://doi.org/10.1039/C9FO00515C> (Q1)
2. Dzydzan, O., Brodyak, I., Sokół-Łętowska, A., Kucharska, A. Z., & Sybirna, N. (2020). Loganic acid, an iridoid glycoside extracted from *Cornus mas* L. fruits, reduces of carbonyl/oxidative stress biomarkers in plasma and restores antioxidant balance in leukocytes of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Life*, *10*(12), 349. <https://doi.org/10.3390/life10120349> (Q2)
3. Seniv, M. B., Dzydzan, O. V., Brodyak, I. V., Kucharska, A. Z., & Sybirna, N. O. (2021). Antioxidant effect of extract of yellow fruits of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) in rats' leukocytes under streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Studia Biologica*, *15*(1), 15–26. <https://doi.org/10.30970/sbi.1501.645>

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Dzydzan O., Bila I., Babiy D., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2018, April 10–12). Changes of blood system's indicators in the experimental diabetes mellitus under *per os* administration of extracts from cornelian cherry (*Cornus mas* L.) [Oral presentation]. XIV International Scientific Conference for Students and PhD Students “Youth and progress of biology”, dedicated to the 185<sup>th</sup> anniversary from the birthday of B. Dybowski, Lviv, Ukraine, 58.
2. Brezvin Y., Bila I., Dzydzan O., Gordeichuk A., Kucharska A. Z., Brodyak I., Sybirna N. (2018, April 10–12). Effect of loganic acid on some indicators of blood system under experimental diabetes mellitus [Oral presentation]. XIV International Scientific Conference for Students and PhD Students “Youth and progress of biology”, dedicated to the 185<sup>th</sup> anniversary from the birthday of B. Dybowski, Lviv, Ukraine, 57.

3. Ukhin A., Izhytskyi V., Dzydzan O., Bila I., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2018, April 10–12). Hypoglycemic effect of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) extracts under streptozotocin induced diabetes mellitus in rats [Poster presentation]. XIV International Scientific Conference for Students and PhD Students “Youth and progress of biology”, dedicated to the 185<sup>th</sup> anniversary from the birthday of B. Dybowski, Lviv, Ukraine, 81–82.
4. Dzydzan O., Bila I., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2018, April 16–20). Influence of *Cornus mas* L. extracts and loganic acid on blood erythrocytes under experimental diabetes mellitus [Symposium]. Third Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, Kyiv, Ukraine, 253.
5. Dzydzan O., Bila I., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2018, June 20–21). Effect of extract from red fruits of *Cornus mas* L. on the state of antioxidant defence system in leukocytes under experimental diabetes mellitus [Abstracts]. Eighth International Conference on “Quality and safety in food production chain”, Wrocław, Poland, 32–33.
6. Dzydzan O., Bila I., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2019, April 9–11). Effect of extract from yellow fruits of *Cornus mas* L. on the markers of antioxidant system in rats’ blood leukocytes under conditions of streptozotocin-induced diabetes mellitus [Oral presentation]. XV International scientific conference for students and PhD students “Youth and progress of biology”, dedicated to the 135<sup>th</sup> anniversary of J. Parnas, Lviv, Ukraine, 40.
7. Dzydzan O., Bila I., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2019, May 20–24). The Effect of the Iridoid – Loganic Acid from the *Cornus mas* L. fruits on plasma markers of oxidation stress in streptozotocin-induced diabetic rats [Symposium]. Fourth Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, Kyiv, Ukraine, 358.
8. Дзидзан О., Бродяк І., Кухарська А., Сибірна Н. (2019, 30 вересня – 4 жовтня). Антиоксидантний ефект екстрактів з плодів дерену справжнього (*Cornus mas* L.) і логанової кислоти у плазмі крові щурів за стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету [Тези]. XII Українському біохімічному

конгресі, присвяченому 165-й річниці від дня народження І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна, 87–88.

9. Мороз А. Сенів М., Дзидзан О., Бродяк І., Сибірна Н. (2020, 25 березня). Зміни в лейкоцитарній формулі крові щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом за введення логанової кислоти та екстрактів з червоних і жовтих плодів дерену справжнього (*Cornus mas L.*). Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених: Перспективні напрямки наукових досліджень лікарських та ефіроолійних культур, ДСЛР ІАП НААН, Лубни, Україна, 228–232.
10. Alfavitskyi O., Dzydzan O., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2020, April 27–29). Effect of extracts obtained from the *Cornus mas L.* fruits on the level of reactive oxygen species and oxidatively modified proteins in leukocytes under conditions of streptozotocin-induced diabetes [Oral presentation]. XVI International scientific conference for students and PhD students “Youth and progress of biology”, dedicated to the 75<sup>th</sup> anniversary of the Faculty of Biology of Ivan Franko National University of Lviv and 90<sup>th</sup> anniversary from the birthday of prof. M. P. Derkach, Lviv, Ukraine, 40.
11. Kalanova S., Seniv M., Moroz A., Dzydzan O., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2020, April 27–29). Effect of extract of red fruits of cornelian cherries (*Cornus mas L.*) on the activity of antioxidant defence enzymes in rat's red blood cells with streptozotocin-induced diabetes mellitus [Oral presentation]. XVI International scientific conference for students and PhD students “Youth and progress of biology”, dedicated to the 75<sup>th</sup> anniversary of the Faculty of Biology of Ivan Franko National University of Lviv and 90<sup>th</sup> anniversary from the birthday of prof. M. P. Derkach, Lviv, Ukraine, 42.
12. Dzydzan O. Moroz A., Seniv M., Kucharska A., Brodyak I., Sybirna N. (2020, October 1–2). Effect of iridoids and anthocyanins from the *Cornus mas L.* fruits on the antioxidant defense system in leukocytes under experimental diabetes mellitus. [Abstracts]. Fifth International scientific Conference “Actual problems of biochemistry, cell biology and physiology”, Dnipro, Ukraine, 95–96.

13. Dzydzan O., Chaban M., Brodyak I., Kucharska A. Z., Sybirna N. (2021, April 19–21). Glucose transport and ATP content in leukocytes under administration of *Cornus mas* L. fruit extracts to animals with streptozotocin-induced diabetes mellitus [Conference presentation]. XVII International Scientific Conference for Students and PhD Students “Youth and progress of biology”, Lviv, Ukraine, 55–56.
14. Dzydzan O., Kuchurka O., Brodyak I., Kucharska A. Z., Sybirna N. (2021, April 19–21). The extracts of *Cornus mas* L. fruits prevent the development of carbonyl stress in blood plasma of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus [Conference presentation]. XVII International Scientific Conference for Students and PhD Students “Youth and progress of biology”, Lviv, Ukraine, 57.
15. Dzydzan O. Kalanova S., Brodyak I., Kucharska A. Z., Sybirna N. (2021, April 19–21). An *in vitro* evaluation of hypoglycaemic potential of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruits’ extracts [Abstract]. XVII International Scientific Conference for Students and PhD Students “Youth and progress of biology”, Lviv, Ukraine, 56.