https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-197-205
УДК 615.038

Check for updates
CC BY 4.0

Оригинальная статья / Research article

Оценка влияния минерального комплекса рутина на степень выраженности противодиабетической активности

В. И. Топоркова*, Е. В. Вишняков, К. О. Сидоров, И. И. Тернинко, Д. Ю. Ивкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

***Контактное лицо:** Топоркова Валерия Игоревна. **E-mail:** toporkova.valeriya@pharminnotech.com

ORCID: В. И. Топоркова – https://orcid.org/0000-0002-5985-5156; Е. В. Вишняков – 0000-0002-4716-7866; К. О. Сидоров – https://orcid.org/0000-0002-7573-1719; И. И. Тернинко – https://orcid.org/0000-0002-2942-1015; Д. Ю. Ивкин – https://orcid.org/0000-0001-9273-6864.

Статья поступила: 20.10.2021 **Статья принята в печать:** 16.12.2021 **Статья опубликована:** 27.12.2021

Резюме

Введение. Сахарный диабет 2 типа на сегодняшний день считается одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний. Для профилактики и сопутствующего лечения данной патологии с успехом применяются различные фитопрепараты, такие как, например, побеги черники обыкновенной. Растение содержит фенольные соединения (антоцианы, флавоноиды, фенолкарбоновые и органические кислоты), которые обладают антиоксидантным и гипогликемическим эффектами, а также накапливает макро- и микроэлементы (Ca, Mg, Zn, Mn), в свою очередь способные влиять на течение сахарного диабета. Комплексы элементов с БАВ фенольного характера могут влиять на формирование фармакологического ответа или изменять его степень выраженности. Следовательно, можно выдвинуть гипотезу о потенцировании противодиабетического действия фенольных соединений при их существовании в виде минеральных комплексов.

Цель. Провести сравнительную оценку противодиабетической активности минерального комплекса рутина с цинком в сравнении с веществами предшественниками и извлечением из побегов черники для прогнозирования влияния элементов на течение данной патологии.

Материалы и методы. Объектами исследования были водный раствор (*C* = 0,18 мг/мл) модельного комплекса рутина с цинком с соотношением числа моль компонентов 1 : 1 и побеги черники обыкновенной, приобретенные в аптечной сети г. Санкт-Петербурга. По информации на упаковке регион заготовки сырья – Алтайский край, г. Барнаул, период заготовки черники – июль 2020 года. Комплекс рутина с цинком получали по методике, приведенной в литературе из фармацевтической субстанции рутина (Rutin, партия 332, годен до 26.03.2023, Sichuan Guangsong Pharmaceutical Co., Ltd., Китай, ФС 000569-060514) и водного раствора (*C* = 0,13 мг/мл) цинка хлорида (Цинк хлористый б/в, партия 39/G 4, годен до 09.10.2021, Нева Реактив, Россия, СТП ТУ КОМП 1-533-2012). Оптимальное соотношение компонентов 1 : 1 для формирования минерального комплекса, установлено нами ранее экспериментально с применением метода Джоба. Массу цинка хлорида, которую необходимо добавить к извлечению, и массу комплекса для приготовления его водного раствора рассчитывали на основании количественного содержания БАВ в побегах черники и определенного спектральным методом мольного соотношения компонентов, участвующих в образовании комплексного соединения. Количественное содержание основных групп БАВ (флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, органические кислоты) определяли спектрофотометрически на приборе СФ-2000 (Россия) и титриметрически с использованием методик, представленных в ГФ XIV ФС.2.5.0093.18 и ФС.2.5.0012.15. Противодиабетическое действие комплекса рутина с цинком оценивали в сравнении с водным извлечением из побегов черники обыкновенной (соотношение сырье : экстрагент – 1 : 80), водным раствором цинка хлорида (концентрация – 0,36 мг/мл) и их смесью (соотношение 1 : 1) на модели дексаметазон-индуцированного сахарного диабета второго типа у лабораторных животных. Определение концентрации глюкозы в крови проводили при помощи портативного глюкометра «AccuChek Active» (Roche Diabetes Care, Germany). Наличие глюкозурии и кетонурии устанавливали с помощью тест-полосок «Кетоглюк-1» (Биосенсор АН, Россия). Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Microsoft Excel по ОФС.1.1.0013.15.

Результаты и обсуждение. Результаты содержания глюкозы и кетонов в моче показали, что в процессе моделирования сахарного диабета для всех групп животных характерна глюкозурия и кетонурия, что подтверждало формирование патологического процесса у крыс. Меньшее содержание глюкозы и кетонов в моче обнаружилось у группы животных, которые получали комплекс рутина с цинком (концентрация глюкозы – менее 2,3 ммоль/л, концентрация кетонов – менее 0,2 ммоль/л). Измерение концентрации глюкозы в крови показало, что комплекс рутина с цинком обладает наиболее выраженным гипогликемическим эффектом, в то время как водное извлечение из побегов черники и водный раствор цинка хлорида оказывают минимальное противодиабетическое действие (содержание глюкозы в крови – 6,9 ммоль/л против 8,1 ммоль/л и 7,9 ммоль/л соответственно).

Заключение. Изучение влияния элементов в составе фенольных комплексов на течение сахарного диабета показало, что введение минералов положительно сказывается на степени выраженности фармакологического эффекта, что может служить подтверждением гипотезы о потенцировании противодиабетического действия фенольных соединений при их существовании в виде минеральных комплексов. Так, комплекс рутина с цинком проявлял максимальную активность в сравнении с раствором цинка хлорида, извлечения из побегов черники и их смеси, что позволяет утверждать, что форма существования природных фенольных соединений в составе минеральных комплексов является оптимальной как с точки зрения накопления, так и со стороны проявления фармакологического ответа. Результаты исследования создают предпосылки для дальнейшего изучения влияния различных элементов в комбинации с маркерными фенольными компонентами противодиабетических растительных препаратов на течение сахарного диабета, а также дают возможность сделать вывод о том, что природные минеральные комплексы обладают профилактическим действием в отношении данной патологии.

Ключевые слова: черника обыкновенная, минеральные комплексы, цинк, рутин, сахарный диабет

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. И. Тернинко, Д. Ю. Ивкин, В. И. Топоркова и Е. В. Вишняков придумали эксперимент и разработали методику его проведения. В. И. Топоркова и Е. В. Вишняков провели исследовательскую работу и статистическую обработку результатов. И. И. Тернинко, Д. Ю. Ивкин, В. И. Топоркова, Е. В. Вишняков и К. О. Сидоров участвовали в обсуждении результатов эксперимента и подготовке текста статьи.

© Топоркова В. И., Вишняков Е. В., Сидоров К. О., Тернинко И. И., Ивкин Д. Ю., 2021
© Toporkova V. I., Vishnyakov E. V., Sidorov K. O., Terninko I. I., Ivkin D. Yu., 2021

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП "Аналитический центр" ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Топоркова В. И., Вишняков Е. В., Сидоров К. О., Тернинко И. И., Ивкин Д. Ю. Оценка влияния минерального комплекса рутина на степень выраженности противодиабетической активности. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):197–205. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-197-205

Assessment of the Influence of the Mineral Complex of Rutin on the Degree of Expression of Anti-diabetic Activity

Valeriya I. Toporkova*, Evgeniy V. Vishnyakov, Kirill O. Sidorov, Inna I. Terninko, Dmitriy Yu. Ivkin

[1] Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

***Corresponding author:** Valeriya I. Toporkova. **E-mail:** toporkova.valeriya@pharminnotech.com

ORCID: Valeriya I. Toporkova – https://orcid.org/0000-0002-5985-5156; Evgeniy V. Vishnyakov – 0000-0002-4716-7866; Kirill O. Sidorov – https://orcid.org/0000-0002-7573-1719; Inna I. Terninko – https://orcid.org/0000-0002-2942-1015; Dmitriy Yu. Ivkin – https://orcid.org/0000-0001-9273-6864.

Received: 20.10.2021 **Revised:** 16.12.2021 **Published:** 27.12.2021

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes mellitus is currently considered one of the most common non-communicable diseases. For the prevention and concomitant treatment of this pathology, various herbal remedies are successfully used, such as, for example, blueberry shoots. The plant contains phenolic compounds (anthocyanins, flavonoids, phenolcarboxylic and organic acids), which have antioxidant and hypoglycemic effects, and also accumulates macro- and microelements (Ca, Mg, Zn, Mn), which in turn can affect the course of diabetes mellitus. Complexes of elements with phenolic biological active substances (BAS) can affect the formation of a pharmacological response or change its severity. Therefore, it is possible to put forward a hypothesis about the potentiation of the antidiabetic action of phenolic compounds when they exist in the form of mineral complexes.

Aim. To carry out a comparative assessment of the antidiabetic activity of the mineral complex rutin with zinc in comparison with precursor substances and extraction from blueberry shoots to predict the effect of elements on the course of this pathology.

Materials and methods. The objects of the study were an aqueous solution ($C = 0.18$ mg/ml) of a model complex of rutin with zinc with a molar ratio of components of 1 : 1 and blueberry shoots purchased from a pharmacy in St. Petersburg. According to the information on the packaging, the region of raw material procurement is Altai Territory, Barnaul, the period for harvesting blueberries is July 2020. The complex of rutin with zinc was obtained according to the method described in the literature from the pharmaceutical substance rutin (Rutin, batch 332, valid until 26.03.2023, Sichuan Guangsong Pharmaceutical Co., Ltd., China, FS 000569-060514) and an aqueous solution ($C = 0.13$ mg/ml) zinc chloride (Zinc chloride, batch 39/G 4, valid until 09.10.2021, Neva Reaktiv, Russia, STP TU COMP 1-533-2012). The optimal ratio of components 1 : 1 for the formation of a mineral complex was established by us earlier experimentally using the Job's method. The mass of zinc chloride, which must be added to the extraction, and the mass of the complex for the preparation of its aqueous solution were calculated on the basis of the quantitative content of biologically active substances in blueberry shoots and the molar ratio of the components involved in the formation of the complex compound determined by the spectral method. The quantitative content of the main groups of biologically active substances (flavonoids, hydroxycinnamic acids, organic acids) was determined spectrophotometrically on SF-2000 instrument (Russia) and titrimetrically using the methods presented in Russian Pharmacopoeia XIV FS.2.5.0093.18 and FS.2.5.0012.15. The antidiabetic effect of the complex of rutin with zinc was evaluated in comparison with an aqueous extract from the shoots of common blueberries (the ratio of raw materials: extractant – 1 : 80), an aqueous solution of zinc chloride (concentration – 0.36 mg/ml) and their mixture (ratio 1 : 1) on a model of dexamethasone-induced type 2 diabetes mellitus in laboratory animals. Determination of blood glucose concentration was carried out using a portable glucometer "AccuChek Active" (Roche Diabetes Care, Germany). The presence of glucosuria and ketonuria was established using Ketoglyuk-1 test strips (Biosensor AN, Russia). Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Excel program according to OFS.1.1.0013.15.

Results and discussion. The results of the content of glucose and ketones in urine showed that in the process of modeling diabetes mellitus, glucosuria and ketonuria are characteristic for all groups of animals, which confirmed the formation of a pathological process in rats. A lower content of glucose and ketones in urine was found in a group of animals that received a complex of rutin with zinc (glucose concentration – less than 2.3 mmol/l, ketone concentration – less than 0.2 mmol/l). Measurement of the concentration of glucose in the blood showed that the complex of rutin with zinc has the most pronounced hypoglycemic effect, while the water extract from blueberry shoots and an aqueous solution of zinc chloride have a minimal antidiabetic effect (blood glucose is 6.9 mmol/l versus 8,1 mmol/l and 7.9 mmol/l, respectively).

Conclusion. The study of the influence of elements in the composition of phenolic complexes on the course of diabetes mellitus showed that the introduction of minerals has a positive effect on the severity of the pharmacological effect, which can serve as confirmation of the hypothesis about the potentiation of the antidiabetic effect of phenolic compounds when they exist in the form of mineral complexes. Thus, the complex of rutin with zinc showed the maximum activity in comparison with the solution of zinc chloride, extraction from blueberry shoots and their mixture, which suggests that the form of existence of natural phenolic compounds in the composition of mineral complexes is optimal both from the point of view of accumulation and from the side manifestations of a pharmacological response. The results of the study create the preconditions for further study of the effect of various elements in combination with marker phenolic components of antidiabetic herbal preparations on the course of diabetes mellitus, and also make it possible to conclude that natural mineral complexes have a prophylactic effect against this pathology.

Keywords: common blueberry, mineral complexes, zinc, rutin, diabetes mellitus

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Inna I. Terninko, Dmitriy Yu. Ivkin, Valeriya I. Toporkova, Evgeniy V. Vishnyakov – methology, conceptualization. Valeriya I. Toporkova, Evgeniy V. Vishnyakov – research and statistical processing of the results. Inna I. Terninko, Dmitriy Yu. Ivkin, Valeriya I. Toporkova, Evgeniy V. Vishnyakov, Kirill O. Sidorov – discussion of results of the experiment, preparation of the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center" of the Federal State Budgetary Educational University of Higher Education SPCPU of the Ministry of Health of Russia in the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with he financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Toporkova V. I., Vishnyakov E. V., Sidorov K. O., Terninko I. I., Ivkin D. Yu. Assessment of the influence of the mineral complex of rutin on the degree of expression of anti-diabetic activity. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1): 197–205. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-197-205

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа является одним из самых часто встречающихся неинфекционных заболеваний в мире наряду с онкологией и патологиями сердечно-сосудистой системы [1]. По данным международной федерации диабета на 2019 год число людей в возрасте от 20 до 79 лет с сахарным диабетом составляло 463 миллиона, по прогнозам их количество к 2045 году возрастет до 700 миллионов. 374 миллиона человек имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа в связи с большим количеством предрасполагающих к нему факторов. При этом 54 % случаев заболевания сахарным диабетом диагностируется по обращаемости в рутинной клинической практике и 46 % случаев выявляется путем активного скрининга [2–4].

Фитотерапия на сегодняшний день используется в сопутствующем лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. В частности, побеги черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus L.*) содержат в своем составе фенольные соединения (флавоноиды (в т. ч. антоцианы), фенолкарбоновые кислоты, органические кислоты), которые проявляют доказанную противодиабетическую активность [5–7]. В основе механизма данного эффекта лежит антиоксидантная активность фенольных соединений. Кроме того, известно [8], что сочетание различных фенольных соединений (рутин, гиперозид, хлорогеновая кислота и др.), которые входят в состав черники, аддитивно воздействует на α-глюзидазу [9] – фермент, катализирующий расщепление сложных углеводов до глюкозы. Также в побегах черники в больших количествах содержатся дельфинидин и его гликозид (миртиллин) – фенольные соединения, относящиеся к группе антоцианов [10]. Помимо антиоксидантного действия они способны изменять экспрессию генов адипоцитов, которые косвенно участвуют в развитии сахарного диабета, увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность тканей к нему [11]. Также согласно литературным данным [12, 13] побеги черники обыкновенной имеют разнообразный элементный состав (хром, кальций, магний, цинк, марганец, медь, селен и др.), что позитивно сказывается на проявлении противодиабетического действия [14–17] комплексных растительных препаратов на основе данного ЛРС.

Растительные фенольные соединения (лиганды) и микро-, макроэлементы (комплексообразователи) являются структурными компонентами минеральных комплексов, представляющих особый интерес с точки зрения биологической активности относительно ряда заболеваний, в том числе и сахарного диабета [18, 19].

Поэтому **целью исследования** было провести сравнительную оценку противодиабетической активности модельного минерального комплекса рутина с цинком в сравнении с веществами предшественниками, которые накапливают побеги черники, и извлечением из побегов черники для прогнозирования влияния элементов на течение данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были водный раствор ($C = 0{,}18$ мг/мл) модельного комплекса рутина с цинком с соотношением числа моль компонентов 1:1 и побеги черники обыкновенной, приобретенные в аптечной сети г. Санкт-Петербурга. По информации на упаковке регион заготовки сырья – Алтайский край, г. Барнаул, период заготовки черники – июль 2020 года. Комплекс рутина с цинком получали по методике, приведенной в литературе [20] из фармацевтической субстанции рутина (*Rutin, партия 332, годен до 26.03.2023, Sichuan Guangsong Pharmaceutical Co., Ltd., Китай, ФС 000569-060514*) и водного раствора (C=0,13 мг/мл) цинка хлорида (Цинк хлористый б/в, партия 39/G 4, годен до 09.10.2021, Нева Реактив, Россия, СТП ТУ КОМП 1-533-2012). Оптимальное соотношение компонентов 1:1 для формирования минерального комплекса, установлено нами ранее экспериментально с применением метода Джоба [21].

Массу цинка хлорида, которую необходимо добавить к извлечению, и массу комплекса для приготовления его водного раствора рассчитывали на основании количественного содержания отдельных классов фенольных соединений в побегах черники и определенного спектральным методом мольного соотношения компонентов, участвующих в образовании комплексного соединения. Количества сырья и субстанций, используемых для приготовления извлечений и водных растворов веществ-предшественников, были рассчитаны на основании данных количественного определения групп БАВ (флавоноидов в пересчете на рутин, гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, органических кислот в пересчете на яблочную кислоту) в сырье черники обыкновенной. Количественное содержание основных групп БАВ определяли спектрофотометрически (флавоноиды, гидроксикоричные кислоты) на приборе СФ-2000 (Россия) и титриметрически (органические кислоты) с использованием методик, представленных в ГФ XIV ФС.2.5.0093.18 и ФС.2.5.0012.15 [22].

Противодиабетическое действие комплекса рутина с цинком оценивали в сравнении с водным извлечением из побегов черники обыкновенной (соотношение сырье:экстрагент – 1:80), водным раствором цинка хлорида (концентрация – 0,36 мг/мл) и их смесью (соотношение 1:1) на модели дексаметазон-индуцированного сахарного диабета второго типа у лабораторных животных. Определение концентрации глюкозы в крови проводили при помощи портативного глюкометра «AccuChek Active» (Roche Diabetes Care, Germany). Наличие глюкозурии и кетонурии устанавливали с помощью тест-полосок «Кетоглюк-1» (Биосенсор АН, Россия).

Исследование проводилось на крысах-самцах массой от 270 до 290 г. Было сформировано 5 групп по 6 животных (в т. ч. 1 контрольная). В течение 8 недель животные находились на высокожировой диете (21 % жира, 41 % фруктозы, 1,25 % холестерина,

36,75 % стандартного корма для лабораторных крыс). На 7 и 8 неделе крысам ежедневно подкожно вводили дексаметазон в дозе 0,4 мг/кг массы тела животного [23]. На протяжении всего исследования крысы внутрижелудочно получали исследуемые растворы в объеме 1,7 мл.

Расчет ориентировочных дозировок объектов исследования для изучения противодиабетической активности проводился следующим образом:

1. Согласно информации на упаковке для приготовления настоя из побегов черники обыкновенной необходимо 1,25 г лекарственного растительного сырья (ЛРС) и 100 мл экстрагента (свежекипяченая вода).
2. Расчет объема препарата для внутрижелудочного введения на 1 крысу:

$$\text{Доза} = \frac{\text{ТД} \cdot \text{КП} \cdot m}{70},$$

где ТД – терапевтическая доза для человека средней массой тела 70 кг; КП – коэффициент пересчета доз для лабораторных животных (для крыс КП = 6,2); m – масса тела лабораторного животного, кг.

$$\text{Доза} = \frac{100 \cdot 62 \cdot 0{,}28}{70} = 25 \text{ мл.}$$

3. Исходя из данных таблицы 1 производили расчет массы (1) и количества вещества (2) конкретной группы БАВ в 1,25 г ЛРС с помощью формул:

$$m_{\text{БАВ}} = \frac{c_{\text{БАВ}} \cdot 1{,}25}{100}, \quad (1)$$

$$n_{\text{БАВ}} = \frac{m_{\text{БАВ}}}{M}, \quad (2)$$

где $C_{\text{БАВ}}$ – содержание БАВ в 100 г ЛРС, % (таблица 1); M – молярная масса БАВ

4. Учитывая, что оптимальное соотношение компонентов для проведения процесса комплексообразования – 1 : 1, количество вещества цинка хлорида, необходимое для получения комплекса составляет $n_{ZnCl_2} = n_{\text{БАВ}}$.

Результаты опорных значений (по п. 3 и 4) для расчетов дозировок представлены в таблице 1:

5. Массу цинка хлорида ($ZnCl_2$) в граммах, необходимую для добавления к извлечению из побегов черники и для приготовления водного раствора, находили по формуле:

$$m_{ZnCl_2}(n_{1(ZnCl_2)} + n_{2(ZnCl_2)} + n_{3(ZnCl_2)}) \cdot M_{(ZnCl_2)} =$$

$$= (2{,}6 \cdot 10^{-5} + 4{,}8 \cdot 10^{-5} + 19 \cdot 10^{-5}) \cdot 136{,}3 = 0{,}036 \text{ г.}$$

6. Массу комплекса рутина с цинком в граммах для приготовления водного раствора рассчитывали по формуле:

$$m_{\text{комплекса}} = (M_{\text{рутина безв.}} + M_{Zn}) \cdot n_{\text{флав}} = (608{,}5 + 65{,}4) \cdot 2{,}6 \cdot 10^{-5} = 0{,}018.$$

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Microsoft Excel в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр» ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Динамику развития нарушения гликемии контролировали по показателям: масса тела, содержание глюкозы в крови, уровень глюкозы и кетонов в моче. В процессе моделирования сахарного диабета 2 типа у всех групп лабораторных животных наблюдалось первоначальное увеличение веса в 1,2 раза, связанное с потреблением большого количества жиров, так как животные содержались на высокожировой диете. После начала ежедневного введения дексаметазона и по окончании эксперимента наблюдалось снижение веса крыс. Это дает возможность предположить о протекании патологических изменений поджелудочной железы, в связи с которыми уменьшилось

Таблица 1. Опорные значения для расчетов дозировок объектов исследования

Table 1. Reference values for calculating dosages of research objects

№	Группа БАВ в пересчете на конкретное соединение Group of biologically active substances (BAS) in terms of a specific compound	$C_{\text{БАВ}}$, % C_{BAS}, %	$m_{\text{БАВ}}$, г m_{BAS}, g	$M_{\text{БАВ}}$, г/моль M_{BAS}, g/mol	$n_{\text{БАВ}}$, моль n_{BAS}, mol	$n(ZnCl_2)$, моль $n(ZnCl_2)$, mol
1	Сумма флавоноидов в пересчете на рутин The sum of flavonoids in terms of rutin	1,35	0,017	664,6	$2{,}6 \cdot 10^{-5}$	$2{,}6 \cdot 10^{-5}$
2	Сумма фенолкарбоновых кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту The sum of phenol carboxylic acids in terms of chlorogenic acid	1,39	0,017	354,3	$4{,}8 \cdot 10^{-5}$	$4{,}8 \cdot 10^{-5}$
3	Сумма органических кислот в пересчете на яблочную кислоту The sum of organic acids in terms of malic acid	2,11	0,026	134,1	$19 \cdot 10^{-5}$	$19 \cdot 10^{-5}$

поступление глюкозы в ткани организма и началась мобилизация запасов жиров для синтеза АТФ, а также глюкозурия и кетонурия, что подтверждало формирование патологического процесса (таблица 2).

Таблица 2. Результаты динамики массы тела лабораторных животных

Table 2. The results of the dynamics of the body weight of laboratory animals

Этапы проведения эксперимента Experiment steps	Результаты (n = 6) Results (n = 6)	
	$x_{ср} \pm \Delta x$, г $x_{av} \pm \Delta x$, g	ε, %
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной *Water extraction from common blueberry shoots*		
Начало эксперимента Start experiment	278 ± 30	10,8
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	346 ± 31	9,0
Окончание эксперимента End of experiment	298 ± 26	8,7
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной с цинком *Water extract from blueberry shoots with zinc*		
Начало эксперимента Start experiment	283 ± 13	4,5
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	325 ± 28	8,7
Окончание эксперимента End of experiment	278 ± 32	11,5
Водный раствор цинка хлорида *Zinc chloride aqueous solution*		
Начало эксперимента Start experiment	289 ± 7	2,5
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	339 ± 54	15,9
Окончание эксперимента End of experiment	284 ± 53	18,6
Водный раствор комплекса рутина с цинком *Aqueous solution of Zn-rutin complex*		
Начало эксперимента Start experiment	281 ± 10	3,6
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	334 ± 14	4,2
Окончание эксперимента End of experiment	286 ± 32	11,2
Контрольная группа *Control group*		
Начало эксперимента Start experiment	279 ± 15	5,4
6 неделя 6 week	329 ± 22	6,7
Окончание эксперимента End of experiment	280 ± 17	6,1

Динамика массы тела лабораторных животных на разных этапах исследования представлена в виде диаграммы на рисунке 1.

Анализ содержания глюкозы и кетонов в моче (таблица 3) показал, что в процессе моделирования сахарного диабета для всех групп животных характерна глюкозурия и кетонурия, что подтверждало формирование патологического процесса у крыс. Меньшее содержание глюкозы и кетонов в моче обнаружилось у группы животных, которые получали комплекс рутина с цинком (концентрация глюкозы – менее 2,3 ммоль/л, концентрация кетонов – менее 0,2 ммоль/л).

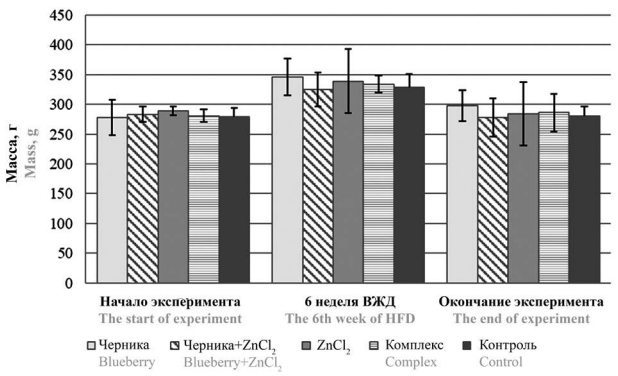

Рисунок 1. Динамика массы тела лабораторных животных на разных этапах исследования

Figure 1. Dynamics of the body weight of laboratory animals at different stages of the study

Таблица 3. Результаты измерения концентрации глюкозы и кетонов в моче

Table 3. The results of measuring the concentration of glucose and ketones in urine

Этапы проведения эксперимента Experiment steps	Результаты (n = 6) Results (n = 6)	
	$x_{ср.} \pm \Delta x$, ммоль/л $x_{av.} \pm \Delta x$, mmol/l	ε, %
Результаты измерения концентрации глюкозы в моче *The results of measuring the concentration of glucose in urine*		
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной *Water extraction from common blueberry shoots*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	2,3 ± 0,3	13,1
Окончание эксперимента End of experiment	4,7 ± 0,7	14,9
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной с цинком *Water extract from blueberry shoots with zinc*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	2,3 ± 0,3	13,1
Окончание эксперимента End of experiment	2,8 ± 0,4	14,3
Водный раствор цинка хлорида *Zinc chloride aqueous solution*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	2,3 ± 0,3	13,1
Окончание эксперимента End of experiment	2,8 ± 0,4	14,3

Этапы проведения эксперимента Experiment steps	Результаты (n = 6) Results (n = 6)	
	$x_{ср.} \pm \Delta x$, ммоль/л $x_{av.} \pm \Delta x$, mmol/l	ε, %
Водный раствор комплекса рутина с цинком *Aqueous solution of Zn-rutin complex*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	1,8 ± 0,4	22,3
Окончание эксперимента End of experiment	2,3 ± 0,3	13,1
Контрольная группа *Control group*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя 6 week	2,3 ± 0,4	17,4
Окончание эксперимента End of experiment	5,6 ± 0,5	9,0
Результаты измерения концентрации кетонов в моче *The results of measuring the concentration of ketones in urine*		
Этапы проведения эксперимента Experiment steps	Результаты (n =6) Results (n = 6)	
	$x_{ср.} \pm \Delta x$, ммоль/л $x_{av.} \pm \Delta x$, mmol/l	ε, %
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной *Water extraction from common blueberry shoots*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	0,2 ± 0,03	15,0
Окончание эксперимента End of experiment	0,4 ± 0,10	25,0
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной с цинком *Water extract from blueberry shoots with zinc*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	0,1 ± 0,03	30,0
Окончание эксперимента End of experiment	0,4 ± 0,10	25,0
Водный раствор цинка хлорида *Zinc chloride aqueous solution*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	0,3 ± 0,07	23,4
Окончание эксперимента End of experiment	0,4 ± 0,10	25,0
Водный раствор комплекса рутина с цинком *Aqueous solution of Zn-rutin complex*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	0,2 ± 0,03	15,0
Окончание эксперимента End of experiment	0,2 ± 0,03	15,0
Контрольная группа *Control group*		
Начало эксперимента Start experiment	Вариант нормы Variant of the norm	
6 неделя 6 week	0,3 ± 0,07	23,4
Окончание эксперимента End of experiment	0,5 ± 0,01	2,0

Динамика содержания в моче глюкозы и кетонов представлена в виде диаграммы на рисунке 2.

Измерение концентрации глюкозы в крови показало, что комплекс рутина с цинком обладает наиболее выраженным гипогликемическим эффектом (таб-

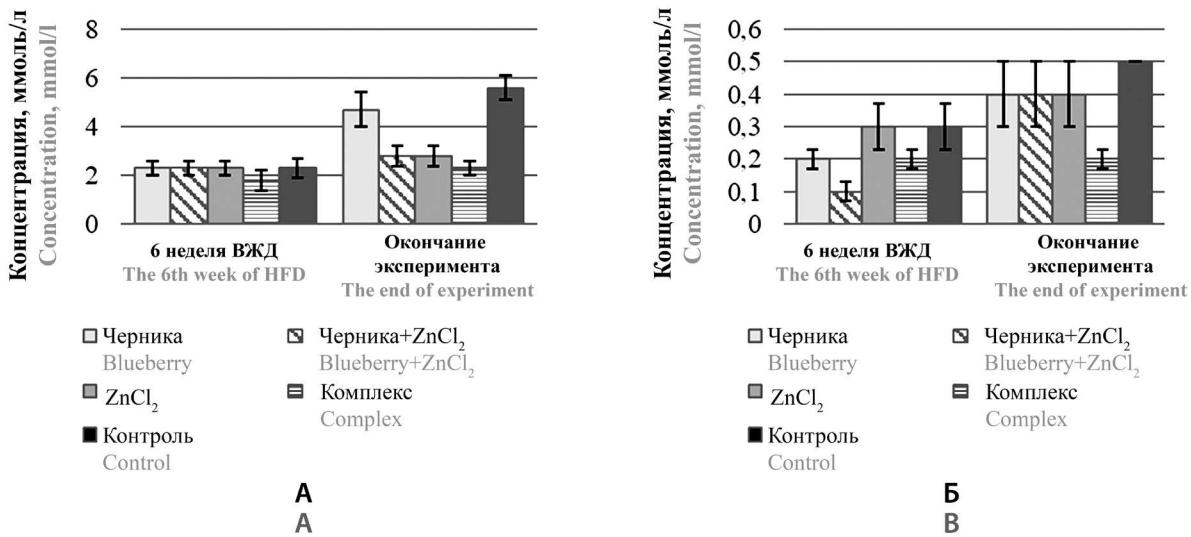

Рисунок 2. Динамика содержания в моче:
А – глюкозы, Б – кетонов

Figure 2. Dynamics of content in urine:
A – glucose, B – ketones

лица 4), в то время как водное извлечение из побегов черники и водный раствор цинка хлорида оказывают минимальное противодиабетическое действие в ряду изучаемых объектов (содержание глюкозы в крови – 6,9 ммоль/л против 8,1 ммоль/л и 7,9 ммоль/л соответственно). При этом стоит отметить, что смесь извлечения из побегов черники и водного раствора цинка хлорида (в соотношении 1:1) вызывает меньшее нарушение гликемии (7,5 ммоль/л), чем данные растворы при индивидуальном применении.

Таблица 4. Результаты измерения концентрации глюкозы в крови

Table 4. The results of measuring the concentration of glucose in the blood

Этапы проведения эксперимента Experiment steps	Результаты (n = 6) Results (n = 6)	
	$x_{ср.} \pm \Delta x$, ммоль/л $x_{av} \pm \Delta x$, mmol/l	ε, %
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной *Water extraction from common blueberry shoots*		
Начало эксперимента Start experiment	6,6 ± 0,6	9,0
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	4,9 ± 0,5	10,2
1 неделя введения дексаметазона 1-week of dexamethasone injections	5,5 ± 0,8	14,6
2 неделя введения дексаметазона 2-week of dexamethasone injections	6,1 ± 0,6	9,9
Окончание эксперимента End of experiment	8,1 ± 0,9	11,2
Водное извлечение из побегов черники обыкновенной с цинком *Water extract from blueberry shoots with zinc*		
Начало эксперимента Start experiment	6,7 ± 0,4	6,0
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	4,3 ± 0,6	14,0
1 неделя введения дексаметазона 1-week of dexamethasone injections	6,0 ± 0,3	5,0
2 неделя введения дексаметазона 2-week of dexamethasone injections	6,1 ± 0,5	8,4
Окончание эксперимента End of experiment	7,5 ± 1,3	17,4
Водный раствор цинка хлорида *Zinc chloride aqueous solution*		
Начало эксперимента Start experiment	6,8 ± 0,7	10,3
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	4,3 ± 0,5	11,7
1 неделя введения дексаметазона 1-week of dexamethasone injections	5,4 ± 0,9	16,7
2 неделя введения дексаметазона 2-week of dexamethasone injections	6,3 ± 0,2	3,2
Окончание эксперимента End of experiment	7,9 ± 1,1	14,0
Водный раствор комплекса рутина с цинком *Aqueous solution of Zn-rutin complex*		
Начало эксперимента Start experiment	7,1 ± 0,8	11,3
6 неделя ВЖД 6-week high fat diet	5,1 ± 0,7	13,8
1 неделя введения дексаметазона 1-week of dexamethasone injections	5,7 ± 0,5	8,8
2 неделя введения дексаметазона 2-week of dexamethasone injections	6,0 ± 0,6	10,0
Окончание эксперимента End of experiment	6,9 ± 1,2	17,4
Контрольная группа *Control group*		
Начало эксперимента Start experiment	6,8 ± 0,8	11,8
6 неделя 6 week	5,2 ± 0,9	17,3
1 неделя введения дексаметазона 1-week of dexamethasone injections	5,4 ± 0,9	16,7
2 неделя введения дексаметазона 2-week of dexamethasone injections	6,6 ± 0,4	6,1
Окончание эксперимента End of experiment	10,8 ± 1,8	16,7

Динамика содержания глюкозы в крови у лабораторных животных также представлена в виде диаграммы на рисунке 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния элементов в составе фенольных минеральных комплексов на течение сахарного диабета показало, что введение минералов положительно сказывается на степени выраженности фармакологического эффекта и может служить подтверждением гипотезы о потенцировании противодиабетического действия фенольных соединений при их существовании в виде комплексных соединений с металлами. Так, комплекс рутина с цинком проявлял максимальную активность в сравнении с раствором цинка хлорида, извлечения из побегов черники и их смеси, что позволяет утверждать, что форма существования природных фенольных соединений в составе минеральных комплексов является оптимальной как с точки зрения накопления, так и со стороны проявления фармакологического ответа. Результаты исследования создают предпосылки для дальнейшего изучения влияния различных элементов в ком-

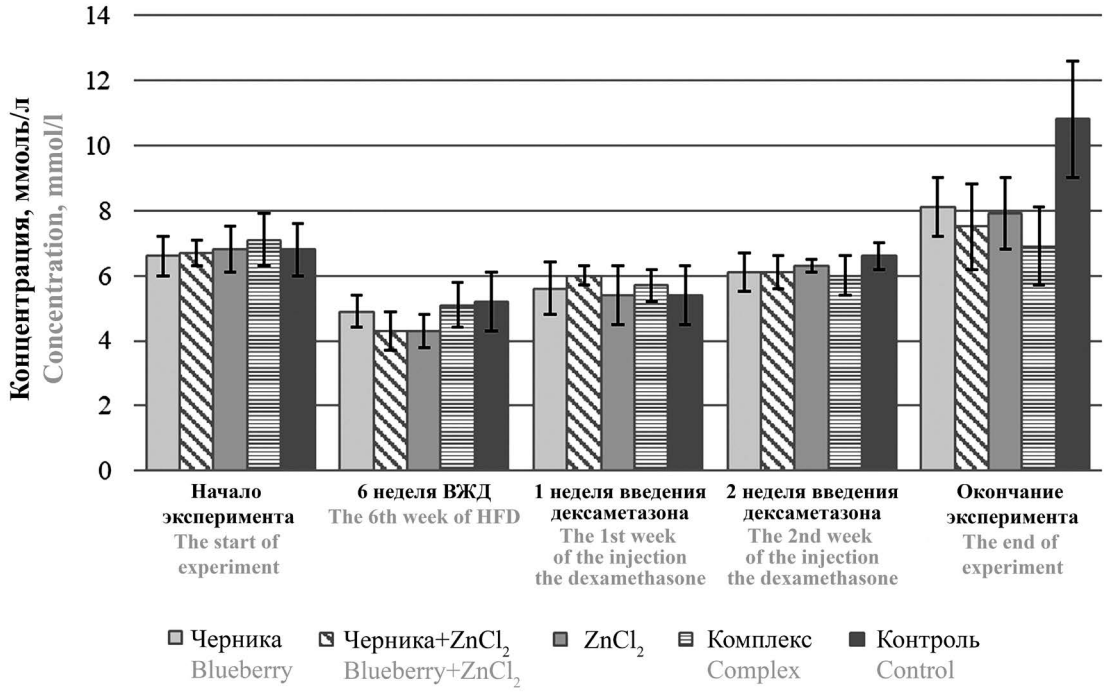

Рисунок 3. Динамика содержания глюкозы в крови у лабораторных животных

Figure 3. Dynamics of blood glucose in laboratory animals

бинации с маркерными фенольными компонентами противодиабетических растительных препаратов на течение сахарного диабета, а также дают возможность сделать вывод о том, что природные минеральные комплексы обладают профилактическим действием в отношении данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diabetes facts & Figures. Available at: https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html. Accessed: 07.06.2021.
2. Дедов И. И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;22;67(1):7–13. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.103.
3. Левит Ш., Филиппов Ю. И., Горелышев А. С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет*. 2013;16(1):91–102. DOI: 10.14341/2072-0351-3603.
4. Шарофова М. У. Сагдиева С. С., Юсуфи С. Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1). *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):502–512. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512.
5. Dinda B., Dinda M., Roy A., Dinda S. Dietary plant flavonoids in prevention of obesity and diabetes. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. 2020;120:159–235. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.08.006.
6. Повыдыш М. Н., Лужанин В. Г., Ивкин Д. Ю., Белоусов М. В., Яковлев Г. П. Перспективы использования фитотерапевтических средств при нарушениях жирового и углеводного обменов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(3):130–135.
7. Ştefănescu Braic R., Vari C., Imre S., Huţanu A., Fogarasi E., Todea T., Groşan A., Eşianu S., Laczkó-Zöld E., Dogaru M. Vaccinium extracts as modulators in experimental type 1 diabetes. *Journal of Medicinal Food*. 2018;21(11):1106–1112. DOI: 10.1089/jmf.2017.0141.
8. Bljajić K., Petlevski R., Vujić L., Čačić A., Šoštarić N., Jablan J., de Carvalho I. S., Koncic M. Z. Chemical composition, antioxidant and α-glucosidase-inhibiting activities of the aqueous and hydroethanolic extracts of Vaccinium myrtillus leaves. *Molecules*. 2017;28;22(5):703. DOI: 10.3390/molecules22050703.
9. Pires T. C. S. P., Caleja C., Santos-Buelga C., Barros L., Ferreira I. C. F. R. *Vaccinium myrtillus* L. fruits as a novel source of phenolic compounds with health benefits and industrial applications: A Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(16):1917–1928. DOI: 10.2174/1381612826666200317132507.
10. Karcheva-Bahchevanska D. P., Lukova P. K., Nikolova M. M., Mladenov R. D., Iliev I. N. Effect of extracts of bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) on amyloglucosidase and α-glucosidase activity. *Folia Medica*. 2017;1;59(2):197-202. DOI: 10.1515/folmed-2017-0028.
11. Georgieva M. Antioxidant capacity and anthocyanin composition of Bulgarian bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) fruits. *MOJ Food Processing & Technology*. 2018;16;6(2). DOI: 10.15406/mojfpt.2018.06.00162.
12. Макарова М. П., Сыроешкин А. В., Максимова Т. В., Матвеева И. С., Плетенёва Т. В. Особенности экспресс-определения микроэлементов в лекарственных и неофицинальных растениях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2):93–97. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-93-97.
13. Andresen E., Peiter E., Küpper H. Trace metal metabolism in plants. *Journal of Experimental Botany*. 2018;13;69(5):909–954. DOI: 10.1093/jxb/erx465.
14. Cefalu W., Stephens J., Ribnicky D. Diabetes and Herbal (Botanical) Medicine. Herbal Medicine. *CRC Press*. 2011;28:405–418. DOI: 10.1201/b10787-20.
15. Murray M. T. Vaccinium myrtillus (Bilberry). *Textbook of Natural Medicine*. 2013;1080–1085. DOI: 10.1016/b978-1-4377-2333-5.00132-2.
16. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappatthy P., Malkanthi R., Constantine G., Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome. *Springer Science and Business Media LLC*. 2012;19:4-13. DOI: 10.1186/1758-5996-4-13.
17. Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M. D., Semenova Y., Aaseth J. The role of Zinc and Copper in insulin resistance and diabetes mellitus. *Current Medicinal Chemistry*. 2020;27(39):6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155.

18. Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V., Sethuraman S., Krishnan U. M. Flavonoid-metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents. *Medicinal Research Reviews*. 2013;29;34(4):677–702. DOI: 10.1002/med.21301.
19. Kasprzak M. M., Erxleben A., Ochocki J. ChemInform abstract: properties and applications of flavonoid metal complexes. *ChemInform*. 2015;46(29):45853–45877. DOI: 10.1002/chin.201529267.
20. Da Silva H. C., De Souza L. A., Dos Santos H. F., De Almeida W. B. Determination of anticancer Zn(II)–Rutin complex structures in solution through density functional theory calculations of 1H NMR and UV–VIS spectra. *ACS Omega*. 2020;6;5(6):3030–3042. DOI: 10.1021/acsomega.9b04174.
21. Renny J. S., Tomasevich L. L., Tallmadge E. H., Collum D. B. Method of continuous variations: applications of job plots to the study of molecular associations in organometallic chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*. 2013;24;52(46):11998–12013. DOI: 10.1002/anie.201304157.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. Ссылка активна на 30.03.2021.
23. Чуканова Г. Н. Моделирование сахарного диабета 2 типа для изучения лекарственных средств с антидиабетической активностью. *Наука и здравоохранение.* 2014;4:12–18.

REFERENCES

1. Diabetes facts & Figures. Available at: https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html. Accessed: 07.06.2021.
2. Dedov I. I. Diabetes mellitus – a dangerous treat to the mankind. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;22;67(1):7–13. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v67i1.103.
3. Levit S., Filippov Yu. I., Gorelyshev A. S. Type 2 diabetes mellitus: time to change the concept. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2013;16(1):91–102. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-3603.
4. Sharofova M. U., Sagdieva S. S., Yusufi S. D. Diabetes mellitus: the modern state of the issue (part 1). *Vestnik avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2019;21(3):502–512. (In Russ.) DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512.
5. Dinda B., Dinda M., Roy A., Dinda S. Dietary plant flavonoids in prevention of obesity and diabetes. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. 2020;120:159–235. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.08.006.
6. Povydysh M. N., Luzhanin V. G., Ivkin D. Yu., Belousov M. V., Yakovlev G. P. Prospects of using phytotherapy at disorders of fat and carbohydrate metabolism. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2018;(3):130-135. (In Russ.)
7. Ştefănescu Braic R., Vari C., Imre S., Huţanu A., Fogarasi E., Todea T., Groşan A., Eşianu S., Laczkó-Zöld E., Dogaru M. Vaccinium extracts as modulators in experimental type 1 diabetes. *Journal of Medicinal Food*. 2018;21(11):1106–1112. DOI: 10.1089/jmf.2017.0141.
8. Bljajić K., Petlevski R., Vujić L., Čačić A., Šoštarić N., Jablan J., de Carvalho I. S., Koncic M. Z. Chemical composition, antioxidant and α-glucosidase-inhibiting activities of the aqueous and hydroethanolic extracts of Vaccinium myrtillus leaves. *Molecules*. 2017;28;22(5):703. DOI: 10.3390/molecules22050703.
9. Pires T. C. S. P., Caleja C., Santos-Buelga C., Barros L., Ferreira I. C. F. R. *Vaccinium myrtillus* L. fruits as a novel source of phenolic compounds with health benefits and industrial applications: A Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2020;26(16):1917–1928. DOI: 10.2174/1381612826666200317132507.
10. Karcheva-Bahchevanska D. P., Lukova P. K., Nikolova M. M., Mladenov R. D., Iliev I. N. Effect of extracts of bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) on amyloglucosidase and α-glucosidase activity. *Folia Medica*. 2017;1;59(2):197-202. DOI: 10.1515/folmed-2017-0028.
11. Georgieva M. Antioxidant capacity and anthocyanin composition of Bulgarian bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) fruits. *MOJ Food Processing & Technology*. 2018;16;6(2). DOI: 10.15406/mojfpt.2018.06.00162.
12. Makarova M. P., Syroeshkin A. V., Maksimova T. V., Matveeva I. S., Pleteneva T. V. Features of microelements express-determination in medicinal and nonoficinal plants by X-ray-fluorescence analysis. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2019;8(2):93–97. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-93-97.
13. Andresen E., Peiter E., Küpper H. Trace metal metabolism in plants. *Journal of Experimental Botany*. 2018;13;69(5):909–954. DOI: 10.1093/jxb/erx465.
14. Cefalu W., Stephens J., Ribnicky D. Diabetes and Herbal (Botanical) Medicine. Herbal Medicine. *CRC Press*. 2011;28:405–418. DOI: 10.1201/b10787-20.
15. Murray M. T. Vaccinium myrtillus (Bilberry). *Textbook of Natural Medicine*. 2013;1080–1085. DOI: 10.1016/b978-1-4377-2333-5.00132-2.
16. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappatthy P., Malkanthi R., Constantine G., Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome. *Springer Science and Business Media LLC*. 2012;19:4-13. DOI: 10.1186/1758-5996-4-13.
17. Bjorklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M. D., Semenova Y., Aaseth J. The role of Zinc and Copper in insulin resistance and diabetes mellitus. *Current Medicinal Chemistry*. 2020;27(39):6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155.
18. Selvaraj S., Krishnaswamy S., Devashya V., Sethuraman S., Krishnan U. M. Flavonoid-metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents. *Medicinal Research Reviews*. 2013;29;34(4):677–702. DOI: 10.1002/med.21301.
19. Kasprzak M. M., Erxleben A., Ochocki J. ChemInform abstract: properties and applications of flavonoid metal complexes. *ChemInform*. 2015;46(29):45853–45877. DOI: 10.1002/chin.201529267.
20. Da Silva H. C., De Souza L. A., Dos Santos H. F., De Almeida W. B. Determination of anticancer Zn(II)–Rutin complex structures in solution through density functional theory calculations of 1H NMR and UV–VIS spectra. *ACS Omega*. 2020;6;5(6):3030–3042. DOI: 10.1021/acsomega.9b04174.
21. Renny J. S., Tomasevich L. L., Tallmadge E. H., Collum D. B. Method of continuous variations: applications of job plots to the study of molecular associations in organometallic chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*. 2013;24;52(46):11998–12013. DOI: 10.1002/anie.201304157.
22. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdaniya* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition]. Available at: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php. Accessed: 30.03.2021. (In Russ.)
23. Chukanova G. N. Modeling type 2 diabetes mellitus is a necessary foundation for study of medicinal products with antidiabetic potency. *Nauka i zdravookhraneie = Science and health care.* 2014;4:12–18. (In Russ.) DOI: 10.1016/S2221-1691(12)60067-7.