

УДК 615. 453



## РАЗРАБОТКА МИКРОКАПСУЛ НА БАЗЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

А.Ш. Гиёсзода<sup>1</sup>, Э.Ф. Степанова<sup>2</sup>, О.Ф. Веселова<sup>3</sup>, С.Е. Стороженко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Негосударственное образовательное учреждение «Медицинский колледж» района М.С. Хамадони, 735140, Таджикистан, Хатлонская область, р. М.С.А. Хамадони ул. Сомони, д. 26

<sup>2</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 3573352, Россия, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

E-mail: EFStepanova@yandex.ru

Получена 30.04.2022

После рецензирования 22.06.2022

Принята к печати 15.08.2022

В статье рассматриваются результаты сравнительной оценки гипогликемической активности комбинированного препарата, содержащего микрокапсулы с фитокомпозицией, состоящей из экстрактов солодки голой, козлятника лекарственного, мяты перечной и гликлазида. Описаны способы получения микрокапсул с оригинальной оболочкой из ПЭГ-6000.

**Цель.** Разработать оптимальную технологию получения микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000, содержащих комбинированную субстанцию антидиабетического действия и провести её подробное фармакологическое исследование на модели сахарного диабета 2-го типа. Провести подробное сравнительное фармакологическое исследование микрокапсулированной антидиабетической композиции с оболочкой на основе ПЭГ-6000, включающей гликлазид и сумму фитоэкстрактов на модели сахарного диабета 2-го типа.

**Материалы и методы.** В качестве основных объектов исследования были получены микрокапсулы с оболочкой из ПЭГ-6000 с использованием в качестве базовой жидкости метилмиристата. Капсулы содержали в своем составе сумму растительных экстрактов: сухой экстракт солодки голой, сухой экстракт козлятника лекарственного, сухой экстракт мяты перечной, а также гликлазид. Изучение гипогликемической активности проведено после однократного введения препаратов животным с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом 2-го типа. Оценка накопительного эффекта препаратов проведена в течение 14 суток с проведением теста на резистентность к пероральной глюкозе на 7 и 14 сутки.

**Результаты.** Получены микрокапсулы с оригинальной оболочкой методом диспергирования в системе жидкость-жидкость с корректировкой некоторых технологических этапов. Изучено влияние исследуемых препаратов на гликемический профиль у крыс с экспериментальной моделью сахарного диабета 2-го типа. Проведена сравнительная оценка фармакологического эффекта при раздельном и совместном применении микрокапсулированных препаратов.

**Заключение.** Доказана рациональность комбинирования фитокомпонентов и синтетического средства сахароснижающего действия в микрокапсулах. Полученные результаты свидетельствуют о рациональности комбинации растительных экстрактов и синтетического сахароснижающего средства – гликлазида в микрокапсулах.

**Ключевые слова:** микрокапсулы; ПЭГ-6000, метилмиристат; сахарный диабет; экстракт солодки голой; козлятник лекарственный (галега); мята перечная; гликлазид

**Список сокращений:** СД – сахарный диабет; PPAR-γ – рецептор-активатор пролиферации пероксисом; GLUT-4 – глюкозный транспортёр тип 4; АМРК – аденозинмонофосфатная протеинкиназа; ПЭГ – полиэтиленгликоль; МКЭ – микрокапсулы с растительными экстрактами; МКГ – микрокапсулы с гликлазидом; ТГ – таблетки гликлазида; Пл – плацебо; ГА – гипогликемическая активность.

**Для цитирования:** А.Ш. Гиёсзода, Э.Ф. Степанова, О.Ф. Веселова, С.Е. Стороженко. Разработка микрокапсул на базе комбинированной антидиабетической субстанции и ее фармакологическая характеристика. *Фармация и фармакология*. 2022;10(4):320-330. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-320-330

© А.Ш. Гиёсзода, Э.Ф. Степанова, О.Ф. Веселова, С.Е. Стороженко, 2022

**For citation:** A. Giyosozoda, E.F. Stepanova, O.F. Veselova, S.E. Storozhenko. Development of microcapsules based on combined antidiabetic substance: pharmacological characteristics. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(4):320-330. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-320-330

## DEVELOPMENT OF MICROCAPSULES BASED ON COMBINED ANTIDIABETIC SUBSTANCE: PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

A. Giyozoda<sup>1</sup>, E.F. Stepanova<sup>2</sup>, O.F. Veselova<sup>3</sup>, S.E. Storozhenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Non-state educational institution “Medical College” of M.S. Hamadoni district, 26, Somoni Str., R.M.C.A. Hamadoni Khatlon region, Tajikistan, 735140

<sup>2</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>3</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 1, Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

E-mail: EFStepanova@yandex.ru

Received 30 April 2022

After peer review 22 June 2022

Accepted 15 Aug 2022

The comparative assessment results of the hypoglycemic activity of a combined preparation containing microcapsules with a phytocomposition consisting of *Glycyrrhiza glabra* L. extracts, a dry extract of *Galega officinalis* L., *Mentha piperita* L., and gliclazide, are discussed in the article. Methods for obtaining microcapsules with an original PEG-6000 shell are described.

**The aim** of the study was to develop an optimal technology for obtaining microcapsules with a PEG-6000 shell containing a combined antidiabetic substance, and conduct its detailed pharmacological study on the model of type 2 diabetes mellitus, to conduct a detailed comparative pharmacological study of a microencapsulated antidiabetic composition with a shell based on PEG-6000, including gliclazide and a sum of phytoextracts on the model of type 2 diabetes mellitus.

**Materials and methods.** As the main objects of the study, microcapsules with a PEG-6000 shell were obtained using methyl miristate as the base liquid. The capsules contained the amount of plant extracts in their composition: a dry extract of *Glycyrrhiza glabra* L., a dry extract of *Galega officinalis* L., a dry extract of *Mentha piperita* L., and gliclazide. The study of a hypoglycemic activity was carried out after a single administration of drugs to the animals with alloxan-induced type 2 diabetes mellitus. The cumulative effect assessment of the drugs was carried out within 14 days with a test for the resistance to oral glucose on days 7 and 14.

**Results.** Microcapsules with the original shell were obtained by dispersion in a liquid-liquid system with the adjustment of some technological stages. The effect of the drugs under study on the glycemic profile in the rats with an experimental model of type 2 diabetes mellitus was investigated. A comparative evaluation of the pharmacological effect was carried out with a separate and combined use of microencapsulated preparations.

**Conclusion.** The rationality of combining phytocomponents and a synthetic antidiabetic agent in microcapsules has been proven. The obtained results testify to the rationality of plant extracts combination and a synthetic hypoglycemic agent – gliclazide in microcapsules.

**Keywords:** microcapsules; PEG-6000, methylmiristate; diabetes mellitus; *Glycyrrhiza glabra* extracts; *Galega officinalis* L.; *Mentha piperita* L.; gliclazide

**Abbreviations:** DM – diabetes mellitus; PPAR- $\gamma$  – peroxisome proliferator-activated receptor; GLUT-4 – glucose transporter type 4; AMPK – adenosine monophosphate protein kinase; PEG – polyethylene glycol; PEMC(s) – plant extract microcapsules; GMC(s) – gliclazide microcapsules; GT(s) – gliclazide tablets; PBO – placebo; HGA – hypoglycemic activity.

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее проблемных аспектов современной медицины и фармации, в частности эпидемиологии, является сахарный диабет (СД), который можно рассматривать как неинфекционную эпидемию настоящего времени. Распространенность этого заболевания достигает в отдельных странах более 6% [1, 2]. При этом заболевание нестабильно, его сопровождает, как правило, частая инвалидизация [3] и летальность [4]. Особенно остро ощутилось это в последние годы, связанные с пандемией [5, 6]. Именно в этот период проблема СД достигла максимума.

Вырос интерес к профилактическим мерам –

диетам, режимам питания. Однако это никак не отразилось на необходимости развития и совершенствования фармакотерапии, в которой также пришлось пересмотреть базовые акценты. Резко усилился интерес диабетологов к лекарственным растениям, которые сегодня занимают важную позицию при лечении и профилактике СД [7–8]. Поиск новых противодиабетических препаратов, полученных из лекарственных растений, является важной и стратегически значимой задачей, поскольку они содержат биоактивные фитохимические вещества, которые обладают большей активностью и безопасностью по сравнению с традиционной терапией. В то же время невозможно недооценивать

роль синтетических средств, которые на протяжении многих лет достаточно успешно решали эти вопросы – это, прежде всего, метформин, гликлазид, глибенкламид и другие известные и постоянно востребованные лекарственные средства [9–11].

Основным компонентом предложенной фитокомпозиции является экстракт солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), которая обладает широким спектром фармакологической активности. Биологически активные вещества, содержащиеся в экстракте солодки, могут в значительной степени связываться с гамма рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксида (PPAR- $\gamma$ ), что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Так, халкон и аморфрутин, полученные из корня солодки, способствуют дифференцировке адипоцитов и улучшают метаболизм глюкозы и липидов. Аморфрутин повышает чувствительность клеток к инсулину и, как следствие, толерантность к глюкозе. Глабридин предотвращает непереносимость глюкозы и обеспечивает максимальную ее утилизацию путем транслокации GLUT-4 с использованием аденозинмонофосфатной протеинкиназы (АМРК) [12]. Кроме того, глицирризиновая кислота является одним из основных биоактивных компонентов солодки голой, ингибирует активность пероксидазы, эстеразы гемоглобина и опосредованное гемоглобином окислительное повреждение, при этом не влияя на способность белка связывать кислород. Данный эффект особенно важен при лечении СД, учитывая осложнения, связанные с оксидативным стрессом [13–15]. Кроме того, имеются исследования [16] о положительном влиянии экстракта солодки на микробиоту кишечника, что крайне важно, так как известно, что патогенез возникновения и тяжесть течения СД косвенно связан с нарушением ферментативного и биохимического равновесия жизнедеятельности нормальной микрофлоры кишечника.

Одним из лекарственных растений, обладающим ярко выраженным гипогликемическим эффектом, является козлятник лекарственный (*Galega officinalis* L.). В 1920-х годах было установлено, что гуанидин, активный компонент, содержащийся в траве козлятника лекарственного, снижает уровень глюкозы в крови, что стало основанием для синтеза на его основе нескольких противодиабетических соединений и, в частности, метформина [17]. Также сахароснижающий эффект связывают с содержащимся в растении алкалоидом галегином [18]. Тем не менее, изучение антидиабетических свойств козлятника продолжается. На сегодняшний день доказано снижение концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови животных на фоне введения экстракта галеги, а также повышение толерантности клеток к глюкозе, увеличение содержания С-пептида и инсулина в

плазме крови. В исследованиях *in vivo* подтверждено цитопротекторное действие экстракта козлятника лекарственного на клетки поджелудочной железы, выраженное в увеличении числа островков Лангерганса, их средней площади, диаметра, объема и количества  $\beta$ -клеток [19, 20]. Установлено, что экстракт галеги лекарственной регулирует связанные с СД нарушения пролиферации, функции и апоптоза лейкоцитов, тем самым обладает выраженным иммунокорректирующим действием [21].

Среди потенциально новых источников лекарств следует выделить ароматические растения, богатые эфирными маслами, такие как *Mentha piperita* L., *Melissa officinalis* L., *Cuminum cyminum* L. Данные растения очень перспективны из-за их разнообразного химического состава и множественных механизмов действия. Так, антидиабетический эффект мяты перечной связан с ингибированием АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов на мембране  $\beta$ -клеток, усилением экзоцитоза инсулина под действием ментола. Кроме того, ментол повышает выживаемость  $\beta$ -клеток, стимулируя экспрессию Bcl-2, антиапоптотического фактора и защищает  $\beta$ -клетки поджелудочной железы от апоптоза в модели диабета у крыс [22, 23]. Кроме того, гипогликемический эффект экстракта мяты связывают с ингибирующим действием на  $\alpha$ -амилазу и  $\alpha$ -глюкозидазу, что, в свою очередь, оказывает значительное ингибирующее действие постпрандиальной гипергликемии [24].

Таким образом, приведенные литературные сведения о спектре сахароснижающей активности солодки, козлятника и мяты, подтверждают рациональность включения экстрактов данных лекарственных растений в состав предложенной фитокомпозиции и разработки на их основе комбинированных лекарственных форм антидиабетической направленности.

**ЦЕЛЬ.** Разработать оптимальную технологию получения микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000, содержащих комбинированную субстанцию антидиабетического действия и провести её подробное фармакологическое исследование на модели сахарного диабета 2-го типа. Провести подробное сравнительное фармакологическое исследование микрокапсулированной антидиабетической композиции с оболочкой на основе ПЭГ-6000, включающей гликлазид и сумму фитоэкстрактов на модели сахарного диабета 2-го типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объекты исследования

Основным объектом исследования являлись микрокапсулы, содержащие в своем составе композицию сухих экстрактов солодки голой, козлятника лекарственного, мяты перечной

в соотношении 6:1:3 соответственно, а также гликлазид в традиционной дозировке. В качестве пленкообразователя для микрокапсул был выбран ПЭГ-6000 с плотностью 1200 кг/м<sup>3</sup>, растворимый в воде и спирте, не токсичный. Метилмиристан – технологическая среда, прозрачная, бесцветная жидкость с низкой температурой плавления. Для получения микрокапсул использовали сухие экстракты солодки голой, козлятника лекарственного, мяты перечной, полученные от производителя ООО «Казанский завод экстрактов» (Россия), влажность экстрактов составляла не более 4,8%.

### Препарат сравнения

Для сравнительной оценки гипогликемической активности препаратом сравнения была выбрана таблетированная форма гликлазида (60 мг, производитель ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия). С этой целью использовали модельные таблетки с содержанием действующего вещества 2,5 мг. Препарат вводили с помощью желудочного зонда с учетом межвидового коэффициента пересчета, в несколько приемов для достижения необходимой дозы гликлазида.

### Оборудование

Измерение концентрации глюкозы в крови животных с экспериментальной моделью сахарного диабета 2-го типа осуществляли с использованием глюкометра Accu-Chek Performa Nano (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Получение микрокапсул осуществляли с использованием верхнеприводной мешалки US-1170D с четырехлопастной пропеллерной насадкой (ULAB, Россия). В качестве реактора для получения микрокапсул использовали сосуд с полусферическим дном объемом 500 мл.

Баня водяная шестиместная LOIP LB-161 (АО ЛОИП, Россия).

Введение исследуемых препаратов осуществляли с помощью внутрижелудочного металлического зонда для грызунов.

### Получение микрокапсул

Учитывая оригинальность используемой впервые оболочки микрокапсул ПЭГ-6000, был выбран наиболее надежный технологический способ диспергирования в системе жидкость-жидкость. В реактор с базовой средой в виде метилмиристана при температуре 40°C последовательно, тонкой струйкой подавали насыщенный комплекс: 25,0 г раствора суммы экстрактов и 25,0 г раствора гликлазида совместно со 100 г раствора, формирующим оболочку микрокапсул ПЭГ-6000. При этом, определяющим технологическую новизну является выбор базового раствора и активное перемешивающее устройство – пропеллерная мешалка, работающая со скоростью 500–600 об/мин. Также менялся температурный фактор, быстро переходящий из состояния подогрева

в искусственное охлаждение. Образующиеся в масле капли быстро застывали, от чего формировались сферические частицы, которые затем отделяли от раствора метилмиристана и промывали спиртом этиловым 90%, следя за тем, чтобы не произошло растворения оболочки. Стандартизация готового продукта микрокапсул проводилась по их сыпучести и углу естественного откоса, который составлял 30°, что свидетельствовало о нормальном технологическом цикле [25].

### Экспериментальные животные

Гипогликемическую активность (ГА) исследуемых препаратов изучали на крысах – самцах линии «Wistar» массой 200–220 г, с аллоксан-индуцированным СД. Животные получены из Новосибирского питомника лабораторных животных (ГУП ПИТОМНИК СО РАМН) и содержались в виварии ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России. Работу с лабораторными животными проводили согласно Директиве № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, используемых для научных целей» и ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Животных содержали в конвенциональных клетках площадью 820 см<sup>2</sup>, с подстилкой из опилок нехвойных пород древесины, температура воздуха в помещении 22±2°C, относительная влажность воздуха – 65±5%, при свободном доступе к воде и корму. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России (протокол № 104/2021 от 17.04.2021 г.).

### Постановка модели СД 2-го типа

Постановку модели аллоксан-индуцированного СД осуществляли классическим способом в соответствии с руководством А.М. Миронова<sup>1</sup>. Животным внутрибрюшинно вводили 5% раствор никотинамида в дозе 230 мг/кг, с последующим введением через 15 минут 5% раствора аллоксана из расчета 150 мг/кг. На 4-ые сутки после инъекции аллоксана были сформированы 5 групп животных (n=8) с средним содержанием глюкозы в крови более 20 ммоль/л по принципу парных аналогов. Дозы вводимых препаратов были выбраны с учетом ранее проведенных исследований [26, 27] и рассчитаны с учетом межвидового коэффициента пересчета доз. Изучаемые вещества и препарат сравнения вводили в желудок с помощью металлического зонда.

Введение препаратов осуществляли в течение 14 дней согласно следующей схеме:

Группа 1 – микрокапсулы с растительными экстрактами (МКЭ) – 750 мг/кг;

Группа 2 – микрокапсулы с гликлазидом (МКГ) – 150 мг/кг;

<sup>1</sup> Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (часть первая), под ред. А.Н. Миронова – М: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Группа 3 – таблетки гликлазида (ТГ) – 60 мг/кг – группа сравнения;

Группа 4 – комбинация микрокапсул (МКЭ + МКГ);

Группа 5 – 2,5 мл воды очищенной (Пл) – контрольная группа.

#### Определение гипогликемического эффекта

Оценку ГА осуществляли путем мониторинга концентрации глюкозы в крови животных в течение 24-часов после однократного введения исследуемых препаратов. Учитывая установленный накопительный сахароснижающий эффект, характерный для данной фитокомпозиции и подтвержденный для микрокапсул с желатиновой оболочкой, была изучена эффективность разработанных микрокапсул с оболочкой на основе ПЭГ-6000 при длительном применении. С этой целью проведены тесты на резистентность к пероральной глюкозе на 7 и 14 сутки согласно методикам [26, 27]. Общий дизайн исследования гипогликемической активности исследуемых микрокапсулированных препаратов представлен на рисунке 1. Схема проведения теста на резистентность к глюкозе представлена рисунке 2.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «Microsoft Excel» (2016), методом описательной статистики, рассчитывали среднее значение (Mean) исследуемого показателя и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Нормальность распределения выборки определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки различий между количественными ненормально распределенными данными связанных выборок использовался Т-критерий Вилкоксона, для нормально распределенных данных несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования ГА после однократного введения микрокапсул, содержащих композицию растительных экстрактов, гликлазид, а также их комбинацию, представлены в таблице 1.

Сопоставление представленных данных в таблице 1 показывает, что снижение концентрации глюкозы в плазме крови животных установлено во всех группах после однократного введения исследуемых препаратов, кроме контрольной. Значимого снижения уровня глюкозы в крови животных контрольной группы в течение 24 ч после начала эксперимента не наблюдалось. ГА на фоне применения микрокапсул с растительными экстрактами развивается через 4 ч и поддерживается в течение 8 ч. После введения МКГ, ГА проявляется через 2 ч и продолжает нарастать в течение 10 ч. Однако достижения физиологического уровня глюкозы в крови животных

после однократного введения монопрепаратов не наблюдается в течение 24-х ч. При комбинации МКЭ + МКГ, фармакологический эффект наступает через 2 ч и через 6 ч концентрация глюкозы в крови животных достигает физиологического уровня. После однократного введения разработанных микрокапсул и препарата сравнения стабильный гипогликемический эффект наблюдается с 6 по 12 час. При этом средний уровень глюкозы в крови животных в данном временном интервале составил: для группы 1 –  $18,0 \pm 1,4$  ммоль/л; группы 2 –  $11,8 \pm 0,9$  ммоль/л; группы 3 –  $6,6 \pm 0,2$  ммоль/л; группы 4 –  $7,7 \pm 0,6$  ммоль/л; уровень глюкозы в крови контрольной группы животных составлял  $24,7 \pm 1,9$  ммоль/л.

По результатам статистического анализа полученных результатов ГА комбинации МКЭ + МКГ, сопоставима с таблетированной формой гликлазида. Кроме того, комбинированная композиция микрокапсул превосходит по фармакологической активности микрокапсулы, содержащие только один компонент. Через 6 ч после введения препаратов уровень глюкозы в крови животных группы 4 снизился на 68,8% ( $p < 0,05$ ), в то время, как концентрация глюкозы в крови животных в группе 1 и 2 уменьшилась на 22,9% ( $p < 0,05$ ) и 51,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Также следует отметить, что через 6 ч после введения комбинации МКЭ + МКГ, и препарата сравнения, имеются значимые различия в средних значениях уровня глюкозы в крови животных соответствующих групп. Концентрация глюкозы в крови животных, получающих комбинацию МКЭ + МКГ (группа 4), на 23,3% ( $p < 0,05$ ) больше, чем в крови животных, получавших ТГ. Отсутствие статистически значимых различий в исходных значениях концентрации глюкозы в плазме крови животных данных групп свидетельствует о разных фармакокинетических характеристиках лекарственных форм исследуемых препаратов, а именно, о разной степени элонгации.

Анализируя результаты мониторинга уровня глюкозы в плазме крови животных, можно заключить, что стабильный гипогликемический эффект после однократного введения разработанных микрокапсул наблюдался не сразу, также, как и при однократном введении препарата сравнения, во временном диапазоне с 4 по 12 час после введения препаратов. Однако значимое снижение глюкозы крови в данном временном интервале замечено при применении таблеток гликлазида (3 группа животных), при использовании микрокапсул с гликлазидом (2 группа животных) и при введении комбинации микрокапсул (4 группа). При этом показатели уровня глюкозы в плазме крови животных 3 и 4 групп почти равнозначны и чуть ниже, чем во 2 группе, что может указывать на наличие потенцирования гипогликемического эффекта при комбинации растительных компонентов с синтетическим препаратом.

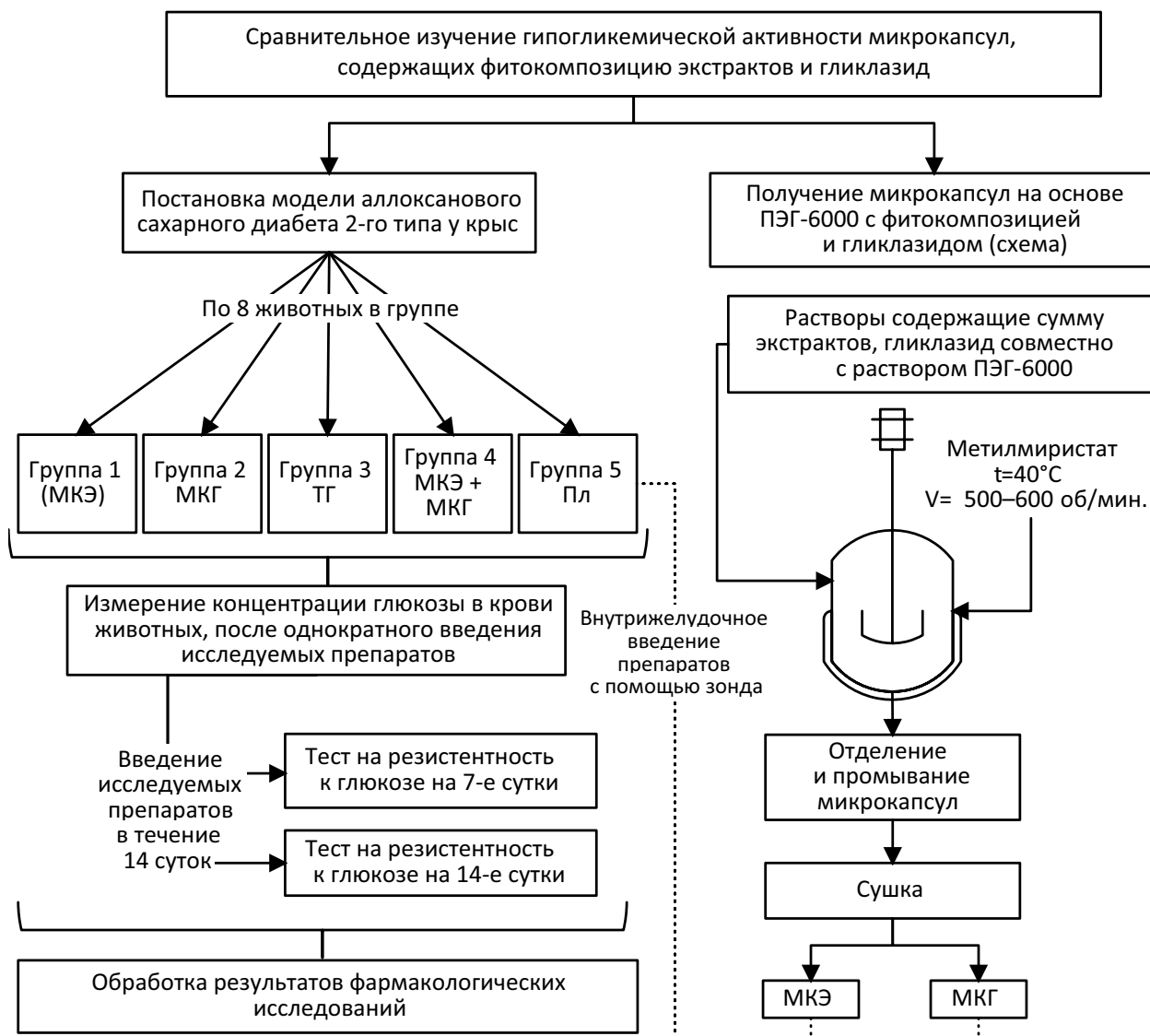


Рисунок 1 – Дизайн исследования

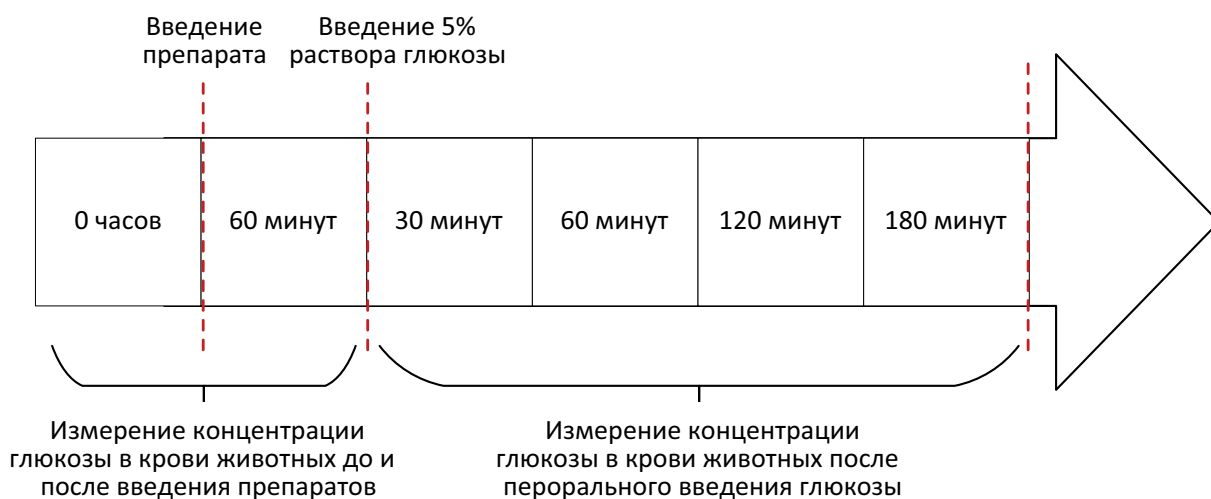


Рисунок 2 – Схема проведения теста на резистентность к глюкозе на 7 и 14 сутки

**Таблица 1 – Уровень глюкозы в крови животных с экспериментальной моделью СД 2-го типа, после однократного введения исследуемых препаратов**

| Группа | Время, ч |                       |                        |                        |                        |                        |                        |                       |
|--------|----------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
|        | 0        | 2                     | 4                      | 6                      | 8                      | 10                     | 12                     | 24                    |
| 1      | 25,3±3,8 | 23,5±4,1 <sup>#</sup> | 20,9±3,4 <sup>#</sup>  | 19,5±2,3 <sup>**</sup> | 19,1±4,3 <sup>**</sup> | 16,8±5,3 <sup>**</sup> | 16,8±4,5 <sup>**</sup> | 23,6±4,4 <sup>#</sup> |
| 2      | 25,1±3,3 | 18,5±2,6              | 15,3±1,9 <sup>**</sup> | 12,2±1,7 <sup>**</sup> | 11,2±1,0 <sup>**</sup> | 11,0±0,7 <sup>**</sup> | 13,0±0,9 <sup>**</sup> | 24,3±4,2 <sup>#</sup> |
| 3      | 27,7±2,4 | 15,1±3,8 <sup>*</sup> | 8,4±2,4 <sup>*</sup>   | 6,6±1,1 <sup>*</sup>   | 6,4±0,9 <sup>*</sup>   | 6,5±0,7 <sup>*</sup>   | 6,8±0,5 <sup>*</sup>   | 12,9±1,8 <sup>*</sup> |
| 4      | 27,6±4,0 | 17,6±3,0 <sup>*</sup> | 10,2±2,2 <sup>*</sup>  | 8,6±2,0 <sup>**</sup>  | 7,3±1,7 <sup>*</sup>   | 7,3±1,5 <sup>*</sup>   | 7,5±1,3 <sup>*</sup>   | 26,5±3,0 <sup>#</sup> |
| 5      | 21,7±1,2 | 22,1±0,6              | 21,7±0,8               | 25,7±0,5               | 26,4±0,9               | 24,5±0,6               | 22,2±1,2               | 26,1±1,4              |

Примечание: результаты представлены как Mean±σ; \* – средние значения концентрации глюкозы в крови, значительно отличающиеся от контрольной группы (p < 0,05) и # – средние значения концентрации глюкозы в крови, значительно отличающиеся от группы сравнения (p < 0,05), по результатам анализа методом t-критерия Стьюдента.

**Таблица 2 – Результаты изучения накопительного эффекта на 7 сутки**

| Группа | Средняя концентрация глюкозы ммоль/л |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|        | Введение препарата                   |                          | Введение глюкозы         |                          |                          |                          |
|        | 0                                    | 60 мин                   | 30 мин                   | 60 мин                   | 120 мин                  | 180 мин                  |
| 1      | 25,3 ± 4,4 <sup>#</sup>              | 24,4 ± 4,4 <sup>#</sup>  | 24,0 ± 4,2 <sup>#</sup>  | 25,8 ± 3,3 <sup>#</sup>  | 25,5 ± 4,6 <sup>#</sup>  | 24,0 ± 4,2 <sup>#</sup>  |
| 2      | 23,5 ± 4,8 <sup>#</sup>              | 20,7 ± 5,5 <sup>**</sup> | 18,0 ± 4,6 <sup>**</sup> | 16,6 ± 3,8 <sup>**</sup> | 14,4 ± 3,4 <sup>**</sup> | 13,6 ± 3,5 <sup>**</sup> |
| 3      | 6,4 ± 0,7 <sup>*</sup>               | 6,2 ± 0,9 <sup>*</sup>   | 6,9 ± 1,1 <sup>*</sup>   | 6,0 ± 1,1 <sup>*</sup>   | 5,8 ± 0,8 <sup>*</sup>   | 5,8 ± 0,8 <sup>*</sup>   |
| 4      | 19,8 ± 1,8 <sup>**</sup>             | 12,4 ± 1,5 <sup>**</sup> | 9,9 ± 1,0 <sup>**</sup>  | 6,8 ± 0,6 <sup>*</sup>   | 6,8 ± 0,5 <sup>**</sup>  | 6,8 ± 0,4 <sup>**</sup>  |
| 5      | 23,9 ± 3,5                           | 24,9 ± 4,0               | 28,5 ± 2,9               | 28,7 ± 4,2               | 26,7 ± 2,8               | 25,4 ± 2,0               |

Примечание: результаты представлены как Mean±σ; \* – средние значения концентрации глюкозы в крови, значительно отличающиеся от контрольной группы (p < 0,05) и # – средние значения концентрации глюкозы в крови, значительно отличающиеся от группы сравнения (p < 0,05), по результатам анализа методом t-критерия Стьюдента.

**Таблица 3 – Результаты изучения накопительного эффекта на 14 сутки**

| Группа | Средняя концентрация глюкозы ммоль/л |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|        | Введение препарата                   |                          | Введение глюкозы         |                          |                          |                          |
|        | 0                                    | 60 мин                   | 30 мин                   | 60 мин                   | 120 мин                  | 180 мин                  |
| 1      | 18,2 ± 3,2 <sup>**</sup>             | 17,9 ± 3,3 <sup>**</sup> | 16,5 ± 4,2 <sup>**</sup> | 17,6 ± 4,4 <sup>**</sup> | 16,0 ± 3,4 <sup>**</sup> | 12,2 ± 2,5 <sup>**</sup> |
| 2      | 14,0 ± 2,3 <sup>**</sup>             | 12,7 ± 1,4 <sup>**</sup> | 12,7 ± 1,6 <sup>**</sup> | 12,4 ± 1,5 <sup>**</sup> | 11,6 ± 0,9 <sup>**</sup> | 11,1 ± 0,7 <sup>**</sup> |
| 3      | 6,7 ± 1,0 <sup>*</sup>               | 5,6 ± 1,3 <sup>*</sup>   | 5,6 ± 1,2 <sup>*</sup>   | 5,9 ± 1,1 <sup>*</sup>   | 6,1 ± 1,3 <sup>*</sup>   | 6,3 ± 1,2 <sup>*</sup>   |
| 4      | 12,6 ± 1,4 <sup>**</sup>             | 9,0 ± 0,5 <sup>**</sup>  | 8,5 ± 0,5 <sup>**</sup>  | 6,6 ± 0,4 <sup>*</sup>   | 6,5 ± 0,4 <sup>*</sup>   | 6,5 ± 0,4 <sup>*</sup>   |
| 5      | 21,7 ± 3,3                           | 21,3 ± 3,0               | 27,0 ± 2,8               | 28,7 ± 1,0               | 28,3 ± 2,4               | 28,1 ± 1,4               |

Примечание: результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; \* – средние значения концентрации глюкозы в крови, значительно отличающиеся от контрольной группы (p < 0,05). # – средние значения концентрации глюкозы в крови, значительно отличающиеся от группы сравнения (p < 0,05), по результатам анализа методом T-критерия Стьюдента.

Таким образом, изучен и подтвержден профиль ГА исследуемых препаратов после однократного введения. Достоверно установлено, что описанный выше гипогликемический эффект микрокапсул на основе ПЭГ-6000, содержащих комбинацию МКЭ + МКГ, можно охарактеризовать, как более отсроченный и пролонгированный.

Как отмечалось в ранее проведенных исследованиях<sup>2</sup> [25], для композиции экстрактов лекарственных растений характерен накопительный гипогликемический эффект. В подтверждение данной тенденции для микрокапсул на основе ПЭГ-6000 был

проведен тест на резистентность к алиментарному введению глюкозы на 7-й и 14-й день исследования. С этой целью, через час после введения исследуемых препаратов, животным всех экспериментальных групп внутрижелудочно с помощью зонда вводили 2,5 мл 5% раствора глюкозы и измеряли уровень глюкозы в крови в течение следующих 3-х часов. Результаты изучения резистентности к пероральной глюкозе на 7 сутки терапии представлены в таблице 2.

По данным, представленным в таблице 2, можно отметить, что уровень глюкозы в крови животных исследуемых групп до введения

<sup>2</sup> Там же.

препаратов на 7 сутки был выше физиологического во всех экспериментальных группах, кроме группы 3. Уровень глюкозы в крови животных контрольной группы был высоким на протяжении всего времени эксперимента. Так же стоит отметить, что концентрация глюкозы в крови животных группы 1 и 2 до введения препаратов не имеет значимых изменений по сравнению с контрольной группой.

Концентрация глюкозы в крови животных, получающих микрокапсулы с растительными экстрактами (группа 1), находилась на высоком уровне на протяжении всего эксперимента, статистически значимых изменений не выявлено ( $p > 0,05$ ) как на фоне введения препарата, так и на фоне перорального введения глюкозы.

Содержание глюкозы в крови животных группы 2 уменьшилось на 13,5% ( $p < 0,05$ ) от исходного значения. Данная тенденция сохранялась внутри группы на протяжении всего эксперимента и к концу теста наблюдалось уменьшение содержания глюкозы в крови животных на 42,1% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о плавном нарастании фармакологического эффекта. Несмотря на то, что снижение концентрации глюкозы в крови до физиологического уровня не наблюдалось, животные проявляли резистентность к пероральной глюкозе, на фоне применения микрокапсул с гликлазидом.

Уровень глюкозы в крови животных, получающих препарат сравнения (группа 3), до введения препарата находился на уровне физиологической нормы, что связано с проявлением характерного для таблеток гликлазида стабильного гипогликемического эффекта. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего эксперимента. Повышение концентрации глюкозы в крови животных группы 2 на фоне алиментарной нагрузки не наблюдалось, что также свидетельствует о стабильности препарата сравнения.

Уровень глюкозы в крови животных получающих комбинированную терапию микрокапсулами (группа 4) на 7-е сутки был выше физиологической нормы до введения препарата. При этом концентрация глюкозы была на 67,7% ( $p < 0,05$ ) выше, чем у животных группы сравнения, но на 17,2% ( $p < 0,05$ ) ниже уровня в контрольной группе. Однако после введения препарата гипогликемический эффект нарастал и уже через 60 мин было установлено статистически значимое (Т-критерий Вилкоксона) снижение концентрации глюкозы в крови животных группы 4 на 37,4% ( $p < 0,05$ ) с сохранением динамики. Через 60 мин после перорального введения глюкозы уровень гликемии в крови животных группы 4 снизился на 65,7% ( $p < 0,05$ ) с поддержанием физиологически значимого уровня до конца теста, что свидетельствует о резистентности животных получавших комбинацию микрокапсул.

По результатам статистического анализа

можно сказать, что введение комбинации микрокапсул (группа 4) способствовало проявлению сопоставимого с препаратом сравнения (группа 3) эффекта толерантности через 60 мин после перорального введения глюкозы.

По результатам проведенного теста на резистентность к алиментарной глюкозе на 7 сутки исследования, терапия комбинацией МКЭ + МКГ дает более выраженный фармакологический эффект по сравнению с отдельным применением.

В таблице 3 представлены результаты изучения резистентности к пероральной глюкозе на 14 сутки введения исследуемых препаратов.

По результатам, представленным в таблице 3, можно сказать, что концентрация глюкозы в плазме крови животных исследуемых групп до введения препаратов на 14 сутки также была выше физиологической нормы во всех экспериментальных группах, кроме группы сравнения. Уровень глюкозы в крови животных, получавших препарат сравнения (группа 3), находился на физиологическом уровне как до введения препарата, так и после. Основываясь на результатах статистического анализа показателей гликемии в крови животных 3 группы (Т-критерий Вилкоксона), можно сказать, что наблюдаемые изменения после алиментарной нагрузки являются статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Стоит отметить, что уровень глюкозы до введения препаратов на 14 сутки в группах 1, 2 и 4 снизился на 28,1% ( $p < 0,05$ ), 40,4% ( $p < 0,05$ ) и 36,4% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями данного параметра в соответствующих группах на 7 сутки. Кроме того, концентрация глюкозы в группах 1, 2 и 4 до введения препаратов на 14 сутки была ниже на 16,1% ( $p < 0,05$ ), 35,5% ( $p < 0,05$ ) и 41,9% ( $p < 0,05$ ) концентрации глюкозы в плазме крови контрольной группы, что в совокупности свидетельствует о проявлении накопительного антидиабетического эффекта исследуемых препаратов микрокапсул.

Через 60 мин после введения микрокапсул установлено значимое изменение концентрации глюкозы в крови животных 2 и 4 групп от исходного уровня на 9,3% ( $p < 0,05$ ) и 28,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего эксперимента и через 60 мин, после перорального введения глюкозы, в группе 4 наблюдалось снижение концентрации глюкозы на 47,6% ( $p < 0,05$ ) с поддержанием физиологически значимого уровня. В то время, как в группе 2 к концу эксперимента наблюдалось уменьшение содержания глюкозы в крови животных лишь на 20,7% ( $p < 0,05$ ). Средний уровень глюкозы в крови животных, получавших микрокапсулы с растительными экстрактами (группа 1), значимо снизился на 32,9% ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня только к окончанию теста. При этом снижение концентрации глюкозы в крови животных группы 1 и 2 до уровня нормы не установлено.



Уровень глюкозы в крови животных контрольной группы был высоким на протяжении всего времени эксперимента и через 30 мин после введения пероральной глюкозы отмечалось значимое повышение ее концентрации в крови.

Анализируя динамику изменения концентрации глюкозы в крови животных исследуемых групп, стоит отметить, что значимое снижение глюкозы наблюдалось в группах 2, 3 и 4 как после введения терапии, так и на фоне введения глюкозы, в сравнении с контрольной группой. Однако, как отмечалось ранее, снижение концентрации глюкозы в крови животных, получавших терапию монопрепаратами микрокапсул до физиологической нормы, не наблюдалось. В то время, как введение комбинации МКЭ + МКГ дает сопоставимый с препаратом сравнения гипогликемический эффект через 2 часа после введения как на 7, так и на 14 сутки.

Более выраженный терапевтический эффект при комбинации растительных экстрактов и гликлазида, вероятнее всего, связан с потенцированием действия, вызванным более широкой направленностью действия растительных компонентов. Это и снижение глюкозы в крови, связанное с взаимодействием биологически активных веществ экстракта солодки с PPAR- $\gamma$  рецепторами и благодаря повышению утилизации путем GLUT-4 транспортной системы и повышению чувствительности клеток к инсулину [12]. Активные компоненты экстракта козлятника способствуют увеличению количества островков Лангерганса, и повышению чувствительности клеток к инсулину [19, 20]. Разносторонняя направленность механизмов гипогликемического действия применяемых растительных компонентов имеет особо важное значение, учитывая гипогликемическое действие гликлазида реализуемое за счет стимулирования секреции инсулина. Дополнительное ингибирование  $\alpha$ -амилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы активными компонентами экстракта мяты перечной [24] способствует повышению резистентности к алиментарным факторам развития гипергликемии. Указанные эффекты в совокупности способствуют разносторонней направленности терапии, что является положительной характеристикой предложенного состава микрокапсул.

Таким образом, по результатам изучения накопительного эффекта исследуемых препаратов в течение 14-ти суток, введение комбинации МКЭ + МКГ дает более выраженный фармакологический эффект по сравнению с их отдельным применением. ГА

комбинации сопоставима с препаратом сравнения и имеет значимые статистические отличия в сравнении с контрольной группой животных. Для разработанной оригинальной противодиабетической субстанции, состоящей из суммы фитоэкстрактов (сухие экстракты солодки, козлятника, мяты) с добавлением гликлазида, т.е. комбинированного состава, характерно фармакологическое потенцирование. В качестве лекарственной формы и средства доставки разработанные микрокапсулы на основе ПЭГ-6000, содержащие весь комплекс активных веществ, проявляли достаточно оригинальный профиль ГА. Комбинация биологически активных веществ растительного происхождения, учитывая их разностороннюю направленность действия, с синтетическим противодиабетическим средством в одной лекарственной форме имеет ряд преимуществ перед классическими гипогликемическими препаратами, а именно – диапазонность и вариабельность действия. Также использование микрокапсул позволяет добиться уменьшения раздражающего действия лекарственной формы на желудочно-кишечный тракт, характерного для таблеток.

Кроме того, микрокапсулы имеют определенные технологико-экономические преимущества – это возможность снижения дозы гликлазида, а учитывая их пролонгированность, полученные микрокапсулы в дальнейшем могут быть использованы как промежуточный и подготовительный этап для конструирования формы – спансулы. Поэтому фармакологическая роль разработанных микрокапсул очевидна, а ее фиксация и обсуждение, представленные в настоящей статье, необходимы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и обоснована технология получения микрокапсул с оболочкой на базе ПЭГ-6000. Показано, что микрокапсулы, содержащие исследуемый комплекс – сумму растительных экстрактов и гликлазид – обладают выраженным положительным свойством постепенного развития гипогликемического эффекта. Введение комбинации микрокапсул вызывает более выраженный фармакологический отклик, сопоставимый с препаратом сравнения по сахароснижающей активности, но и не уступает ему по степени элонгации. Кроме того, вызывает сопоставимую резистентность к алиментарному введению глюкозы, что подтверждает целесообразность выбранной технологии и оригинальность структуры оболочки микрокапсул.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ВКЛАД АВТОРОВ

А. Гиёсзода – разработка состава и получение микрокапсул с композицией экстрактов и гликлазидом, написание статьи; Э.Ф. Степанова – разработка дизайна исследования, разработка состава микрокапсул, общее руководство исследованием, написание статьи; О.Ф. Веселова, С.Е. Стороженко – проведение фармакологических исследований, статистическая обработка результатов, написание статьи.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759
2. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Шамхалова М.Ш., Барышева В.О., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бабенко А.Ю., Бардымова Т.П., Валеева Ф.В., Вачугова А.А., Гринева Е.Н., Демидова Т.Ю., Киселева Т.П., Кунцына М.А., Маркова Т.Н., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Рюаткина Л.А., Салухов В.В., Суплотова Л.А., Хадарцева Е.Л., Халимов Ю.Ш. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 27–49. DOI: 10.14341/DM12873
3. Лунева И.Е., Супонева Н.А. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 10. – С. 38–44. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-38-44
4. Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., Кичигин В.А., Арефьева Н.А. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 8–16. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16
5. Рогожкина А.В., Романова Е.С., Старцева Г.Ю., Филипович О.М., Погромская М.Н., Федуняк И.П. Сравнительная характеристика больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – Т. 2, № 83. – С. 72–78. DOI: 10.47843/2074-9120\_2022\_2\_72
6. Карасева, А.А., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 1. – С. 1–12. DOI: 10.18699/SSMJ20220101
7. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Венгеровский А.И. Влияние экстрактов лекарственных растений на метаболические нарушения при модели сахарного диабета и инсулинорезистентности // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 75–81.
8. Ismail H.F., Hashim Z., Zaidel D.N.A., Zainol S.N., Tap F.M., Majid F.A.A., Zakaria N.H. Triple-action of the standardized antidiabetic polyherbal extract; Synacinn™ through upregulation of GLUT 4 and inhibition of DPP(IV),  $\alpha$ -amylase, and  $\alpha$ -glucosidase activity // Med. J. Malaysia. – 2022. – Vol. 77, Suppl. 1. – P. 16–22.
9. Павец, Н.Р., Джавахян М.А. Анализ номенклатуры лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 10–15. DOI 10.29296/25877313-2020-06-02
10. Eroglu T.E., Jia L., Blom M.T., Verkerk A.O., Devalla H.D., Boink G.J.J., Souverein P.C., de Boer A., Tan H.L. Sulfonylurea antidiabetics are associated with lower risk of out-of-hospital cardiac arrest: real-world data from a population-based study // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2021. – Vol. 87, No. 9. – P. 3588–3598. DOI: 10.1111/bcp.14774
11. Naik A., Adeyemi S.B., Vyas B., Krishnamurthy R. Effect of co-administration of metformin and extracts of *Costus pictus* D.Don leaves on alloxan-induced diabetes in rats // J. Tradit. Complement. Med. – 2021. – Vol. 12, No. 3. – P. 269–280. DOI: 10.1016/j.jtcme.2021.08.007
12. Hasan M.K., Ara I., Mondal M.S.A., Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra* // Heliyon. – 2021. – Vol. 7, No. 6. – Art. No. 07240. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07240
13. Jafari F., Jafari M., Moghadam A.T., Emami S.A., Jamialahmadi T., Mohammadpour A.H., Sahebkar A. A Review of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice) Effects on Metabolic Syndrome // Adv. Exp. Med. Biol. – 2021. – Vol. 1328. – P. 385–400. DOI: 10.1007/978-3-030-73234-9\_25
14. Sen S., Singh R. Glycyrrhiza glabra alcoholic root extract ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia, and glycation-induced free iron-mediated oxidative reactions // J. Food. Biochem. – 2021. – Vol. 45, No. 12 – Art. No. 13970. DOI 10.1111/jfbc.13970
15. Sen S. Liposome-encapsulated glycyrrhizin alleviates hyperglycemia and glycation-induced iron-catalyzed oxidative reactions in streptozotocin-induced diabetic rats // J. Liposome Res. – 2022 – Vol. 15. – P. 1–10. DOI: 10.1080/08982104.2022.2036756
16. Zhang Y., Xu Y., Zhang L., Chen Y., Wu T., Liu R., Sui W., Zhu Q., Zhang M. Licorice extract ameliorates hyperglycemia through reshaping gut microbiota structure and inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in type 2 diabetic mice // Food Res Int. – 2022. – Vol. 153. – Art. No. 110945. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.110945
17. Wang G.S., Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity // J. Intensive Care Med. – 2019. – Vol. 34, No. 11–12. – P. 863–876. DOI: 10.1177/0885066618793385
18. Khezri M., Asghari Zakaria R., Zare N., Johari-Ahar M. Improving galegine production in transformed hairy roots of *Galega officinalis* L. via elicitation. // AMB Express. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – Art. No. 65. DOI: 10.1186/s13568-022-01409-7
19. Hachkova H., Nagalievska M., Soliljak Z., Kanyuka O., Kucharska A.Z., Sokol-Letowska A., Belonovskaya E., Buko V., Sybirna N. Medicinal Plants *Galega officinalis* L. and Yacon Leaves as Potential Sources of Antidiabetic Drugs // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, No. 9. – Art. No. 1362. DOI: 10.3390/antiox10091362
20. Kurylo K., Budniak L., Volska A., Zablotsky B., Klishch I. Influence of phytocompositions on dynamics of changes in basal glycemia and glycemia in oral glucose tolerance test in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes mellitus type 2 // Georgian Med News. – 2020. – Vol. 300. – P. 112–116.

21. Nagalievska M., Sabadashka M., Hachkova H., Sybirna N. *Galega officinalis* extract regulate the diabetes mellitus related violations of proliferation, functions and apoptosis of leukocytes // BMC Complement. Altern. Med. – 2018. – Vol. 18, No. 1. – Art. No. 4. DOI: 10.1186/s12906-017-2079-3
22. Heghes S.C., Filip L., Vostinaru O., Mogosan C., Miere D., Iuga C.A., Moldovan M. Essential Oil-Bearing Plants From Balkan Peninsula: Promising Sources for New Drug Candidates for the Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus and Dyslipidemia // Front. Pharmacol. – 2020 – Vol. 11. – Art. No. 989. DOI: 10.3389/fphar.2020.00989
23. Abdellatif S.A., Beheiry R.R., El-Mandrawy S.A.M. Peppermint essential oil alleviates hyperglycemia caused by streptozotocin- nicotinamide-induced type 2 diabetes in rats // Biomed. Pharmacother. – 2017. – Vol. 95. – P. 990–999. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.020
24. Agawane S.B., Gupta V.S., Kulkarni M.J., Bhattacharya A.K., Koratkar S.S. Chemo-biological evaluation of antidiabetic activity of *Mentha arvensis* L. and its role in inhibition of advanced glycation end products // J. Ayurveda. Integr. Med. – 2019. – Vol. 10, No. 3. – P. 166–170. DOI: 10.1016/j.jaim.2017.07.003
25. Степанова Э.Ф., Полковникова Ю.А., Куль И.Я. Изучение влияния условий микрокапсулирования на физико-технологические характеристики микрокапсул афобазола // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 5. – С. 75–77
26. Гиёсзода А., Степанова Э.Ф., Огай М.А., Стороженко С.Е., Веселова О.Ф., Морозов Ю.А., Макиева М.С., Морозова Е.В., Бутенко Л.И., Сливкин А.И., Беленова А.В. Исследование сахароснижающей активности фитокомпозиций антидиабетической направленности действия // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – С. 96–104.
27. Гиёсзода А., Степанова Э.Ф., Шаропов Ф.С., Бобизода М.Г., Назаров У.А. Исследование фитохимической платформы ряда растений, обладающих антидиабетическим эффектом // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2021. – № 4. – С. 89–97. DOI: 10.36107/spfp.2021.267

#### АВТОРЫ

**Гиёсзода Асомуддин** – кандидат биологических наук, заместитель директора по науке, практике и инновации НОУ «Медицинский колледж» района М.С. Хамадони, Республика Таджикистан. ORCID ID: 0000-0002-7889-496X. E-mail: asom\_giysov@mail.ru

**Степанова Элеонора Федоровна** – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4082-3330. E-mail: efstepanova@yandex.ru

**Веселова Ольга Федоровна** – кандидат

медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6126-665X. E-mail: veselovaof@mail.ru

**Стороженко Сергей Евгеньевич** – старший преподаватель кафедры фармации с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8058-9147. E-mail: s.e.storozhenko@yandex.ru