

Киселёва Дарья Александровна

**ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ЭКСТРАКТОВ *RHAPONTICUM*
CARTHAMOIDES И ШРОТА *VACCINIUM OXYCOCCUS* НА
УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН
(экспериментальное исследование)**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Томск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук,
профессор

Толстикова Татьяна Генриховна

Официальные оппоненты:

Хобракова Валентина Бимбаевна, доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория экспериментальной фармакологии, заведующий лабораторией

Шилова Инесса Владимировна, доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, лаборатория фитофармакологии и специального питания, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», по адресу: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://www.tnimc.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Минакова Мария Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Любое заболевание сопровождается нарушением нормального протекания обмена веществ в соответствующем органе, ткани или во всем организме. В условиях ухудшающейся экологической обстановки отмечается тенденция к расширению спектра патологических состояний. Поиск альтернативных подходов для профилактики и лечения заболеваний способствовал повышению интереса к лекарственным средствам растительного происхождения. В связи с чем в настоящее время становится крайне важным рациональное и целенаправленное использования сырьевых ресурсов, а также создание новых видов продукции с широким спектром фармакологического действия [Филонов А.В. и др., 2017]. Новые данные свидетельствуют о том, что ценность лекарственных растений объясняется наличием в них большого количества вторичных метаболитов: полифенолов, тритерпенов, фитогормонов, гликозидов и т.д. [Bujor O.C. et al., 2019; Chiocchio I. et al., 2021; Majhi S., 2022]. Это обуславливает способность растительных лекарственных средств восполнять дефицит эссенциальных микроэлементов в организме человека, обеспечивая нормальное течение метаболических и физиологических процессов [Kornen N.N. et al., 2016]. Использование же вторичных продуктов переработки, т.н. возобновляемых природных соединений, обеспечивает возможность получения дополнительной продукции высокой биологической ценности и целенаправленного расходования резервов природных ресурсов [Пашенко Л.П. и др., 2012].

В связи с этим несомненный интерес представляют растительные источники фитоэкдистероидов, такие как *Serratula coronata* (серпуха венценосная), *Rhaponticum carthamoides* (левзея сафлоровидная), *Silene tatarica* (смолевка татарская) и т.д. [Соловьёва А.Г. и др., 2021]. Фитоэкдистероиды известны своей разнообразной биологической активностью, связанной с их анаболическим, адаптогенным, иммуномодулирующим, гипополипидемическим и гепатопротекторным действием [Васильев А.С. и др., 2015; Das N. et al., 2021]. Одним из наиболее распространенных отечественных природных источников фитоэкдистероидов является левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.)) [Ериков В.М., и др., 2008]. В настоящее время около 200 химических соединений были обнаружены в левзее, что объясняет широкий спектр её биологической активности [Das N. et al., 2021; Głazowska J. et al., 2018]. Содержание фитоэкдистероидов (в частности, экдистена) варьируется в зависимости от части растения, не превышая 2% сухого

вещества по отношению к сухой массе растения [Васильев А.С. и др., 2015; Kokoska L. et al., 2009]. В связи с чем включение в состав биологически активных добавок левзеи сафлоровидной в виде экстракта позволит увеличить количественное содержание биологически активных соединений (фитоэкдистероидов).

Другим источником фармакологически активных веществ является клюква обыкновенная (*Vaccinium oxycoccus* L.) – лекарственное растение, богатое фитохимическими веществами: полифенолами, флавоноидами и антоцианами, которые придают ему антиоксидантные и противовоспалительные свойства [Narwojsz A. et al., 2019]. В то же время, экстракт клюквы является источником с высоким содержанием пентациклических тритерпенов, в частности урсоловой кислоты [Neto C.C., 2007]. Данный тритерпен обладает гепатопротекторным, гиполипидемическим, гипогликемическим, антиоксидантным, противовоспалительным действием [Cargnin S.T. et al., 2017; Wan S.Z. et al., 2019]. В настоящее время растительное сырье клюквы (плоды) используется в фармацевтической и пищевой промышленности [Gardana C. et al., 2020]. Однако, использование шрота клюквы в качестве сырья для производства экстрактов, позволит наиболее полно истощить сырье, утилизировать отходы пищевой промышленности и снизить затраты на получение натуральных консервантов [Stobnicka A. et al., 2018].

Наряду с целенаправленным расходом природных ресурсов, которое обеспечивает возобновляемость сырья, и таким образом фармакоэкономичность, большим потенциалом обладает применение комплексных растительных экстрактов. Особый интерес в этом направлении представляют малоизученные аспекты сочетанности действия фармакологических эффектов фитоэкдистероидов и пентациклических тритерпеноидов. В связи с этим, на базе лаборатории фармакологических исследований Института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН была разработана растительная композиция, состоящая из экстракта левзеи сафлоровидной и экстракта шрота клюквы обыкновенной.

Степень разработанности проблемы. Экстракты, отвары, настои и другие лекарственные формы из корней левзеи сафлоровидной (*Rh.carthamoides* (Willd.)) используются в различных биологически активных добавках благодаря наличию адаптогенных и тонизирующих свойств, антиоксидантной, противодиабетической, гипохолестеринемической и анаболической активности [Biskup E. et al., 2013; Biskup E., et al., 2010; Kokoska L. et al., 2009; Todorova V. et al., 2021].

Клюква обыкновенная (*V.oxycoccus* L.), как функциональный продукт питания, вызывает растущий общественный интерес из-за потенциальной пользы для здоровья, связанной с фитохимическими веществами, содержащимися в плодах [Szakiel A. et al., 2007]. Однако, существующие на данный момент биологически активные добавки на основе клюквы предназначены исключительно для терапии и профилактики заболеваний мочевыводящих путей [Fu Z. et al., 2017; Williams G. et al., 2023; Xia J.Y. et al., 2021].

В регистре лекарственных средств России существуют отдельные биологически активные добавки на основе левзеи сафлоровидной, клюквы, но композиции из двух растительных компонентов (в том числе в виде экстрактов левзеи и шрота клюквы) в настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют.

Цель исследования: Изучение влияния новой композиции на основе экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной, содержащих экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на углеводный, липидный обмен.

Задачи исследования:

1. Скрининг гипогликемической активности композиций экстрактов левзеи и шрота клюквы в глюкозотолерантном тесте на фоне и без физической нагрузки.
2. Изучение наличие адаптогенных свойств у выбранной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на фоне физической нагрузки.
3. Исследование анаболической активности выбранной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на модели изолированной перегрузки скелетных мышц методом иссечения.
4. Изучение влияния выбранной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на уровень тестостерона.
5. Изучение токсического влияния выбранной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на организм животных при длительном введении.
6. Исследование влияния выбранной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на метаболические процессы на фоне патологических изменений.

Научная новизна. Впервые проведены исследования влияния растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в разных соотношениях на показатели углеводного обмена у экспериментальных животных (мышей, крыс) без и на фоне физической нагрузки.

На основании проведенного скрининга подобрано эффективное соотношение компонентов растительной композиции 70:500 мг/кг.

Выявлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг обладает адаптогенными свойствами на фоне физической нагрузки, что обусловлено снижением концентрации лактата и глюкозы как в крови, так и мышцах.

Установлено, что разработанная композиция в дозе 70:500 мг/кг обладает выраженной анаболической активностью, сопоставимой с активностью смеси действующих веществ – экдистена и урсоловой кислоты.

Впервые установлено, что однократное введение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг способствует повышению уровня эндогенного тестостерона.

Впервые продемонстрировано, что длительное введение (4 недели) разработанной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500мг/кг не оказывает кардиотоксического эффекта, негативного влияния на поведение, физиологическое состояние, биохимические показатели крови экспериментальных животных.

Впервые обнаружено, что при применении композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на фоне патологических изменений (генетической модели сахарного диабета II типа) наблюдается уменьшение размеров адипоцитов белой и бурой жировой ткани. Показано, что композиция на фоне диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа положительно влияет на показатели липидного обмена и не усугубляет течение патологических процессов в печени и поджелудочной железе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенные экспериментальные исследования показали перспективность композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы для разработки биологически активных добавок, способствующих восстановлению или поддержанию уровня метаболических процессов (углеводного, белкового, липидного обмена). Материалы диссертации могут быть использованы при подготовке лекционного материала по фармакогнозии, фитохимии, экспериментальной фармакологии.

Методология и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами были использованы современные высокоинформативные методологические подходы, включающие теоретический (изучение литературы по теме исследования), экспериментальный (фармакологический), гистологический, биохимический, математический (статистический анализ результатов) методы исследования.

Объектами исследования были выбраны мыши линии C57BL/6 обоих полов, аутбредные CD-1 обоих полов, самцы линии C57BL/6^{Ay} (Agouti yellow), белые крысы сток Вистар обоих полов. Все исследования проведены на базе Лаборатории фармакологических исследований ФГБУН НИОХ СО РАН.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На фоне оценки изменения показателей глюкозотолерантного теста (на фоне и без физической нагрузки) наиболее эффективной дозой компонентов композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы является 70:500 мг/кг.

2. Применение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на фоне физической нагрузки (тест «принудительное плавание») способствует снижению концентрации глюкозы и лактата как в крови, так и в мышцах.

3. Композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг обладает анаболической активностью, способствуя развитию гипертрофии мышцы *m.soleus* на модели изолированной перегрузки скелетных мышц методом иссечения.

4. На фоне однократного введения новой композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг происходит увеличение уровня тестостерона у самцов мышей CD-1, что обусловлено наличием в составе композиции экстракта шрота клюквы.

5. Длительное введение (4 недели) композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг не оказывает токсического влияния на организм животных.

6. На фоне диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа, генетической модели сахарного диабета II типа композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг не усугубляет течение патологических процессов в органах-мишенях, оказывает положительное влияние на показатели липидного обмена и перераспределение жировой ткани.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в ходе исследования результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием современного оборудования и применением актуальных методов исследования, которые соответствуют поставленным задачам проведенной работы. Выводы, сформулированные в диссертации, основаны на полученных в ходе исследований лабораторных данных, подтверждены анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на международной Всеукраинской научно-практической конференции

молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и фармации - 2021» (Запорожье, 2021); XXIX-ой международной конференции и дискуссионном научном клубе «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, 2021); Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021 (Новосибирск, 2021); 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2021» (Волгоград, 2021); XXX-ой международной конференции и дискуссионном научном клубе «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, 2022); Международной научно-практической конференции «The 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry» (Базель, Швейцария, 2022); XII-ой Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и технология растительных веществ» (Киров, 2022); VIII-ой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Санкт-Петербург, 2023); Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из которых 3 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus); 9 тезисов в материалах научных конференций и съездов Всероссийского и международного уровней.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа была поддержана договором НИР № 1-14/51-22 ООО БЭГРИФ в рамках гранта Миннауки г. Новосибирска «Исследование фармакологической активности и безопасности продуктов на основе тритерпеноида и стероидных соединений ландшафтных растений Сибири и Алтая для коррекции метаболических процессов и повышения работоспособности».

Работа выполнена в рамках государственного задания ФНИ НИОХ СО РАН «Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины» (рук. проф. Т.Г. Толстикова), (приоритетное направление 1.4.5.4 Химико-биологический скрининг новых лекарственных средств).

Личный вклад автора. Автором самостоятельно изучена и проанализирована литература по теме диссертации. Автор непосредственно принимал участие в экспериментальных работах *in vivo*, сборе первичных данных, статистической обработке, интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций по теме диссертационного исследования.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, выводы. Иллюстрирована 13 таблицами и 35 рисунками. Список использованной литературы включает 236 работ, в том числе 212 работ – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Представлены сведения о метаболизме и взаимосвязи трех пищевых макронутриентов – белков, жиров и углеводов, которые являются основными источниками энергии организма в состоянии покоя, на фоне физических нагрузок любой интенсивности. Рассмотрены подходы к лечению нарушений метаболизма, в том числе с помощью растительных средств как ценных источников новых биологически активных молекул с большим терапевтическим потенциалом. Проанализированы два класса природных соединений: пентациклические тритерпены (урсоловая кислота) и фитоэкдистероиды (экдистен), а также приведена характеристика их основных источников – клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.) и левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* Willd.) соответственно. В завершении обзора литературы представлены механизмы гипогликемического, гиполипидемического, анаболического действия данных природных соединений, доказывающих их положительное влияние на метаболические показатели (обмен белков, жиров и углеводов).

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Работа выполнена на 100 мышах линии C57BL/6J (70 самцах и 30 самках), 424 аутбредных мышах CD-1 (272 самцах и 152 самках), 14 самцах мышей линии C57BL/6^{Ay}, 80 крысах сток Вистар (24 самцах и 56 самках), полученных из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН. Содержание животных и дизайн экспериментального исследования были одобрены этическим комитетом НИОХ СО РАН (протокол от

28.08.2021; №38 от 15.12.2021; №150 от 13.05.2022; №431 от 18.05.2023) и проводились в соответствии с законодательством РФ, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Решением «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.2016 г. № 81 и положениями Директивы 2010/63/EU Парламента ЕС и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

Первоначально был проведён скрининг гипогликемической активности композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы (далее композиция) в дозах 170:50 мг/кг, 35:250 мг/кг, 70:500 мг/кг (Таблица 1) *in vivo* (мыши линии C57BL/6 обоих полов, CD-1 обоих полов) при длительном введении (4 недели). Определяемые показатели: динамика массы тела, уровень глюкозы крови, оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). В качестве группы сравнения использовали отдельные компоненты композиции (экстракт левзеи, экстракт шрота клюквы), взятые в эквивалентных дозах. Контрольным животным во всех сериях экспериментов вводили эквивалентный объем растворителя. Последующие скрининговые исследования были направлены на изучение влияния выбранных доз композиции на утилизацию глюкозы тканями в тесте ОГТТ на фоне физической нагрузки (тест «бег на тредмиле» [Odrizola C.P. et al., 2019], «вынужденное плавание с грузом» [Ковалева М.А. и др., 2015]).

Таблица 1 – Исследуемые дозы композиций на этапе скрининга

Доза композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы	Содержание действующих веществ (экдистена и урсоловой кислоты соответственно)
170:50 мг/кг	525 мкг/кг:20 мг/кг
35:250 мг/кг	105 мкг/кг:100 мг/кг
70:500 мг/кг	210 мкг/кг:200 мг/кг

Выбор дозы компонентов композиции осуществлялся на основании литературных данных, согласно которым эффективная доза урсоловой кислоты для животных от 2 – 250 мг/кг в сутки [Nguyen H.N. et al., 2021], экдистероидов от 50 мкг/кг до 20 мг/кг в сутки [Bathori M. et al., 2008; Соловьёва А.Г. и др., 2021].

Изучение наличия адаптогенных свойств у подобранного эффективного соотношения композиции (70:500 мг/кг) на фоне физической нагрузки оценивали в тесте «принудительное плавание» *in vivo* (мыши самцы CD-1) [Ковалева М.А. и др., 2015]. В качестве группы сравнения

использовали смесь индивидуальных действующих веществ, взятых в эквивалентных дозах. Фоновые показатели получали при использовании интактных животных. Через 2 недели (14 дней) ежедневного введения исследуемых соединений животных помещали в индивидуальные стеклянные цилиндры (высота 30 см, диаметр 8 см), наполненные водой (температура 24-26°C). Тестирование проводили без дополнительного груза с установленным 10 минутным временным промежутком, после чего животных извлекали из воды и обсушивали. Далее проводили забор материала (кровь для биохимического анализа, часть мышечной ткани, в которой определяли концентрацию лактата и глюкозы). Биохимический анализ сыворотки крови проводили по общепринятым методикам, используя ИФА-анализатор Multiskan Ascent (США), спектрофотометр StatFax 3300 (США) и стандартные диагностические наборы.

Исследование наличия у композиции анаболической активности проводили на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс (сток Вистар обоих полов) с операцией тенотомии [Гаджиева Д.М. и др., 2002]. В качестве группы сравнения использовали смесь индивидуальных действующих веществ, взятых в эквивалентных дозах. Под наркозом хлоралгидрата проводили разрез правой голени, с последующим поперечным иссечением *m.gastrocnemius*. Левая голень служила для оценки степени гипертрофии. Поскольку *m.soleus* и удалённые пучки *m.gastrocnemius* прикреплены к ахиллову сухожилию, после операции *m.soleus* принимает на себя основную часть работы по поддержанию веса тела, в связи с чем развивается её гипертрофия. По окончания срока эксперимента у крыс из обеих конечностей извлекали *m.soleus* и взвешивали. Определяли разницу между массой *m.soleus* оперированной и массой *m.soleus* не оперированной лапы, где массу *m.soleus* не оперированной лапы принимали за 100%.

Факт наличия фитоэкдистероида (экдистена) как одного из компонентов композиции сделало необходимым проведение исследования влияния композиции в дозе 70:500 мг/кг на уровень тестостерона крови *in vivo* (мыши CD-1 обоих полов). Оценка концентрации тестостерона проводилась в динамике: 0 точка (до введения), через 30, 60, 120, 180 минут после однократного введения композиции, экстракта левзеи, экстракта шрота клюквы.

Безопасность и переносимость длительного введения композиции в дозе 70:500 мг/кг и её отдельных компонентов *in vivo* проводили согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [Миронов А.Н. и др., 2012]. Использовали 2 вида животных (крысы сток Вистар, аутбредные мыши CD-1), которым в течении 4

недель вводили исследуемую композицию, экстракт левзеи, экстракт шрота клюквы. Ежедневно проводили визуальный осмотр, оценку физиологического состояния, динамики массы тела; каждые две недели проводили запись электрокардиограммы; по окончании эксперимента макроскопическое исследование внутренних органов и анализ коэффициентов их масс. Образцы крови отбирали для биохимического анализа, образцы тканей (печень и сердце) для гистологического исследования.

Влияние композиции в дозе 70:500 мг/кг на показатели липидного, углеводного обмена на фоне патологии изучали на диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа [Surwit R.S. et al., 1988] *in vivo* (мыши самцы линии C57BL/6J). В течение 6 месяцев животных содержали на диете с высоким содержанием жиров (35,8%) и углеводов (36,8%). Фоновые показатели получали при использовании интактных животных. В качестве положительного контроля использовали метформин в дозе 250 мг/кг [Miranda C.S. et al., 2020]. Животные группы отрицательного контроля содержались на высококалорийной диете и получали растворитель. После развития нарушенной толерантности к глюкозе и инсулину мышей разделяли на группы и вводили соответствующие группам соединения в течение 4 недель (28 дней). Через 4 недели оценивали степень утилизации глюкозы тканями с помощью ОГТТ, образцы тканей (печень и поджелудочную железу) отбирали для гистологического исследования. Исследование влияния композиции на перераспределение жировой ткани изучали на генетической модели сахарного диабета II типа [Derkach K.V. et al., 2017] (мыши самцы линии C57BL/6^{Ay}). Животным вводили исследуемую композицию в течение 4 недель (28 дней). По окончании эксперимента образцы тканей (печень, бурый и белый жир) извлекали для гистологического исследования, взвешивали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США). Данные представлены в формате: медиана (Me) [нижний квартиль; верхний квартиль] [Q1;Q3]. Нормальность распределений проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнения между группами проводили при помощи непараметрического критерия Крускала-Уоллиса с последующим U-критерием Манна-Уитни для сравнения независимых групп в рамках эксперимента, статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. На основании скрининга установлено эффективное соотношение компонентов композиции, которое составило 70:500 мг/кг. Композиция в дозе 70:500 мг/кг оказывала

положительное влияние на показатели углеводного обмена, а именно проявляла гипогликемический эффект на фоне глюкозной нагрузки как без (Рисунок 1), так и на фоне физической нагрузки (Рисунок 2). В связи с чем, композиция в данной дозе была выбрана для дальнейших исследований в качестве наиболее перспективной и эффективной композиции.

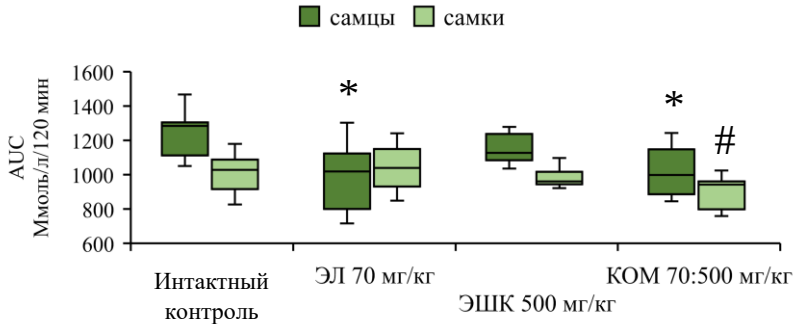


Рисунок 1 – Результаты ОГТТ, представленные в виде площади под гликемической кривой (AUC), через 4 недели введения композиции и отдельных экстрактов, мыши CD-1 обоего пола (n=10)

Примечание: ЭЛ – экстракт левзеи, ЭШК – экстракт шрота клюквы, КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. * – различия статистически значимы по сравнению с контролем (самцы) при $p < 0,05$; # – статистически значимы по сравнению с контролем (самки) при $p < 0,05$.

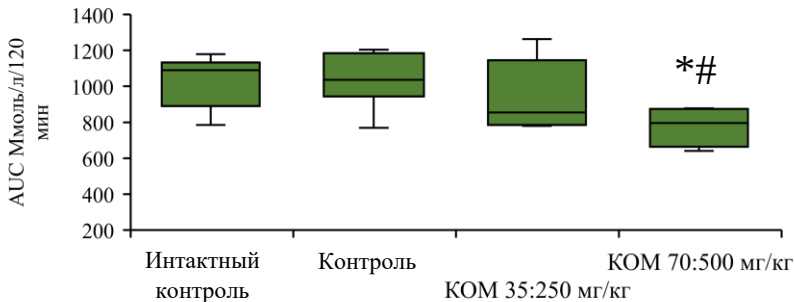


Рисунок 2 – Результаты ОГТТ теста «вынужденное плавание с грузом», представленные в виде площади под гликемической кривой (AUC), мыши самцы CD-1 (n=10)

Примечание: КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. * – различия статистически значимы по сравнению с интактным контролем при $p < 0,05$; # – статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

На фоне физической нагрузки (тест «принудительное плавание») у мышцей контрольной группы в результате большого физического напряжения происходило накопление в крови и мышцах глюкозы, а также лактата как продукта анаэробного гликолиза [Pucino V. et al., 2017]. У мышцей, получавших композицию в дозе 70:500 мг/кг, смесь экдистена и урсоловой кислоты в дозе 210 мкг/кг:200 мг/кг концентрация лактата и глюкозы как в мышцах, так и крови была в обоих случаях ниже значений контроля (Таблица 2). Это может быть показателем ускоренного восстановления организма на фоне применения композиции и повышения физической выносливости. Кроме того, композиция в дозе 70:500 мг/кг способствовала достоверному снижению концентрации общего холестерина, ЛПВП, АСТ относительно контрольных групп. Полученные значения липопротеинов высокой и низкой плотности обусловлены имеющейся разницей в метаболизме липидов мышцей и людей. У мышцей отсутствует белок переноса эфира холестерина, в результате чего большая часть эфира холестерина плазмы мышцей переносится в ЛПВП, в то время как у людей в липопротеины низкой плотности, из-за чего корреляция содержания липопротеинов мышцей обратна таковой у людей [Gordon S.M. et al., 2015]. Повышенный окислительный стресс во время тренировок приводит к образованию свободных радикалов или активных форм кислорода и азота, которые могут подавлять сократительную функцию мышцей, что приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран и снижению работоспособности [Higgins E.H. et al., 2020]. Вследствие этого повышается уровень тканевых ферментов в крови. На фоне введения композиции в дозе 70:500 мг/кг наблюдалось уменьшение концентрации креатинкиназы по сравнению с показателями контроля, что может быть объяснено наличием антиоксидантной и антирадикальной активности урсоловой кислоты, входящей в состав шрота клюквы [Checker R. et al., 2012; Samsonowicz M. et al., 2021]. Кроме того, в исследуемых группах наблюдалось достоверное увеличение концентрации общего белка крови, что может быть связано с наличием анаболических свойств у фитоэкдистероидов, механизм которых связан с повышением функциональной активности полирибосомального аппарата клетки, в результате которого возрастает абсолютная скорость синтеза белка [Васильев А.С. и др., 2015]. В отношении триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, АЛТ, щелочной фосфатазы не было установлено статистически значимых различий для исследуемых групп.

Таблица 2 – Биохимическое исследование сыворотки крови самцов мышей CD-1 (n=10) после выполнения теста «принудительное плавание»

Показатель	Интактный контроль	Контроль	ЭК:УК 210 мг/кг:200 мг/кг	КОМ 70:500мг/кг
Общий холестерин ммоль/л	3,56 [3,36; 3,68]	3,64 [3,53; 3,68]	3,55 [3,49; 3,56] #	3,54 [3,47; 3,61] #
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,95; 1,11]	0,97 [0,92; 1,24]	0,90 [0,88; 0,96] *	0,80 [0,79; 0,90] **
АСТ, ед/л	47,1 [45,1; 56,1]	55,9 [45,4; 61,6]	37,5 [29,9; 43,0] **	41,8 [35,0; 43,7] **
Общий белок, г/дл	7,41 [6,72; 7,62]	6,81 [6,60; 7,13]	8,03 [7,98; 8,07]**	8,10 [7,80; 8,22] **
Лактат, ммоль/л (кровь)	8,15 [7,5;8,7]	10,49 [9,7;10,8] *	6,53 [6,4;7,03] **	7,42 [7,0;7,6] **
Лактат, ммоль/л (мышцы)	6,15 [5,4;6,9]	11,05 [10,5;13,1] *	5,95 [5,2;6,7] #	7,3 [6,5;8,5] #
Глюкоза, ммоль/л (кровь)	6,32 [5,58;6,47]	7,77 [7,76;8,17] *	6,71 [6,34;7,04] **	7,21 [6,49;7,62] **
Глюкоза, ммоль/л (мышцы)	1,77 [0,98;2,0]	2,54 [1,0;4,0]	0,69 [0,54;0,88] **	0,66 [0,59;0,72] **
Креатинкиназа, ед/л	70,2 [68,3; 74,7]	85,5 [83,2; 86,5] *	80,3 [74,1; 81,5] #	79 [74,7; 80,2] #
Примечание: ЭК:УК – смесь экдистена и урсоловой кислоты, КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. Данные представлены в формате: Ме[Q1;Q3]. * – различия статистически значимы по сравнению с интактным контролем при $p<0,05$; # – статистически значимы по сравнению с контролем при $p<0,05$.				

Таким образом, на фоне физической нагрузки и введения композиции в дозе 70:500 мг/кг, у животных было отмечено снижение концентрации глюкозы, лактата, креатинкиназы, холестерина, липопротеинов высокой плотности, увеличение концентрации общего белка, что может являться показателями развития реакций адаптации организма [Mul J.D. et al., 2015]. Разработанная композиция в дозе 70:500 мг/кг проявляла аналогичные со смесью индивидуальных действующих веществ фармакологические эффекты в отношении показателей углеводного, белкового, липидного обмена на фоне физической нагрузки.

При изучении анаболической активности на фоне двухнедельного (14 дней) введения композиции в дозе 70:500 мг/кг, смеси действующих веществ во всех опытных группах развилась гипертрофия правой *m. soleus*. У самцов наблюдался более выраженный, чем у самок анаболический эффект (Рисунок

3). Процент прироста массы правой *m.soleus* в сравнении с левой у самцов на фоне введения композиции в дозе 70:500 мг/кг составил 86%, на фоне введения смеси экдистена и урсоловая кислоты в дозе 210 мкг/кг:200 мг/кг 88%; у самок – на фоне приёма композиции в дозе 70:500 мг/кг 46%, смеси экдистена и урсоловая кислоты в дозе 210 мкг/кг:200 мг/кг 55%.

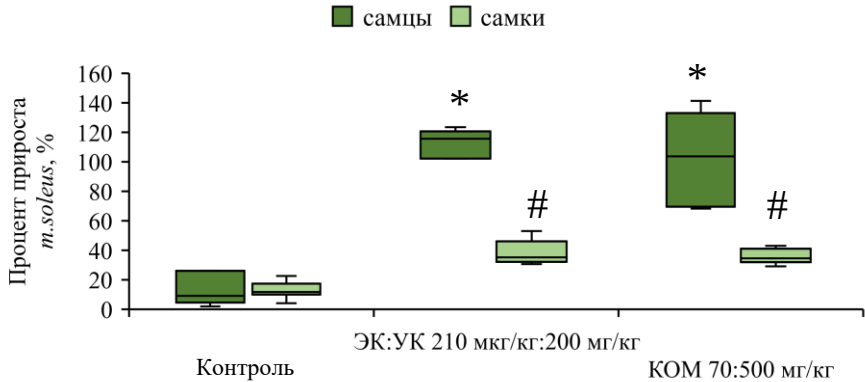


Рисунок 3 – Процент прироста массы правой *m.soleus* у самцов и самок крыс Вистар (n=8) через 2 недели после введения композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы, смеси экдистена и урсоловой кислоты

Примечание: ЭК:УК – смесь экдистена и урсоловой кислоты, КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. * – статистически значимо по сравнению с контролем (самцы) при $p < 0,05$. # – статистически значимо по сравнению с контролем (самки) при $p < 0,05$.

Таким образом, на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс композиция в дозе 70:500 мг/кг проявляла анаболический эффект у крыс Вистар обоих полов. Полученные значения процента прироста мышцы *m.soleus* на фоне введения композиции коррелировали с показателями смеси индивидуальных действующих веществ, что подтверждает их роль в проявлении композицией анаболического эффекта.

Поскольку одним из компонентов композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы является фитоэкдистероид экдистен и результаты предыдущего эксперимента свидетельствуют о том, что разработанная композиция обладает анаболической активностью, необходимо было изучить влияние композиции на уровень тестостерона крови.

Однократное введение композиции в дозе 70:500 мг/кг, экстракта шрота клюквы в дозе 500 мг/кг достоверно увеличивало уровень

тестостерона у самцов мышей CD-1. В то время как на фоне однократного введения экстракта левзеи в дозе 70 мг/кг не происходило статистически значимого изменения уровня тестостерона. Это даёт возможность предположить, что проявляемый фитоэкдистроидами анаболический эффект, обусловлен иным механизмом действия и не сопровождается андрогенной активностью. На фоне введения исследуемых экстрактов и композиции у самок мышей CD-1 не происходило статистически значимого изменения уровня тестостерона (Рисунок 4).

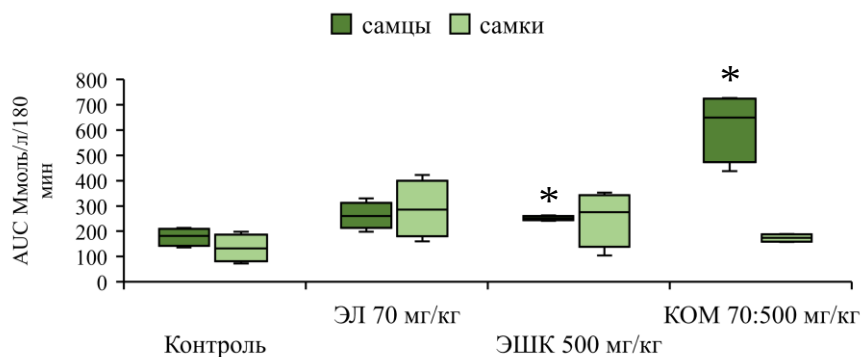


Рисунок 4 – Уровень тестостерона крови, представленный в виде площади под кривой (AUC) мышей CD-1 обоего пола (n=8) после однократного введения композиции и отдельных экстрактов

Примечание: ЭЛ – экстракт левзеи, ЭШК – экстракт шрота клюквы, КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. * – статистически значимо по сравнению с контролем (самцы) при $p < 0,05$.

Целью следующего этапа исследования было определение безопасности и переносимости композиции в дозе 70:500 мг/кг и её отдельных компонентов у мышей и крыс при их длительном введении (4 недели). По окончании эксперимента визуальных признаков интоксикации, гибели животных не установлено. Не обнаружено значимых различий между ежедневным приростом массы экспериментальных животных. В ходе исследования параметров электрокардиограммы изменений в значениях частоты сердечных сокращений, интервалах PQ, PR, QT, комплексе QRS не установлено. По результатам гистологического исследования признаков патологической инфильтрации, дегенеративно-некротических изменений в печени и сердце не выявлено. Биохимический анализ показал достоверное увеличение концентрации общего белка у мышей CD-1 обоего пола, что

может быть косвенным подтверждением наличия анаболического эффекта у композиции. Статистически значимых изменений в иных биохимических показателях не обнаружено. В целом можно заключить, что композиция в дозе 70:500мг/кг не оказывает токсического эффекта на организм животных при длительном введении (4 недели).

На фоне развившейся нарушенной толерантности к глюкозе (диет-индуцированная модель сахарного диабета II типа) композиция в дозе 70:500 мг/кг в тесте ОГТТ не проявляла гипогликемическую активность (Рисунок 5).

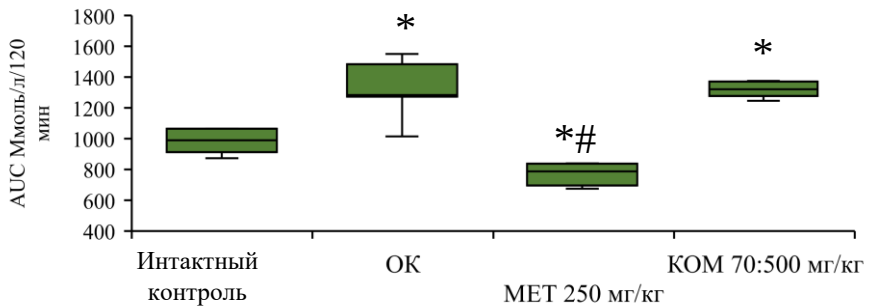


Рисунок 5 – Результаты ОГТТ, представленные в виде площади под гликемической кривой (AUC), через 4 недели введения композиции и метформина на фоне нарушенной толерантности к глюкозе (диет-индуцированная модель сахарного диабета II типа), мыши самцы линии C57BL/6J (n=10)

Примечание: ОК – отрицательный контроль, МЕТ – метформин, КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. * – различия статистически значимы по сравнению с отрицательным контролем при $p < 0,05$; # – статистически значимы по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

По результатам биохимического исследования композиция в дозе 70:500 мг/кг достоверно снижала концентрацию общего холестерина и ЛПВП (Таблица 3). В отношении триглицеридов, АЛТ и АСТ она проявляла аналогичный эффект метформину, достоверно снижая их концентрацию относительно отрицательного контроля, что может быть показателем наличия у композиции гепатопротекторных свойств [Chen S.C. et al., 2017]. Иные биохимические маркеры, отражающие функцию печени (липопротеины низкой плотности, щелочная фосфатаза) не отличались от таковых у животных интактного контроля, что указывает на отсутствие гепатотоксичности.

Таблица 3 – Биохимическое исследование сыворотки крови мышей самцов линии C57BL/6J (n=10) через 4 недели введения композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы, метформина на фоне нарушенной толерантности к глюкозе (диет-индуцированная модель сахарного диабета II типа)

Показатель	Интактный контроль	ОК	МЕТ 250 мг/кг	КОМ 70:500 мг/кг
Общий холестерин, ммоль/л	3,03 [2,97;3,14]	3,14 [3,13;3,23]	3,26 [3,11;3,30]	3,07 [3,00;3,08] #
Триглицериды, ммоль/л	2,08 [2,07;2,18]	2,25 [2,24;2,36] *	2,16 [2,11;2,21] #	2,18 [2,17;2,19] **
ЛПВП, ммоль/л	0,73 [0,70;0,73]	0,72 [0,72;0,79]	0,72 [0,71;0,78]	0,70 [0,68;0,70] **
АЛТ, ед/л	53 [45,7;53,2]	53 [48,1;53,3]	35,8 [30,5;39,1] **	30,5 [30,5;38,1] **
АСТ, ед/л	162 [157,3;172,6]	122 [116,7;121,8]*	99 [96,7;103,2] **	96 [91,9;97,2] **
Примечание: * - достоверность различий по отношению к интактному контролю при $p < 0,05$. # - достоверность различий по отношению к отрицательному контролю при $p < 0,05$. ОК – отрицательный контроль, МЕТ – метформин, КОМ – композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы. Данные представлены в формате: Me[Q1;Q3].				

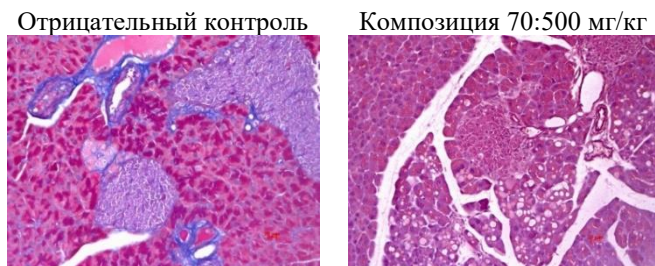


Рисунок 6 – Гистологическая картина поджелудочной железы мышей самцов линии C57BL/6J (n=10) через 4 недели введения композиции на фоне нарушенной толерантности к глюкозе (диет-индуцированная модель сахарного диабета II типа). Окраска трехцветная по Маллори, ув.×200

По результатам гистологического исследования в эндокринной части поджелудочной железы животных групп отрицательного контроля и композиции наблюдалась гиперплазия островкового аппарата. Однако,

поджелудочная железа животных, получавших композицию, состояла из окрашенных бета-клеток, наполненных инсулином (Рисунок 6). Гистологическая картина печени животных группы композиция в дозе 70:500 мг/кг была аналогична группе отрицательного контроля (выявлялось наличие липидной инфильтрации, увеличенных в размерах купферовских клеток, свидетельствующих о наличии воспалительного процесса в печени).

Таким образом, введение композиции в дозе 70:500 мг/кг не усугубляло развитие патологических процессов в органах-мишенях и оказывало положительное влияние на биохимические показатели липидного обмена на фоне нарушенной толерантности к глюкозе (диет-индуцированная модель сахарного диабета II типа).

В ходе заключительного этапа работы изучалось влияние композиции в дозе 70:500 мг/кг на перераспределение жировой ткани на генетической модели сахарного диабета II типа. По результатам гистологического исследования, в печени контрольной группы наблюдались признаки поражения гепатоцитов в виде липидной инфильтрации, в синусоидах встречались активированные купферовские клетки. У животных, получавших композицию в дозе 70:500 мг/кг, наблюдалось уменьшение выраженности дистрофических изменений в печени, в гепатоцитах мелкоvesикулярная липидная инфильтрация (Рисунок 7).

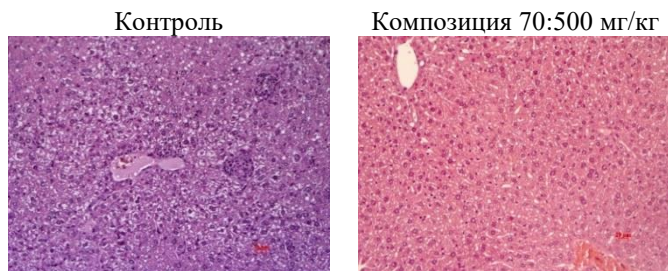


Рисунок 7 – Гистологическая картина печени мышей самцов линии C57BL/6^{Ay} (n=7) через 4 недели введения композиции на фоне генетической модели сахарного диабета II типа. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×200

Бурая и белая жировая ткань животных контрольной группы состояла из адипоцитов, содержащих большое количество жировых капель различной величины, которые сливались между собой, приводя к образованию жировых кист. В бурой и белой жировой ткани животных, получавших композицию в дозе 70:500 мг/кг, наблюдались адипоциты, содержащие мелкие капли жира (Рисунок 8). Признаков воспалительных изменений в жировой ткани не выявлено.

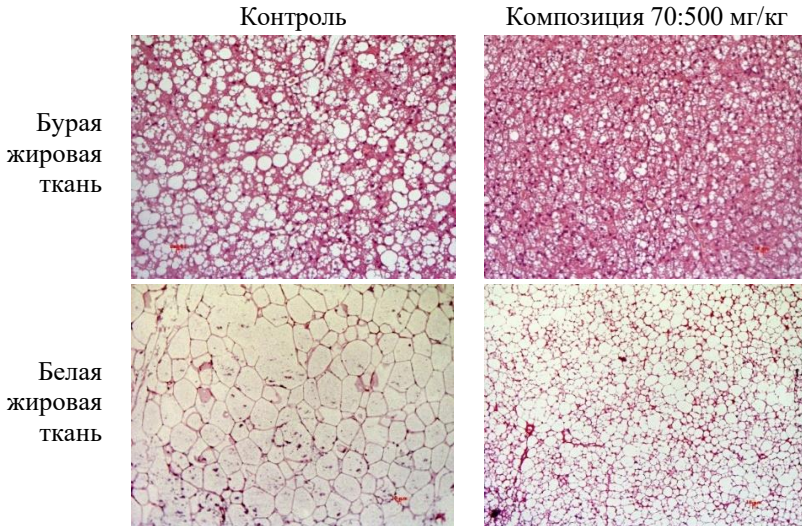


Рисунок 8 – Гистологическая картина бурой и белой жировой ткани мышц самцов линии C57BL/6^{Ay} (n=7) через 4 недели введения композиции на фоне генетической модели сахарного диабета II типа. Окраска гематоксилином и эозином, ув.×100

Введение композиции в дозе 70:500 мг/кг на фоне генетической модели сахарного диабета II типа способствовало уменьшению объема бурых адипоцитов, что является положительным эффектом, поскольку таким образом бурая жировая ткань начинает эффективнее расходовать липидные капли [Miranda C.S. et al., 2020]. Уменьшение размеров адипоцитов белой жировой ткани указывает на активацию процессов липолиза [Rachid T.L. et al., 2015]. Снижение жирового гепатоза печени указывает на ускорение катаболизма триглицеридов, происходящее при активации PPAR- α [Eldor R. et al., 2013]. Опираясь на литературные данные, можно предположить, что наблюдаемые эффекты композиции в дозе 70:500 мг/кг в отношении липидного обмена связаны с наличием в составе урсоловой кислоты, которая является агонистом PPAR- α [Jia Y. et al., 2011].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе осуществлена разработка и оценка влияния новой растительной композиции на основе экстракта левзеи сафлоровидной и экстракта шрота клюквы обыкновенной на углеводный, липидный обмен.

На этапе скрининга была подобрана эффективная дозировка компонентов композиции: 70:500 мг/кг. Последующий ход работы был

направлен на изучение наличия у разработанной композиции в дозе 70:500 мг/кг фармакологических свойств, описанных в литературе для индивидуальных действующих веществ (экдистена и урсоловой кислоты). На фоне физической нагрузки композиция проявляла адаптогенные свойства, достоверно снижая концентрацию лактата и глюкозы в крови и мышцах. На модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс у композиции установлено наличие анаболического эффекта. На фоне однократного введения композиции наблюдалось увеличение уровня тестостерона, что было обусловлено наличием в её составе экстракта шрота клюквы. При оценке безопасности и переносимости длительного введения композиции не наблюдалось визуальных признаков интоксикации, гибели животных, токсических эффектов в отношении внутренних органов, биохимических показателей крови. В исследованиях на животных с врожденной (генетическая модель сахарного диабета II типа) и приобретенной (диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа) патологией композиция не усугубляла течение патологических процессов, положительно влияла на показатели липидного обмена.

Таким образом, разработанная композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг может быть перспективна для фармакологической коррекции в комплексной профилактике метаболических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. На основании скрининга выявлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг (210 мкг/кг экдистена и 200 мг/кг урсоловой кислоты соответственно) проявляет гипогликемическую активность в глюкозотолерантном тесте на фоне и без физической нагрузки.

2. Показано, что разработанная композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг проявляет адаптогенные свойства на фоне физической нагрузки аналогично смеси индивидуальных действующих веществ (экдистен и урсоловая кислота).

3. Установлено наличие анаболического эффекта у композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс.

4. На фоне однократного введения композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг происходит увеличение уровня тестостерона у самцов мышей CD-1, что обусловлено наличием в составе композиции экстракта шрота клюквы.

5. Показано, что длительное введение (4 недели) композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг не оказывает влияния на биохимические показатели крови, поведение и физиологическое состояние экспериментальных животных (мышей, крыс), а также не оказывает токсического действия на структуру тканей внутренних органов и параметры электрокардиограммы крыс.

6. Выявлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг положительно влияет на показатели липидного обмена мышей C57BL/6J на фоне диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа. На генетической модели сахарного диабета II типа (C57BL/6^{Ay}) способствует уменьшению размеров адипоцитов белой и бурой жировой ткани, предотвращая развитие гипертрифического ожирения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

1. **Халикова Д.А.** Анаболическая активность растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Ю.В. Мешкова, Т.Г. Толстикова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т.41, № 6. – С.45–50. DOI: 10.18699/SSMJ20210601.
2. **Халикова Д.А.** Влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на уровень тестостерона у мышей / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Ю.В. Мешкова, Т.Г. Толстикова // Медицинский академический журнал. – 2022. – Т.21, № 4. – С.67–72. DOI:10.17816/MAJ90692.
3. **Халикова Д.А.** Влияние композиции экстрактов *rhaponticum carthamoides* и шрота *vaccinium oxycoccus* на работоспособность в тесте «принудительное плавание» у мышей / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Ю.В. Мешкова, Т.Г. Толстикова // Химия в интересах устойчивого развития. – 2022. – Т.30, № 6. – С.674–679. DOI:10.15372/KhUR2022428.
4. **Khalikova D.** Effect of the Composition of Leuzea and Cranberry Meal Extracts on Metabolic Processes in Norm and Pathology / D. Khalikova, S. An'kov, N. Zhukova, T. Tolstikova, S. Popov, A. Saiko // Pharmaceuticals. – 2023. – Vol. 16. – P. 768. DOI:10.3390/ph16050768.

ТЕЗИСЫ

1. **Халикова, Д.А.** Влияние композиции экстрактов Левзеи и Шрота клюквы на уровень глюкозы в тесте «Принудительное плавание» под нагрузкой / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // Всеукраинская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и фармации – 2021». – Запорожье: ЗГМУ, 2021. – С. 37–38.
2. **Халикова, Д.А.** Влияние композиции экстрактов Левзеи и Шрота клюквы на уровень глюкозы / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы

Международной конференции NT + M&Eс'2021, Гурзуф, 31 мая – 10 июня 2021 года. – Гурзуф, 2021. – С. 164–168.

3. **Халикова, Д.А.** Исследование влияния композиций экстрактов Левзеи и Шрота клюквы на утилизацию глюкозы у мышей линии C57BL/6 / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // Первая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых «MedChemSchool-2021», Новосибирск, 4–9 июля 2021 года. – Новосибирск, 2021. – С. 202.

4. **Халикова, Д.А.** Фармакологические свойства растительных композиций экстрактов *Rhaponticum carthamoides* и шрота *Vaccinium oxycoccus* / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «MedChem Russia 2021», Волгоград, 16–19 мая 2021 года. – Волгоград: ВолгГМУ, 2021. – С. 307.

5. **Халикова, Д.А.** Влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на сердце крыс / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Ю.В. Мешкова, Н.А. Жукова, Т.Г. Толстикова // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции NT + ME'22, Гурзуф, 29 мая – 08 июня 2022 года. – Гурзуф, 2022. – С. 179–183.

6. **Khalikova, D.** The effect of the composition of leuzea and cranberry meal extracts on physical performance / D. Khalikova, S. An'kov, T. Tolstikova // The 8th electronic Conference on Medicinal Chemistry. – Med.Sci.Forum, 2022. – Vol. 14. – P. 17. DOI: 10.3390/ECMC2022-13274.

7. **Халикова, Д.А.** Композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы – активатор поддержания концентрации тестостерона в крови мышей / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // XII Всероссийская научная конференция с международным участием и школой молодых ученых «Химия и технологии растительных веществ». – Киров, 2022. – С. 224.

8. **Халикова, Д.А.** Фармакологические свойства экстрактов левзеи и шроты клюквы / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2023 года. – Москва: Издательство «Перо», 2023. – С. 145.

9. **Халикова, Д.А.** Изучение влияния экидистена и урсоловой кислоты на метаболические показатели / Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 26–30 июня 2023 года. – Новосибирск, 2023. – С. 171.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба

AUC – площадь под кривой

PPAR- α – активируемый пролифератором пероксисом рецептор альфа