

УДК 616.151-008.9:616.379-008.64]-092.9
<https://doi.org/10.23888/HMJ202412176-84>

Антиоксидантная ёмкость плазмы крови крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом и терапией сфероидной формой дигидрокверцетина

В. В. Оличева [✉], И. Р. Ильясов, И. А. Селиванова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Оличева Вера Владимировна, vera.olicheva@inbox.ru

АННОТАЦИЯ

Введение. Дигидрокверцетин, как природный полифенол с широким спектром фармакологической активности, способен ингибировать процесс образования свободных радикалов, который играет значительную роль в патогенезе сахарного диабета. Однако в настоящее время флавоноидные антиоксиданты и дигидрокверцетин, в частности, не включены в рекомендации по терапии диабета, что может быть связано с его низкой биодоступностью и некоторыми другими факторами. Ранее, из фармацевтической субстанции дигидрокверцетина путём распылительной сушки, была получена сфероидная форма дигидрокверцетина (ДКВ_{сф}), отличающаяся лучшими показателями растворимости, пролонгированным высвобождением и более высоким профилем безопасности.

Цель. Выявление влияния ДКВ_{сф} на антиоксидантную ёмкость плазмы крови крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом.

Материалы и методы. В исследовании использовали плазму взрослых самцов крыс линии Wistar, разделённых на три группы. Антиоксидантную ёмкость интактных образцов плазмы крови и модельной смеси раствора ДКВ_{сф} с плазмой крови здоровых крыс оценивали модифицированным ABTS/PP-методом.

Результаты. Антиоксидантная ёмкость плазмы крови исследуемых крыс снизилась на 15% в случае крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом относительно здоровой группы, однако различий между группами крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, получавших и не получавших лечение ДКВ_{сф}, выявлено не было. Показано, что у модельной смеси плазмы с добавленным ДКВ_{сф} антиоксидантная ёмкость на 32% меньше, чем у теоретически рассчитанной аддитивной суммы.

Заключение. Установлено значительное падение антиоксидантной ёмкости плазмы крыс, больных диабетом, по сравнению со здоровой группой. На модельной смеси плазмы с добавленной сфероидной формой дигидрокверцетина продемонстрирован эффект маскирования антиоксидантной ёмкости дигидрокверцетина плазмой крови крыс.

Ключевые слова: сахарный диабет; антиоксидантная ёмкость; дигидрокверцетин; ABTS; плазма крови

Для цитирования:

Оличева В. В., Ильясов И. Р., Селиванова И. А. Антиоксидантная ёмкость плазмы крови крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом и терапией сфероидной формой дигидрокверцетина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024. Т. 12, № 1. С. 76–84. <https://doi.org/10.23888/HMJ202412176-84>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202412176-84>

Antioxidant Capacity of Blood Plasma of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus and Treatment with Spheroid Form of Dihydroquercetin

Vera V. Olicheva ✉, Igor' R. Il'yasov, Irina A. Selivanova

First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Vera V. Olicheva, vera.olicheva@inbox.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Dihydroquercetin, as a natural polyphenol with a wide spectrum of pharmacological activity, can inhibit free radical formation process which plays a significant role in the pathogenesis of diabetes mellitus. However, currently, flavonoid antioxidants, in particular, dihydroquercetin are not included in the recommendations for the treatment of diabetes mellitus, which may be due to its low biological availability and some other factors. Earlier, a spheroidal form of dihydroquercetin (DHQ_{sph}) was obtained from the pharmaceutical substance dihydroquercetin by spray drying, characterized by better solubility, prolonged liberation and a higher safety profile.

AIM: Identification of the effect of (DHQ_{sph}) on the antioxidant capacity of blood plasma of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: The study used plasma of adult male Wistar rats divided into three groups. The antioxidant capacity of intact plasma samples and of a model mixture of DHQ_{sph} solution with blood plasma from healthy rats was evaluated using modified ABTS/PP-method.

RESULTS: The antioxidant capacity of blood plasma of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus decreased by 15% relative to the healthy group, however, no differences were found between groups with streptozotocin-induced diabetes treated and not treated with DHQ_{sph}. The model mixture of plasma with added DHQ_{sph} was shown to have 32% lower antioxidant capacity than the theoretically calculated additive sum.

CONCLUSION: Antioxidant capacity of plasma of rats with diabetes was significantly lower in comparison with that of the healthy group. The effect of masking of antioxidant capacity of dihydroquercetin with blood plasma of rats was demonstrated on the model mixture of plasma with the added spheroidal form of dihydroquercetin.

Keywords: *diabetes mellitus; antioxidant capacity; dihydroquercetin; ABTS; blood plasma*

For citation:

Olicheva V. V., Il'yasov I. R., Selivanova I. A. Antioxidant Capacity of Blood Plasma of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus and Treatment with Spheroid Form of Dihydroquercetin. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(1):76–84. <https://doi.org/10.23888/HMJ202412176-84>.

Введение

Диабет относится к метаболическим заболеваниям и характеризуется хронической гипергликемией. По данным международной Федерации диабета на 2021 год, от этого заболевания страдают 537 млн взрослых людей в возрасте от 20 до 79 лет, а 541 млн взрослых уже находятся в зоне риска поражения диабетом второго типа [1].

Одним из процессов, усугубляющих патогенез этого заболевания, является оксидативный стресс [2]. В ходе реакций нарушенного углеводного метаболизма происходит гиперпродукция активных форм кислорода, снижающих антиоксидантную защиту организма, что создаёт условия для развития дисфункции β -клеток и инсулинорезистентности вследствие избытка свободных радикалов [3, 4]. Также оксидативный стресс является причиной сосудистых осложнений из-за развивающейся эндотелиальной дисфункции и воспаления, которые способствуют возникновению тромбозов, повышению артериального давления и повреждению внутренних органов [5].

Таким образом, проблема гиперпродукции активных форм кислорода в условиях гипергликемии является актуальной проблемой, требующей решения. Антиоксиданты, благодаря своей способности ингибировать свободные радикалы напрямую и косвенно, играют важную роль в предотвращении развития оксидативного стресса.

Исследовано, что антиоксидантная терапия играет важную роль в борьбе с осложнениями при сахарном диабете. Это было продемонстрировано на примере различных антиоксидантов, в том числе природного происхождения, таких как эпигаллокатехин галлат, аскорбиновая кислота, α -липоевая кислота и других [6–8]. Ряд авторов, однако, ставит под сомнение перспективность применения антиоксидантов для предотвращения осложнений сахарного диабета, связывая это с их часто плохой растворимостью, нестабильностью при хранении, быстрой деградацией в желудочно-кишечном трак-

те и др. [9]. Таким образом, до настоящего времени вопрос использования антиоксидантов в терапии диабета остается дискуссионным. Центральным объектом нашего исследования является дигидрокверцетин, природный антиоксидант с широким спектром фармакологической активности. Ранее, из фармацевтической субстанции дигидрокверцетина путём распылительной сушки была получена сфероидная форма дигидрокверцетина (ДКВ_{сф}), отличающаяся лучшими показателями растворимости, пролонгированным высвобождением и более высоким профилем безопасности [10].

Цель. Выявление влияния ДКВ_{сф} на антиоксидантную ёмкость плазмы крови крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом.

Выбор этой негенетической модели обусловлен тем, что она является одной из наиболее распространенных, доступных и легко воспроизводимых [11]. Для достижения этой цели были исследованы образцы плазмы двух экспериментальных групп крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, одна из которых получала лечение ДКВ_{сф}, и контрольной здоровой группы, а также модельная смесь плазмы здоровых крыс с добавлением ДКВ_{сф}.

Материалы и методы

Объекты исследования: образцы плазмы крови трёх групп крыс линии Wistar: здоровой группы, группы крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, не получавших лечение ДКВ_{сф}, и группы крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, получавших лечение ДКВ_{сф} в дозировке 50 мг/кг продолжительностью 28 дней, были предоставлены лабораторией психофармакологии ФГБНУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова. Детали эксперимента на крысах описаны ранее [12]. Протокол эксперимента с использованием животных № 3 был одобрен этическим комитетом НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова РАМН 7 сентября 2022 года.

Сфероидная форма дигидрохверцетина (ДКВ_{сф}) производства АО «Аметис» (Благовещенск, Россия), получена из фармацевтической субстанции дигидрохверцетина (ФС-000388) путём распылительной сушки [10].

Реагенты: диаммониевая соль 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS, чистота $\geq 98\%$), персульфат калия (пероксодисульфат калия, PP), фосфатно-солевой буфер (pH 7.4) были получены от Sigma-Aldrich (Дармштадт, Германия). В качестве растворителей использовали этанол фирмы Merck Ltd (Дармштадт, Германия) и деионизированную воду ООО «СМОЛЫ» (Москва, Россия).

Все растворы реагентов готовили в день использования. ДКВ_{сф} растворяли в этаноле для получения итоговой концентрации 2,1 мМ в модельной смеси. ABTS и PP растворяли в деионизированной воде.

Исследование антиоксидантной ёмкости: антиоксидантную ёмкость исследуемых образцов оценивали модифицированным ABTS/PP-методом [13, 14]. Этот подход основан на реакции ингибирования модельных радикал-катионов ABTS^{•+} антиоксидантами. Благодаря стабильности радикал-катионов ABTS^{•+} протекание реакции легко контролировать в длинноволновой части спектра в максимуме поглощения 730 нм. Для получения исходного раствора радикалов ABTS^{•+} растворы 7 мМ ABTS и 2,5 мМ PP смешивали за день до проведения эксперимента и помещали в тёмное место при комнатной температуре на ночь. В течение следующего дня готовый раствор радикал-катионов ABTS^{•+} использовали для оценки антиоксидантной способности образцов плазмы крови групп крыс. Образцы встряхивали, после чего 10 мкл испытуемого образца вносили в раствор радикал-катионов ABTS^{•+} в фосфатно-солевом буфере, интенсивно перемешивали в течение 15 с и измеряли оптическую плотность. Поглощение ABTS^{•+} при 730 нм контролировали непосредственно перед добавлением тестируемых образцов и через 10 мин. после их внесения. На протя-

жении всего исследования испытуемую смесь термостатировали при 37°C. Чтобы учесть самообесцвечивание ABTS^{•+}, измеряли уменьшение оптической плотности при инкубировании образцов в отсутствие антиоксидантов. Концентрацию раствора радикал-катионов ABTS^{•+} перед добавлением антиоксиданта подбирали таким образом, чтобы исходная оптическая плотность соответствовала значению $1,5 \pm 0,1$ для всех измерений. Исключением служил этанольный раствор ДКВ_{сф} в среде фосфатно-солевого буферного раствора, где измерения проводили как при начальном поглощении $1,5 \pm 0,1$, так и при поглощении $0,85 \pm 0,1$ ABTS^{•+}. Все спектры UV-Vis были сняты на спектрофотометре Varian Cary 100 в кювете 1 см.

Для сравнения антиоксидантной ёмкости образцов рассчитывали снижение поглощения (ΔA) при длине волны 730 нм согласно формуле:

$$\Delta A = A_{\text{Исходный}} - A_{10\text{мин}} - \Delta A_{\text{Самообесцвечивание}},$$

где $A_{\text{Исходный}}$ — оптическая плотность образца до добавления антиоксиданта, $A_{10\text{мин}}$ — оптическая плотность через 10 мин. после добавления антиоксиданта, $\Delta A_{\text{Самообесцвечивание}}$ — различие в оптической плотности исходного раствора ABTS^{•+} и через 10 мин. инкубирования без антиоксидантов.

Ингибирование (И, %) ABTS^{•+} антиоксидантами рассчитывали по уравнению:

$$И = \frac{\Delta A}{A_{\text{Исходный}}} \times 100\%,$$

где ΔA — снижение оптической плотности исследуемым образцом, $A_{\text{Исходный}}$ — оптическая плотность образца до добавления антиоксиданта.

Антиоксидантная ёмкость плазмы исследуемых групп крыс: для измерения антиоксидантной ёмкости образцы плазмы размораживали перед анализом, а затем в количестве 10 мкл добавляли в инкубационную смесь для анализа ABTS/PP методом.

Эффект маскирования антиоксидантной ёмкости ДКВ_{сф} плазмой крови

крыс: использовали три пробирки, в две из которых помещали по 0,2 мл образца плазмы здоровой крысы, а в третью приливали 0,2 мл раствора PBS. К первому образцу для получения модельной смеси добавляли 10 мкл исходного 44 мМ раствора ДКВ_{сф} в этаноле для достижения итоговой концентрации 2,1 мМ (плазма с ДКВ_{сф}), во вторую пробирку помещали такой же объем этанола без ДКВ_{сф} (плазма без ДКВ_{сф}), а в третью вносили этанольный раствор ДКВ_{сф} (ДКВ_{сф} без плазмы). После встряхивания в течение 15 с отбирали аликвоты объемом 10 мкл от всех образцов для тестирования антиоксидантной способности. Оставшуюся часть образцов помещали в термостат Eppendorf при температуре 37°C для повторного тестирования антиоксидантной способности через 1 ч. и 3 ч. соответственно.

Ожидаемое расчетное значение падения оптической плотности при добавлении модельной смеси плазмы с ДКВ_{сф} рассчитывали по формуле:

$$\Delta A_{\text{расчетное}} = \Delta A_{\text{плазма без ДКВсф}} + \Delta A_{\text{ДКВсф без плазмы}}$$

где $\Delta A_{\text{плазма без ДКВсф}}$ — снижение оптической плотности образцом плазмы без ДКВ_{сф},

$\Delta A_{\text{ДКВсф без плазмы}}$ — снижение оптической плотности образцом ДКВ_{сф} без плазмы.

Статистика: результаты представлены в виде среднего значения (среднее значение \pm стандартное отклонение) по меньшей мере трёх измерений. Для анализа результатов эксперимента использовали парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Самообесцвечивание ABTS⁺ к десятой минуте независимо от начальных значений оптической плотности $1,5 \pm 0,1$ и $0,85 \pm 0,1$ составило $0,04 \pm 0,01$. Выявлено статистически значимое падение поглощения растворов радикал-катионов ABTS⁺ при добавлении образцов плазмы крови исследуемых групп крыс на $0,56 \pm 0,03$, $0,47 \pm 0,04$ и $0,48 \pm 0,02$ для здоровых крыс, крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, не получавших лечение, и крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, получавших лечение ДКВ_{сф}, соответственно. Результаты изучения эффекта маскирования антиоксидантной ёмкости ДКВ_{сф} белками плазмы крови крыс приведены на рисунках 1, 2 и в таблице 1.

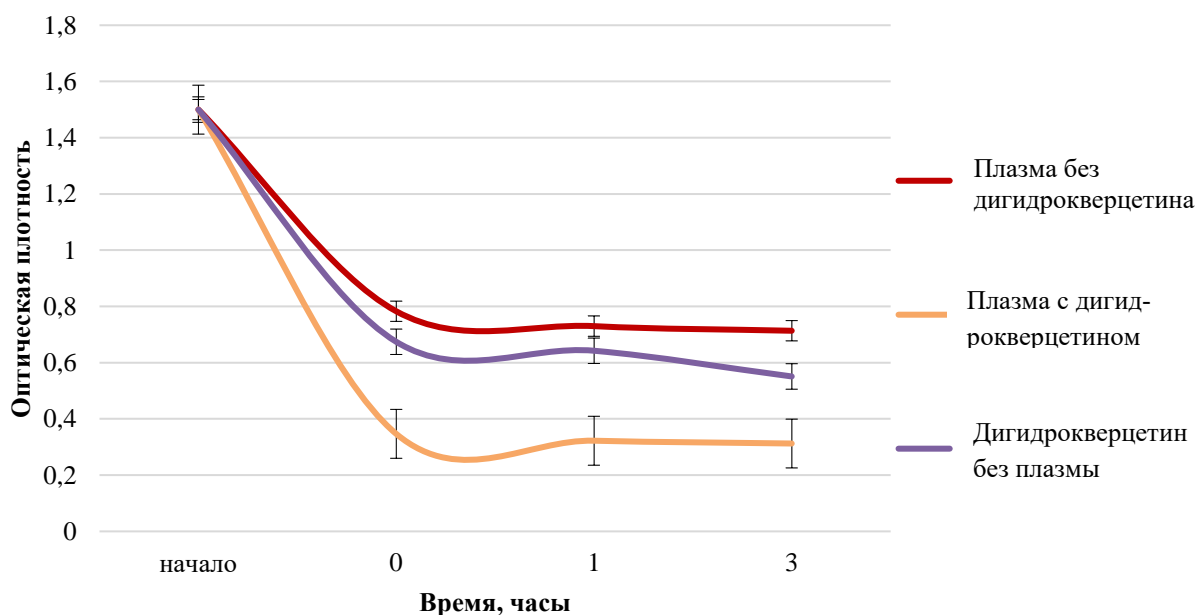


Рис. 1. Динамика ингибирования радикал-катионов ABTS⁺.

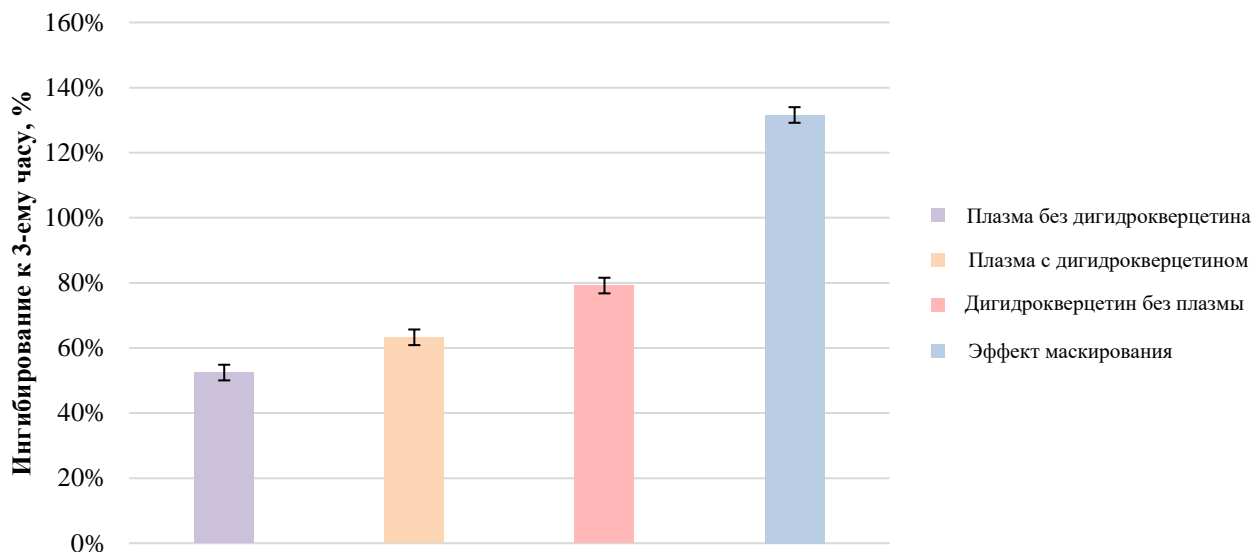


Рис. 2. Эффект маскирования антиоксидантной ёмкости ДКВ_{сф} белками крови крыс.

Таблица 1. Результаты изучения эффекта маскирования ДКВ антиоксидантной ёмкости ДКВ_{сф} плазмой крови крыс

Время инкубирования при 37°, ч.	Значения ΔА				Эффект маскирования, %*
	контроль плазма без ДКВ _{сф}	контроль ДКВ _{сф} без плазмы	модельная смесь плазма с ДКВ _{сф}	ожидаемое расчетное значение	
0	0,72 ± 0,08	0,83 ± 0,01	1,15 ± 0,05	1,54 ± 0,09	25 ± 0
1	0,77 ± 0,03	0,86 ± 0,02	1,18 ± 0,02	1,63 ± 0,05	28 ± 1
3	0,79 ± 0,04	0,95 ± 0,05	1,19 ± 0,09	1,74 ± 0,09	32 ± 2

Примечание: * Статистически значимо, $p \leq 0,05$; ДКВ_{сф} — сфероидная форма дигидрокверцетина

К третьему часу модельная смесь плазмы с добавленным в неё ДКВ_{сф} проявляет на 32% меньшее падение оптической плотности относительно ожидаемого расчетного значения. Только для образцов контроля с ДКВ_{сф} без плазмы обнаружено статистически значимое увеличение степени ингибирования радикал-катионов АВТС⁺ к третьему часу инкубирования по сравнению со значениями без инкубирования. Для остальных двух образцов статистически значимой динамики изменения степени ингибирования без предварительной инкубации и после инкубации в течение 1 и 3 ч. выявлено не было. Измерение падения оптической плотности раствора ДКВ_{сф} в фосфатно-солевом буфере при исходном поглощении АВТС⁺ 0,85 заверша-

лось полным ингибированием радикалов АВТС⁺ независимо от продолжительности инкубирования.

Обсуждение

При анализе результатов изучения антиоксидантной ёмкости образцов плазмы исследуемых групп крыс было выявлено значительное, примерно на 15%, снижение антиоксидантной ёмкости плазмы крови обеих групп крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом относительно здоровых крыс. Этот результат был прогнозируем. В то же время, можно было ожидать значительную разницу между группой крыс с диабетом, получавших лечение ДКВ_{сф} и группой крыс, не получавших лечение. Однако статисти-

чески значимого результата не наблюдали. Полученный эффект можно объяснить за счёт связывания дигидрокверцетина белками плазмы крови. Такие факты были описаны ранее и, по-видимому, также сыграли существенную роль в нашем исследовании [15]. Чтобы проверить эту гипотезу, тестировали антиоксидантную ёмкость модельной смеси плазмы с ДКВ_{сф} в сравнении с контролями: плазмой без ДКВ_{сф} и ДКВ_{сф} без плазмы. Концентрация ДКВ_{сф} была подобрана таким образом, чтобы моделировать 100% биодоступность, что эквивалентно 2,1 ммоль/л. Наблюдаемое значение оптической плотности после трёх часов инкубирования модельной смеси показало значительное падение антиоксидантной ёмкости по сравнению с ожидаемым расчётным значением на 32%. С одной стороны, такой результат подтверждал гипотезу маскирования антиоксидантной ёмкости ДКВ_{сф} белками плазмы крови крыс, однако необходимо было исключить влияние почти двукратного различия соотношения радикал-катионов АВТС^{•+} к суммарному содержанию эндогенных и экзогенных антиоксидантов. Ввиду того, что исследование антиоксидантной ёмкости образцов плазмы с ДКВ_{сф} и плазмы без ДКВ_{сф} проводили при одной и той же начальной оптической плотности, равной $1,5 \pm 0,1$, общее количество радикал-катионов АВТС^{•+} было распределено между двумя составляющими композиции — собственными

эндогенными антиоксидантами плазмы и экзогенным ДКВ_{сф} в случае измерения оптической плотности модельной смеси плазмы с ДКВ_{сф}. В контрольном образце ДКВ_{сф} без плазмы это же количество радикалов АВТС^{•+} приходилось только на реакцию взаимодействия с экзогенным антиоксидантом, что теоретически могло привести к более глубокому проявлению антиоксидантных свойств дигидрокверцетина. Таким образом, для исключения этого предположения дополнительно тестировали антиоксидантную ёмкость ДКВ_{сф} при меньшей оптической плотности $0,85 \pm 0,1$, моделируя этим среднюю потерю поглощения на 0,65 из-за собственных эндогенных антиоксидантов плазмы. Наблюдаемое полное ингибирование радикалов АВТС^{•+} дигидрокверцетином в этих условиях позволило исключить влияние соотношения АВТС^{•+} к антиоксидантам. Таким образом, именно эффектом маскирования можно объяснить падение антиоксидантной ёмкости модельной смеси по сравнению с ожидаемым расчётным значением на 32% к третьему часу инкубирования.

Заключение

Выявлены значительное падение на 15% антиоксидантной ёмкости плазмы крыс, больных диабетом, по сравнению со здоровой группой, а также факт маскирования антиоксидантной ёмкости дигидрокверцетина белками плазмы крови крыс.

Список источников

1. Facts & figures [Интернет]. Доступно по: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>. Ссылка активна на 01.06.2023.
2. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ. Res.* 2010. Vol. 107, No. 9. P. 1058–1070. doi: [10.1161/circresaha.110.223545](https://doi.org/10.1161/circresaha.110.223545)
3. Gerber P.A., Rutter G.A. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 26, No. 10. P. 501–518. doi: [10.1089/ars.2016.6755](https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755)
4. Hurre S., Hsu W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance // *Biomed. J.* 2017. Vol. 40, No. 5. P. 257–262. doi: [10.1016/j.bj.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007)
5. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vascul. Pharmacol.* 2018. Vol. 100. P. 1–19. doi: [10.1016/j.vph.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005)
6. Bulboaca A.E., Boarescu P.-M., Porfire A.S., et al. The Effect of Nano-Epigallocatechin-Gallate on Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinases in Experimental Diabetes Mellitus // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, No. 2. P. 172. doi: [10.3390/antiox9020172](https://doi.org/10.3390/antiox9020172)
7. Mason S.A., Della Gatta P.A., Snow R.J., et al. Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study // *Free Radic. Biol. Med.*

2016. Vol. 93. P. 227–238. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.006)
8. Serhiyenko V., Hotsko M., Serhiyenko A., et al. The Impact of Alpha-Lipoic Acid on Insulin Resistance and Inflammatory Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Neuropathy // *Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 8, No. 5. P. 197–203. doi: [10.11648/j.ajim.20200805.11](https://doi.org/10.11648/j.ajim.20200805.11)
 9. Duvvuri L.S., Katiyar S., Kumar A., et al. Delivery aspects of antioxidants in diabetes management // *Expert Opin. Drug Deliv*. 2015. Vol. 12, No. 5. P. 827–844. doi: [10.1517/17425247.2015.992413](https://doi.org/10.1517/17425247.2015.992413)
 10. Taldaev A., Terekhov R.P., Selivanova I.A., et al. Modification of Taxifolin Properties by Spray Drying // *Sci. Pharm*. 2022. Vol. 90, No. 4. P. 67. doi: [10.3390/scipharm90040067](https://doi.org/10.3390/scipharm90040067)
 11. Kottaisamy C.P.D., Raj D.S., Prasanth Kumar V., et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications — a review // *Lab. Anim. Res*. 2021. Vol. 37. P. 23. doi: [10.1186/s42826-021-00101-4](https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4)
 12. Савина А.Д., Иванов С.В., Терехов Р.П., и др. Исследование протекторных свойств сфероидной формы дигидрокверцетина на стрептозотоциновой модели диабета // *Вестник фармации*. 2022. № 4 (98). С. 94–98.
 13. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay // *Free Radic. Biol. Med*. 1999. Vol. 26, No. 9–10. P. 1231–1237. doi: [10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
 14. Ilyasov I., Beloborodov V., Antonov D., et al. Flavonoids with Glutathione Antioxidant Synergy: Influence of Free Radicals Inflow // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, No. 8. P. 695. doi: [10.3390/antiox9080695](https://doi.org/10.3390/antiox9080695)
 15. Arts M.J., Haenen G.R., Voss H.P., et al. Masking of antioxidant capacity by the interaction of flavonoids with protein // *Food Chem. Toxicol*. 2001. Vol. 39, No. 8. P. 787–791. doi: [10.1016/s0278-6915\(01\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(01)00020-5)

References

1. Facts & figures [Internet]. Available at: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>. Accessed: 2023 June 01.
2. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058–70. doi: [10.1161/circresaha.110.223545](https://doi.org/10.1161/circresaha.110.223545)
3. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(10):501–18. doi: [10.1089/ars.2016.6755](https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755)
4. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*. 2017;40(5):257–62. doi: [10.1016/j.bj.2017.06.007](https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007)
5. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19. doi: [10.1016/j.vph.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005)
6. Bulboaca AE, Boarescu P–M, Porfire AS, et al. The Effect of Nano-Epigallocatechin-Gallate on Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinases in Experimental Diabetes Mellitus. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2):172. doi: [10.3390/antiox9020172](https://doi.org/10.3390/antiox9020172)
7. Mason SA, Della Gatta PA, Snow RJ, et al. Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study. *Free Radic Biol Med*. 2016;93:227–38. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.006)
8. Serhiyenko V, Hotsko M, Serhiyenko A, et al. The Impact of Alpha-Lipoic Acid on Insulin Resistance and Inflammatory Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Neuropathy. *American Journal of Internal Medicine*. 2020;8(5):197–203. doi: [10.11648/j.ajim.20200805.11](https://doi.org/10.11648/j.ajim.20200805.11)
9. Duvvuri LS, Katiyar S, Kumar A, et al. Delivery aspects of antioxidants in diabetes management. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(5):827–44. doi: [10.1517/17425247.2015.992413](https://doi.org/10.1517/17425247.2015.992413)
10. Taldaev A, Terekhov RP, Selivanova IA, et al. Modification of Taxifolin Properties by Spray Drying. *Sci Pharm*. 2022;90(4):67. doi: [10.3390/scipharm90040067](https://doi.org/10.3390/scipharm90040067)
11. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications — a review. *Lab Anim Res*. 2021;37:23. doi: [10.1186/s42826-021-00101-4](https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4)
12. Savina AD, Ivanov SV, Terekhov RP, et al. Research of taxifolin spheroidal form protective properties in streptozotocin model of diabetes mellitus. *Vestnik Farmacii*. 2022;(4):94–8. (In Russ).
13. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(9–10):1231–7. doi: [10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
14. Ilyasov I, Beloborodov V, Antonov D, et al. Flavonoids with Glutathione Antioxidant Synergy: Influence of Free Radicals Inflow. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):695. doi: [10.3390/antiox9080695](https://doi.org/10.3390/antiox9080695)
15. Arts MJ, Haenen GR, Voss HP, et al. Masking of antioxidant capacity by the interaction of flavonoids with protein. *Food Chem Toxicol*. 2001;39(8):787–91. doi: [10.1016/s0278-6915\(01\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(01)00020-5)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Этика. Исследование выполнено в соответствии с международными принципами экспериментальной этики.

Информация об авторах:

✉ *Оличева Вера Владимировна* — студент Института фармации им. А. П. Нелюбина, <https://orcid.org/0009-0004-6866-218X>, e-mail: vera.olicheva@inbox.ru

Ильясов Игорь Равилевич — канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры химии Института фармации им. А. П. Нелюбина, SPIN: 9224-9800, <https://orcid.org/0000-0001-9822-3322>, e-mail: ilyasov_i_r@staff.sechenov.ru

Селиванова Ирина Анатольевна — д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии Института фармации им. А. П. Нелюбина, SPIN: 7929-8090, <https://orcid.org/0000-0002-2244-445X>, e-mail: selivanova_i_a@staff.sechenov.ru

Вклад авторов:

Оличева В. В. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Ильясов И. Р. — написание текста, статистическая обработка, редактирование.

Селиванова И. А. — концепция и дизайн, редактирование.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Ethics. The study was carried out in accordance with the international principles of experimental ethics.

Information about the authors:

✉ *Vera V. Olicheva* — Student of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, <https://orcid.org/0009-0004-6866-218X>, e-mail: vera.olicheva@inbox.ru

Igor' R. Ilyasov — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Chemistry of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, SPIN: 9224-9800, <https://orcid.org/0000-0001-9822-3322>, e-mail: ilyasov_i_r@staff.sechenov.ru

Irina A. Selivanova — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of the Department of Chemistry of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, SPIN: 7929-8090, <https://orcid.org/0000-0002-2244-445X>, e-mail: selivanova_i_a@staff.sechenov.ru

Contribution of the authors:

Olicheva V. V. — collecting and processing material, writing the text, editing.

Ilyasov I. R. — writing the text, statistical processing, editing.

Selivanova I. A. — concept and design, editing.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.