

DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-3-1146

УДК 615.03:576.08



Научная статья

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ РЯДА РАСТИТЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ В ИССЛЕДОВАНИИ IN VIVO

*А.С. Фролова, А.С. Миленьева, А.М. Федорова,
Л.К. Асякина, А.Ю. Просеков*

Обоснование. Старение происходит наряду с прогрессирующим снижением физических функций организма и повышенным риском возрастных хронических заболеваний. Для лечения и профилактики хронических заболеваний в том числе используют полифенолы, например, мангиферин, кверцетин и транс-коричная кислота. Токсикологические исследования имеют важное значение в сфере биомедицинских исследований, так как некоторые экстрагированные полифенолы в высоких дозах могут способствовать развитию и прогрессированию рака и других заболеваний. Настоящее исследование направлено на оценку токсикологической безопасности выделенных ранее фенольных соединений из растений Сибирского Федерального округа.

Материалы и методы. В качестве модельного организма выбраны грызуны. Изучение мутагенных и антимутагенных свойств проводили при помощи микроядерного теста клеток костного мозга. Оценку цитотоксичности *in vitro* вели с помощью МТТ-теста.

Результаты. Изученные полифенолы в дозах 50,0 и 100,0 мг/кг не обладают мутагенными свойствами. Мангифери и кверцетин в дозе 50,0 мг/кг не обладают антимутагенным действием. При этом транс-коричная кислота в той же концентрации обладает антимутагенным действием. Мангиферин в концентрациях от 4,2 до 16,7 мкг/мл оказывает цитотоксическое действие. Транс-коричная кислота не обладает цитотоксичностью (при 2,1–33,3 мкг/мл). Кверцетин в концентрации 0,21 и 1,67 мкг/мл цитотоксическое действие, а в концентрациях 3,33 мкг/мл увеличивает жизнеспособность спленоцитов, предположительно за счет антиоксидантных свойств.

Заключение. Безопасность или низкая токсичность являются решающим преимуществом дальнейшего использования полифенолов в качестве

перспективных геропротекторов. Установлено, что дальнейшее изучение биологически активных веществ (мангиферина, кверцетина и транс-коричной кислоты) является целесообразным.

Ключевые слова: токсикологическая безопасность; мутагенные и анти-мутагенные свойства; цитотоксичность; полифенольные соединения

Для цитирования. Фролова А.С., Миленьева А.С., Федорова А.М., Асякина Л.К., Просеков А.Ю. Оценка безопасности ряда растительных метаболитов – перспективных геропротекторов в исследовании *in vivo* // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2024. Т. 16, №3. С. 64-91. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-3-1146

Original article

SAFETY ASSESSMENT OF A RANGE OF PLANT METABOLIC TOVES – ADVANCED GEROPROTECTORS IN VIVO RESEARCH

*A.S. Frolova, I.S. Milentyeva, A.M. Fedorova,
L.K. Asyakina, A.Yu. Prosekov*

Background. Ageing is associated with progressive impairment of physical functions and increased risk of age-related chronic diseases. Polyphenols such as mangiferin, quercetin and trans-cinnamic acid are also used for the treatment and prevention of chronic diseases. Toxicological research was important in biomedical research, as some high-dose extracted polyphenols could contribute to the development and progression of cancer and other diseases. This study is aimed at assessing toxicological safety of previously isolated phenolic compounds from plants of the Siberian Federal District.

Materials and methods. Rodents have been chosen as the model organism. The study of mutagenic and antimutagenic properties was carried out using a micronucleus test of bone marrow cell. Cytotoxicity *in vitro* was assessed using the MTT test.

Results. Polyphenols studied at doses of 50.0 and 100.0 mg/kg are not mutagenic. Mangiferin and quercetin at a dose of 50.0 mg/kg do not have anti-thagenic effects. In this case, trans-cinnamic acid in the same concentration has antimutagenic effect. Mangiferin in concentrates from 4.2 to 16.7 µg/ml has a cytotoxic effect. Trans-cinnamic acid is not cytotoxic (at 2.1-33.3 µg/ml). Quercetin has a cytotoxic effect in concentrations of 0.21 and 1.67 µg/ml, and at concentrations of 3.33 µg/ml increases the viability of splenocytes, presumably due to antioxidant properties.

Conclusion. *Safety or low toxicity is a decisive advantage of the continued use of polyphenols as advanced heroic flow agents. Further study of biologically active substances (mangiferin, quercetin and trans-cinnamic acid) has been found to be ce-woody.*

Keywords: *toxicological safety; mutagenic and antimutagenic properties; cytotoxicity; polyphenolic compounds*

For citation. *Frolova A.S., Milentyeva I.S., Fedorova A.M., Asyakina L.K., Prosekov A.Yu. Safety assessment of a range of plant metabolic toves – advanced geroprotectors in vivo research. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 64-91. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-3-1146*

Введение

Хронические заболевания в пожилом возрасте являются основной проблемой общества в связи с увеличением продолжительности жизни [43]. Старение – это сложный биологический процесс, на который влияют генетические, эпигенетические, экологические и социальные факторы. Этот процесс происходит наряду с прогрессирующим снижением физических функций организма и повышенным риском возрастных хронических заболеваний, таких как нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и рак [13, 55]. Следовательно, актуальны мероприятия, направленные на поиск практических и защитных терапевтических подходов, способствующих профилактике хронических заболеваний, связанных с возрастом, и повышению качества жизни.

Питание является одним из важных составляющих в регулировании хронических заболеваний и процессов старения. Например, через систематический прием питательных веществ с биологической активностью, поддерживающих психическое и физиологическое нормальное состояние организма [5].

Во многих исследованиях указано, что искусственно синтезируемые биологически активные вещества (БАВ), используемые для профилактики и лечения различных заболеваний, имеют негативные для потребителя побочные эффекты [20]. Следовательно, актуальны работы, направленные на поиск и извлечение БАВ натурального происхождения [23]. На данный момент растет число исследований по изучению метаболомного состава различных растений, извлечению из данного сырья БАВ, например, полифенолов. [38].

Полифенолы представляют собой класс вторичных метаболитов растений, химическая структура которых включает по крайней мере одно

ароматическое кольцо с различными заместителями и гидроксильными группами [1, 37]. Наиболее распространенными полифенолами являются флавоноиды, которые представляют собой производные бензо- γ -пирона, состоящие из фенольных и пирановых колец [34], которые можно разделить на шесть классов, включая флавоны, флавонолы, флавонолы, флаваноны, изофлавоны и антоцианидины [24]. Другими распространенными полифенолами являются фенольные кислоты. Они представляют собой простые фенольные соединения семейства нефлавоноидов и синтезируются по пути шикимовой кислоты. Можно выделить две основные группы, обе из которых являются гидроксипроизводными ароматических карбоновых кислот: бензойные кислоты и коричные кислоты [21].

Полифенолы проявляют широкий спектр биологической активности, включая антимуtagenное, антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, противоаллергическое, антитромботическое и сосудорасширяющее действие [42, 57]. В частности, обнаружено, что они являются сильными антиоксидантами, поглощающими свободные радикалы, ингибирующими ферментативные системы, ответственные за генерацию свободных радикалов, хелатирование металлов и восстанавливающие свойства [41], что оказывает благотворное влияние на здоровье, особенно при лечении и профилактике различных хронических заболеваний [25].

Мангиферин (1,3,6,7-тетрагидроксиксантон-С₂- β -D глюкозид) [47] – это полифенольное соединение [18], которое содержится во многих растениях [33]. Это природное соединение привлекло внимание благодаря своей различной биологической активности, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противодиабетические, противораковые и антимикробные свойства [14, 60]. Доклинические исследования показали, что мангиферин в дозе 0,9 г/кг, как правило, нетоксичен (при изучении фармакокинетики мангиферина у 21 здорового китайского добровольца мужского пола) [45]. Безопасность и увеличение биодоступности (имеет низкую растворимость, плохую трансмембранную проницаемость и метаболическую нестабильность в кишечнике) [51] являются ключевыми ограничивающими факторами для разработки успешного применения мангиферина в качестве пищевой добавки или нутрицевтика [39].

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) – одно из нескольких встречающихся в природе пищевых флавонольных соединений, принадлежащих к широкой группе полифенольных флавоноидных веществ [7]. Кверцетин проявляет антиоксидантные свойства против различных заболеваний, включая ССЗ, фиброз печени, цирроз печени, повреждение

почек и обструкцию желчевыводящих путей и другие [8]. Помимо антиоксидантной активности данное БАВ проявляет противовоспалительные, антиапоптотические, гепатопротекторные, ренопротективные, нейропротекторные и кардиопротекторные эффекты [22, 48]. Для дальнейшего клинического применения данного БАВ важно оценить его безопасность *in vivo* [44].

Транс-коричная кислота (3-фенилпроп-2-еновая кислота) является основным природным фенольным соединением в растениях, которое служит предшественником различных фенилпропаноидов, таких как лигнин и флавоноиды [35]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов считает транс-коричную кислоту соединением, «общепризнанным как безопасное», что позволяет использовать ее в качестве пищевой добавки [27, 49].

Традиционное использование растений подтверждает их безопасность, однако, экстракты, концентраты БАВ, индивидуальные БАВ, выделенные из них, в найденной авторами научной литературе ограничено изучались – в частности, показатели биобезопасности игнорируются исследователями [12]. Оценка их безопасности и токсичности важна, поскольку экстракты растений обычно концентрированы и содержат большее количество биологически активных и токсичных соединений. Биологическое действие растительного экстракта может быть терапевтическим, функциональным или ядовитым и зависеть от количества и качества компонентов [11]. Например, их применение в чрезмерных концентрациях может вызвать фитотоксичность и аллергию [17]. Более того, некоторые экстрагированные полифенолы в высоких дозах могут способствовать развитию и прогрессированию рака и других заболеваний [46]. Поэтому токсикологические исследования имеют важное значение в сфере биомедицинских исследований, в частности, анализ токсичности обеспечивает безопасность новых биохимических соединений, которые будут использоваться в качестве пищевых добавок и лекарств в промышленности [19].

Широко востребованными модельными организмами, используемыми при оценке токсичности, являются: свободноживущие почвенные круглые черви (нематоды, *Caenorhabditis elegans*), плодовая мушка (*Drosophila melanogaster*), рыбка данио (*Danio rerio*), грызуны. Среди вышеупомянутых видов мыши чаще используются в качестве модельных систем прежде всего из-за их сходства с человеком с точки зрения физиологии, генетики и анатомии в сочетании с безграничными источниками и простотой манипуляций [56]. У мышей смоделированы сердечная функция и возрастные

изменения печени. Хотя мозг мыши менее сложен, чем человеческий, на клеточном уровне между нервными системами мыши и человека имеется много общего. Мыши представляют собой хорошую модель для тестирования потенциальных терапевтических средств, сочетая ценность системы млекопитающих с короткой продолжительностью жизни и возможностью генетических манипуляций [58].

Настоящее исследование направлено на оценку токсикологической безопасности выделенных ранее фенольных соединений (мангиферина, кверцетина, транс-коричной кислоты) из растений Сибирского Федерального округа. В качестве модельного организма выбраны грызуны: самцы мышей *Mus musculus* Balb/C, самки мышей (*Mus musculus*) стока CD-1.

Материалы и методы

Объектами исследований являлись БАВ (степень очистки не менее 95 %), выделенные из экстрактов каллусных, суспензионных и корневых культур *in vitro* на предыдущих этапах работы [28]:

- мангиферин (MGF) из копеечника забытого (*Hedysarum neglectum*);
- кверцетин (KVC) из гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*);
- транс-коричная кислота (TKR-k) из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*).

Исследования *in vivo* выполнялось на базе СОП ИЦ ООО «Ифар». Животных распределяли по группам случайным образом так, чтобы разброс по исходной массе не превышал $\pm 10\%$ от ее среднего значения. Перед экспериментом животные прошли адаптацию в течение трех суток.

Животные имели неограниченный доступ к поилкам с питьевой водой (бутылочки из полипропилена с силиконовой пробкой с металлическим носиком из нержавеющей стали) и к полнорационному гранулированному корму «Дельта Фидс» для лабораторных крыс и мышей (АО «БиоПро», Россия).

Использование животных в рамках настоящего исследования и условия их содержания во время исследования рассмотрены биоэтической комиссией организации на предмет соответствия Политике работы с лабораторными животными ООО «Ифар» и нормативным документам, регулирующим работы с лабораторными животными [4, 59].

Для изучения мутагенных и антимутагенных свойств исследуемых объектов (MGF, KVC, TKR-k) проводили микроядерный тест клеток костного мозга. Исследуемые объекты использовали в дозах – 50,0 мг/кг и 100,0 мг/кг [16, 40, 50]. Для изучения мутагенной активности исследуе-

мые вещества и вещество негативного контроля (вода очищенная свежеприготовленная) вводили 5-кратно с интервалом 24,0 ч между введениями в объеме 0,2 мл на один прием. Позитивный контроль (алкилирующий агент циклофосфамид) вводили в дозе 40,0 мг/кг однократно за 24,0 ч до эвтаназии животных в объеме не более 2,0 мл на 100,0 г животного в один прием. Способ введения циклофосфамида – внутривентрикулярный [4]. Для оценки мутагенных и антимутагенных свойств использовали 55 самок мышей стока CD-1, возрастом 17–20 недель, с массой тела 31,7–36,7 г. Самки животных выбраны, так как у них больше, чем у самцов, стандартизована масса тела [36].

Для исследования антимутагенной активности животным в течение пяти дней вводили исследуемые вещества в желудок, на шестой день комбинацию исследуемых веществ (в желудок) и алкилирующего агента циклофосфамида (внутрибрюшинно). Через 24,0 ч после последнего введения животных взвесили и передали на эвтаназию (методом цервикальной дислокации). После эвтаназии приготовили препараты костного мозга, которые проанализировали на наличие мутагенных и антимутагенных свойств при помощи светового микроскопа с иммерсией («Carl Zeiss», Германия).

Препараты костного мозга. Каплю суспензии клеток костного мозга размазывали по предметному стеклу. Мазок оставляли на воздухе до полного высыхания. Затем препараты погружали в краситель Май-Грюнвальд (ООО «МиниМед», Россия) на 5,0 мин с последующим промыванием водой в течение 1,0 мин. После этого погружали в раствор красителя Гимза (ООО НПП «ПанЭко», Россия) на 30 мин с последующим промыванием водой в течение 1,0 мин. На каждом препарате подсчитывали полихроматофильные эритроциты с микроядрами (ПХЭ-МЯ) из 1000 полихроматофильных эритроцитов, если это количество клеток содержалось на препарате. Определение доли ПХЭ среди всех (полихроматофильных и нормохромных) эритроцитов проводили для каждого животного путем подсчета в общей сложности 200 эритроцитов костного мозга.

Для оценки цитотоксичности *in vitro* исследуемых объектов (MGF, KVC, TKR-k) использовали тест-систему – суспензию спленоцитов лимфатических узлов мышей-самцов Balb/C с помощью МТТ-теста (6 самцов мышей). Самцы ряда животных были выбраны, так как у самцов нет эстрального цикла, от стадии которого зависит восприимчивость к этиологическим факторам у самок. Это делает предпочтительным проведение исследования на самцах [4].

В эксперимент взяли 5 концентраций каждого исследуемого вещества при 2-кратном последовательном разведении максимально достижимой концентрации MGF и TKR-k (100 мкг/мл в водном растворе диметилсульфоксида (ДМСО)), и KVC (10 мкг/мл в водном растворе ДМСО). Таким образом, в исследовании тестировали MGF и TKR-k в концентрациях 2,1–33,3 мкг/мл, KVC в концентрациях 0,21–3,33 мкг/мл.

Во все тестируемые лунки круглодонного планшета в 5 повторениях вносили по 0,05 мл RPMI-1640 (ООО НПП «ПанЭко», Россия), затем в интактные лунки добавляли еще по 0,05 мл RPMI-1640, в контрольные – 0,05 мл ДМСО в концентрации 0,3 % для MGF и TKR-k и 0,033 % для KVC, в экспериментальные – по 0,05 мл MGF в концентрациях 2,1–33,3 мкг/мл, TKR-k в концентрациях 2,1–33,3 мкг/мл и KVC в концентрациях 0,21–3,33 мкг/мл. В последнюю очередь вносили стандартизованную суспензию спленоцитов в объеме 0,05 мл. Планшеты помещали на инкубацию на срок 72 ч при 37 °С, 100 % влажности воздуха и 5 % содержанием CO₂ в инкубатор Galaxy S Series 48S CO₂ («New Brunswick Scientific», США).

Получение суспензии спленоцитов. У линейных мышей Balb/C после эвтаназии вскрывали брюшную полость и извлекали селезенки. Спленоциты получали путем щадящей гомогенизации селезенки в холодном физиологическом растворе. Суспензию спленоцитов фильтровали через нейлоновый фильтр, затем дважды центрифугировали при 250 g в течение 5 мин, после чего оценивали количество живых спленоцитов в камере Горяева (ООО «МиниМед», Россия) с использованием 0,5 % раствора трипанового синего (ООО «Диаэм», Россия). Клетки ресуспендировали в RPMI-1640 до конечной концентрации 8×10^5 клеток/мл.

МТТ-тест. За 4 ч до окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл водного раствора тиазолил синий тетразолий бромид (МТТ) («Merck Millipore», США) в концентрации 2 мг/мл для растворения формазана в цитоплазме клеток. По окончании инкубации содержимое лунок удалили и к осадку в лунках вносили по 100 мкл ДМСО, затем по 90 мкл раствора из лунок круглодонного планшета перенесли в лунки плоскодонного планшета и измерили оптическую плотность лунок при 450 нм с использованием анализатора иммуноферментных реакций АИФР-01 («Неомедикс», Россия).

Статистическая обработка данных. В связи с тем, что в каждой группе было не более 5 животных, при сравнении показателей от разных групп использовали метод непараметрической статистики – критерий Манна-Уитни как наиболее подходящий для таких малых выборок [2]. Наличие выбросов оценивали согласно ГОСТ 16269-4-2017 [3] с помощью кри-

терия Граббса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены с использованием среднего значения величины признака X и ошибки средней величины SE .

Результаты

Изучение мутагенных и антимутагенных свойств. Данные о количестве полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (ПХЭ-МЯ) в костном мозге мышей представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

Количество ПХЭ-МЯ и доля ПХЭ от общего числа эритроцитов в костном мозге мышей после 5-кратного введения исследуемых веществ или 1-кратного введения циклофосфамида ($X \pm SE$)

№ группы	Количество животных в группе	Группа	Количество ПХЭ-МЯ, %	Доля ПХЭ от всех эритроцитов, %
1	5	–	0,07±0,02	59,3±4,0
2	5	MGF, 50,0 мг/кг	0,13±0,03	58,6±2,0
3	5	MGF, 100,0 мг/кг	0,08±0,02	56,5±2,4
4	5	KVC, 50,0 мг/кг	0,09±0,03	59,7 ± 2,9
5	5	KVC, 100,0 мг/кг	0,06±0,01	61,8±4,3
6	5	TKR-k, 50,0 мг/кг	0,08±0,01	63,3±4,0
7	5	TKR-k, 100,0 мг/кг	0,08±0,02	63,6±2,6
11	5	Циклофосфамид, 40,0 мг/кг	2,08±0,06*	63,4±2,8

* – статистически значимые различия с показателем негативного контроля, $p < 0,05$

Установлено, что количество ПХЭ-МЯ у животных в группе позитивного контроля (с циклофосфамидом 40,0 мг/кг) было статистически значимо больше, чем у животных в группе негативного контроля, и показатели соответствовали литературным данным [32]. Соотношение полихроматофильных и нормохромных эритроцитов после введения циклофосфамида не изменялось.

Пятикратное внутрижелудочное введение MGF, KVC и TKR-k в дозах 50,0 и 100,0 мг/кг не приводило к увеличению количества ПХЭ-МЯ и изменению соотношения ПХЭ к нормохромным эритроцитам в костном мозге мышей относительно контроля. MGF, KVC и TKR-k в дозах до 100,0 мг/кг не обладают мутагенными свойствами, регистрируемыми в микроядерном тесте у мышей.

Таблица 2.

Количество ПХЭ-МЯ и доля ПХЭ от общего числа эритроцитов в костном мозге мышей, получивших 1-кратно циклофосфамид и 6-кратно исследуемые вещества (X±SE)

№ группы	Количество животных в группе	Группа	Количество ПХЭ-МЯ, %	Доля ПХЭ от всех эритроцитов, %
8	5	MGF, 50,0 мг/кг + циклофосфамид, 40,0 мг/кг	2,09±0,17	62,9±3,1
9	5	KVC, 50,0 мг/кг + циклофосфамид, 40,0 мг/кг	2,09±0,10	59,8±2,5
10	5	TKR-k, 50,0 мг/кг + циклофосфамид, 40,0 мг/кг	1,55±0,15*	64,9±2,8
11	5	Циклофосфамид, 40,0 мг/кг	2,08±0,06	63,4±2,8

* – статистически значимые различия с показателем позитивного контроля, $p < 0,05$

Пятикратное внутрижелудочное введение MGF и KVC в дозе 50,0 мг/кг не приводило к уменьшению количества ПХЭ-МЯ и изменению соотношения ПХЭ к нормохромным эритроцитам в костном мозге мышей, получивших циклофосфамид. Пятикратное внутрижелудочное введение TKR-k в дозе 50,0 мг/кг не приводило к изменению соотношения ПХЭ к нормохромным эритроцитам в костном мозге мышей, получивших циклофосфамид, при этом уменьшало количества ПХЭ-МЯ на 25 %.

Оценка цитотоксичности. Индивидуальные данные оптической плотности тестируемых лунок при изучении цитотоксичности *in vitro* MGF и TKR-k в концентрациях 2,1–33,3 мкг/мл и KVC в концентрациях 0,21–3,33 мкг/мл представлены в таблице 3.

Показано, что TKR-k в изучаемом диапазоне концентраций не влияет на жизнеспособность спленоцитов. MGF в диапазоне концентраций 4,2–16,7 мкг/мл снижает жизнеспособность спленоцитов относительно контроля ($p < 0,05$). KVC снижает жизнеспособность спленоцитов в концентрациях 0,21 и 1,67 мкг/мл относительно контроля ($p < 0,05$), при этом, вероятно, за счет антиоксидантных свойств, в концентрации 3,33 мкг/мл увеличивает жизнеспособность спленоцитов ($p < 0,05$).

Таблица 3.

Усредненные данные оптической плотности тестируемых лунок при изучении цитотоксичности *in vitro* MGF и TKR-k в концентрациях 2,1–33,3 мкг/мл и KVC в концентрациях 0,21–3,33 мкг/мл ($X \pm SE$)

Тестируемое вещество	Оптическая плотность, ед.
Интактные лунки (RPMI-1640)	0,515±0,081
Контрольные лунки (ДМСО 0,3 %)	0,550±0,034
MGF, 33,3 мкг/мл	0,543±0,019
MGF, 16,7 мкг/мл	0,443±0,040*
MGF, 8,3 мкг/мл	0,469±0,033*
MGF, 4,2 мкг/мл	0,476±0,063*
MGF, 2,1 мкг/мл	0,537±0,015
TKR-k, 33,3 мкг/мл	0,505±0,049
TKR-k, 16,7 мкг/мл	0,549±0,007
TKR-k, 8,3 мкг/мл	0,437±0,124
TKR-k, 4,2 мкг/мл	0,494±0,058
TKR-k, 2,1 мкг/мл	0,520±0,005
Интактные лунки (RPMI-1640)	0,529±0,041
Контрольные лунки (ДМСО 0,03 %)	0,473±0,042
KVC, 3,33 мкг/мл	0,523±0,018*
KVC, 1,67 мкг/мл	0,387±0,008*
KVC, 0,83 мкг/мл	0,424±0,009
KVC, 0,42 мкг/мл	0,425±0,020
KVC, 0,21 мкг/мл	0,408±0,013*

* – статистически значимые различия с контролем, $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни)

Обсуждения

Экспериментальные токсикологические исследования необходимы для определения соотношения риска и пользы любого разрабатываемого продукта. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что мангиферин не оказывает генотоксического, кластогенного, острого или эмбриотоксического действия. Более того, мангиферин способен противостоять генетической токсичности, вызванной известными мутагенными агентами [9]. При исследовании антидепрессивного эффекта мангиферина, выделенного из *Hypericum aucheri*, M. Dimitrov и другие [10] также оценивали его токсичность. Острою токсичность мангиферина определяли на мышцах-самцах путем перорального и внутрибрюшинного введения мангиферина, в количестве 4984 и 490 мг/кг массы тела соответственно. В результате уста-

новили, что мангиферин является малотоксичным соединением при внутрибрюшинном введении и практически нетоксичным при пероральном введении, с плохой абсорбцией после перорального введения. S.P. Selvam и соавторы [15] установили, что мангиферин, выделенный из метанольного экстракта корня *Salacia chinensis*, не проявляет мутагенности до 5 мг/чашку при тестировании со штаммами *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA102 и TA1535 с метаболической активацией или без нее. мангиферин не обладает мутагенными свойствами в тесте Эймса, проявляет защиту от мутагенности, индуцированной 4-нитрохинолен-1-оксидом, азидом натрия и 2-аминофлуреном у штаммов TA98 и TA100.

S. Wisutthathum и другие [31] исследовали экстракты из листьев *Aquilaria crassna* и чистый мангиферин на острую цитотоксичность по отношению к ферментативно изолированным клеткам сосудистых гладких мышц крысы. Анализ проводили с помощью МТТ-анализа. Мангиферин в концентрации 0,1–100 мкМ не проявляет острой цитотоксичности. В работе I. Rodeiro и других [29] проводили оценку генотоксичности мангиферина, выделенного из экстракта коры *Mangifera indica* L. Мангиферин в концентрации 50–5000 мкг не увеличивает частоту мутаций в тесте Эймса. Микроядерные исследования показали, что мангиферин не индуцирует цитотоксическую активность и не увеличивает частоту микроядерных/двуядерных клеток в костном мозге мышей. То есть, не вызывает цитотоксических или генотоксических эффектов, но защищает от повреждения ДНК, которое может быть связано с его антиоксидантными свойствами и способностью ингибировать ферменты цитохрома P450.

В своем исследовании S. Shivakumar и соавторы [52] продемонстрировали защитную роль кверцетина против ряда мутагенов и канцерогенов в сочетании исследований *in vitro* и *in vivo* с использованием различных механизмов. Результаты ясно показывают, что кверцетин играет значительную роль против мутагенов, которые действуют путем прямого связывания ДНК (образуют аддукты ДНК), промутагенов и алкилирующих агентов с образованием свободных радикалов; что может быть объяснением его мощной противораковой активности против определенных типов рака. В работе M. J. Ruiz и других [26] исследователи проводили оценку возможных вредных эффектов высоких доз т-птеростильбена и кверцетина на мышах. Ежедневное пероральное введение кверцетина концентрацией до 3000 мг/кг массы тела не вызывало смертности в течение экспериментального периода. Гистопатологическое исследование не выявило изменений клинических признаков или массы органов при любой дозе.

В исследовании Yu. Nishimura и соавторы [54] изучили влияние кверцетина на нормальные клетки с использованием тимоцитов крысы. Кверцетин в концентрации 3 мкМ и менее не оказывал цитотоксического действия на тимоциты крыс. При концентрации 10 мкМ происходило увеличение популяции сморщенных клеток. Следовательно, кверцетин в концентрациях 3 мкМ и менее не оказывает цитотоксического действия на нормальные клетки.

В работе N.Kh. Mousa и соавторов [30] определяли токсическое окислительное и антиоксидантное действие коричной кислоты в сравнении с витамином С на фоне мутагенного действия циклофосфана – химического соединения, повреждающего клетки печени и обладающего мутагенным действием. Модельным организмом выступали мыши. Исследовали две концентрации чистой коричной кислоты 5,6 и 2,8 мг/кг. Результаты не выявили токсических и окислительных эффектов коричной кислоты в биологической системе. Коричную кислоту можно рассматривать как антиоксидантное соединение, десмутагены первой степени и биоантимутагены второй степени.

При изучении транс-коричной и цис-коричной кислот G.-C. Yen и другие [6] проводили оценку цитотоксичности этих двух соединений на клетках аденокарциномы человека A549 с использованием МТТ-анализа. При использовании транс-коричной и цис-коричной кислот в концентрации 200 мкМ и при 24 ч инкубации не проявляется цитотоксичность по отношению к клеткам A549.

Заключение

Полифенолы обладают рядом биологических эффектов, а также представляют собой важные питательные вещества для человека. Их биологическая активность может обеспечить эффективную защиту некоторых распространенных заболеваний, таких как рак, ожирение, болезнь Альцгеймера и др. Безопасность или низкая токсичность являются решающим преимуществом дальнейшего использования полифенолов в качестве перспективных геропротекторов.

Установлено, MGF, KVC и TKR-k в дозах до 100,0 мг/кг не обладают мутагенными свойствами, регистрируемыми в микроядерном тесте у мышей. MGF и KVC в дозе 50,0 мг/кг не обладают антимутагенным действием. Установлено, что TKR-k при 5-кратном внутрижелудочном введении мышам в дозе 50,0 мг/кг обладает антимутагенным действием, которое выражается снижением числа полихроматофильных эритроцитов с микроядрами на 25 %.

Установлено, что MGF в диапазоне концентраций 4,2–16,7 мкг/мл оказывает цитотоксическое действие в отношении спленоцитов, в концентрациях 2,1 и 33,3 мкг/мл не влияет на жизнеспособность спленоцитов ($p > 0,05$). Что KVC в концентрации 3,33 мкг/мл увеличивает жизнеспособность спленоцитов, а в концентрациях 0,21 и 1,67 мкг/мл снижает ее. Что ТКР-к в диапазоне концентраций 2,1–33,3 мкг/мл в данных экспериментальных условиях цитотоксичностью не обладает.

Проведенные исследования показали целесообразность дальнейшей оценки биоактивности изучаемых БАВ, так как данные вещества были безопасны для модельных организмов (мышей). В дальнейшем планируется оценить активность полифенолов – их влияние на уровни липидов и сахаров в крови, влияние на накопление массы тела и прочие показатели, связанные с развитием метаболических нарушений, таких как ожирение, диабет, ССЗ и др.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка биологически активных добавок, состоящих из метаболитов растительных объектов *in vitro*, для защиты населения от преждевременного старения» (проект FZSR-2024-0008) с использованием оборудования ЦКП «Инструментальные методы анализа в области прикладной биотехнологии» на базе КемГУ.

Funding. The work was carried out by the state task on the topic «Development of biologically active additives consisting of metabolites of plant objects *in vitro* to protect the population from premature aging» (project FZSR-2024-0008) using the equipment of Center of Collective Use «Instrumental methods of analysis in the field of applied biotechnology» on the basis of KemSU.

Список литературы

1. Биофункциональная активность *in vivo* хлорогеновой кислоты и биоханина А, выделенных из экстрактов каллусной культуры *Trifolium pratense* L. / Милентьева И.С., Веснина А.Д., Федорова А.М., Остапова Е.В., Ларичев Т.А. // Техника и технология пищевых производств. 2023. Т. 53. № 4. С. 754–765. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-4-2475>
2. Глушанко В.С. Основы медицинской статистики: учеб.-метод. Пособие. Витебск: ВГМУ, 2012. 155 с.
3. ГОСТ Р ИСО 16269-4–2017. Статистическое представление данных. Часть 4: Выявление и обработка выбросов. М.: Стандартинформ. 2017. 53 с.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
5. A Cocktail of Polyherbal Bioactive Compounds and Regular Mobility Training as Senolytic Approaches in Age-dependent Alzheimer's: the In Silico Analysis, Lifestyle Intervention in Old Age / Hajibabaie F., Abedpoor N., Taghian F., Safavi K. // *J Mol Neurosci*. 2023. Vol. 73. P. 171–184. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02086-8>
6. A comparative study on the effectiveness of cis- and trans-form of cinnamic acid treatments for inhibiting invasive activity of human lung adenocarcinoma cells / Yen G.-C., Chen Ye.-L., Sun F.-M., Chiang Yu.-L., Lu S.-H., Weng C.-J. // *Eur J Pharm Sci*. 2011. Vol. 44(3). P. 281–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.08.006>
7. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties / Harwood M., Danielewska-Nikiel B., Borzelleca J.F., Flamm G.W., Williams G.M., Lines T.C. // *Food Chem Toxicol*. 2007. Vol. 45(11). P. 2179–2205. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.05.015>
8. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: Evidence from preclinical studies / Pingili R.B., Challa S.R., Pawar A.K., Toleti V., Kodali T., Koppula S. // *Phytotherapy Research*. 2020. Vol. 34. P. 5–32. <https://doi.org/10.1002/ptr.6503>
9. A toxicological evaluation of mango leaf extract (*Mangifera indica*) containing 60% mangiferin / Reddeman R.A., Glavits R., Endres J.R., Clewell A.E., Hirka G., Vertesi A., Beres E., Szakonyine I.P. // *J. Toxicol*. 2019. Vol. 2019. P. 4763015. <https://doi.org/10.1155/2019/4763015>
10. Acute toxicity, antidepressive and mao inhibitory activity of mangiferin isolated from hypericum aucheri / Dimitrov M., Nikolova I., Benbasat N., Kitanov G., Danchev N. // *Biotechnol. Biotechnol. Equip*. 2011. Vol. 25. P. 2668–2671. <https://doi.org/10.5504/BBEQ.2011.0099>
11. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality / Di Lorenzo C., Ceschi A., Kupferschmidt H., Lude S., De Souza N.E., Dos Santos A., Colombo F., Frigerio G., Norby K., Plumb J., Finglas P., Restani P. // *Br J Clin Pharmacol*. 2015. Vol. 79. P. 578–592. <https://doi.org/10.1111/bcp.12519>
12. Adverse effects of plant food supplements and plants consumed as food: results from the poisons Centres-based PlantLIBRA study / Lüde S., Vecchio S., Sinno-Tellier S., Dopter A., Mustonen H., Vucinic S., Jonsson B., Müller D., Fruchtingarten L.V.G., Hruby K., Nascimento E.D.S., Di Lorenzo C., Restani

- P., Kupferschmidt H., Ceschi A. // *Phytother Res.* 2016. Vol. 30. P. 988–996. <https://doi.org/10.1002/ptr.5604>
13. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress / Maldonado E., Morales-Pison S., Urbina F., Solari A. // *Antioxidants.* 2023. Vol. 12(3). P. 651. <https://doi.org/10.3390/antiox12030651>
 14. Alaiya M.A., Odeniyi M.A. Utilisation of *Mangifera indica* plant extracts and parts in antimicrobial formulations and as a pharmaceutical excipient: a review // *Futur J Pharm Sci.* 2023. Vol. 9(1). P. 29. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00479-z>
 15. Antimutagenicity of mangiferin purified from *Salacia chinensis* Linn. / Selvam S.P., Magesh V., Raja V., Mahendran T.S., Muthumary J., Kalaichelvan P.T., Murugesan K. // *Internat. Multidiscipl. Res. J.* 2011. Vol. 1(1). P. 1–5. <https://updatepublishing.com/journal/index.php/imrj/article/view/1460>
 16. Anti-proliferative and immunomodulatory potencies of cinnamon oil on Ehrlich ascites carcinoma bearing mice / Morsi D.S., El-Nabi S.H., Elmaghraby M.A., Ali O.A.A., Fayad E., Khalifa S.A.M., El-Seedi H.R., El-Garawani I.M. // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12. P. 11839. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14770-1>
 17. Application of rosemary and eucalyptus essential oils on the preservation of cucumber fruit / Xylia P., Chrysargyris A., Shahwar D., Ahmed Z.F.R., Tzortzakakis N. // *Horticulturae.* 2022. Vol. 8. P. 774. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8090774>
 18. Athipornchai A., Pabunrueang P., Trakulsujaritchok T. Mangiferin loaded chitosan/chitosan core-shell hydrogel beads: Preparation, characterization and proposed application // *Food Hydrocolloids.* 2024. Vol. 147(A). P. 109394. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.109394>
 19. Bambino K., Chu J. Chapter Nine – Zebrafish in Toxicology and Environmental Health // *Current Topics in Developmental Biology*, Editor(s): K.C. Sadler, New York: Academic Press, 2017. Vol. 124. P. 331–367. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.007>
 20. Bioactive compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Arum maculatum* leaves extracts as affected by various solvents and extraction methods / Farahmandfar R., Kenari R.E., Asnaashari M., Shahrapour D., Bakhshandeh T. // *Food Sci Nutr.* 2019. Vol. 7. P. 465–475. <https://doi.org/10.1002/fsn3.815>
 21. Bioactivity and Molecular Docking Studies of Derivatives from Cinnamic and Benzoic Acids / Perez-Castillo Yu., Lima T.C., Ferreira A.R., Silva C.R., Campos R.S., Neto J.B.A., Magalhães H.I.F., Cavalcanti B.C., Júnior H.V.N., de Sousa D.P. // *Biomed Res Int.* 2020. Vol. 2020. P. 6345429. <https://doi.org/10.1155/2020/6345429>

22. Bioavailability of quercetin: Problems and promises / Cai X., Fang Z., Dou J., Yu A., Zhai G. // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20. P. 2572–2582. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990120>
23. Biologically active compounds in *Scutellaria baicalensis* L. callus extract: Phytochemical analysis and isolation / Milentyeva I.S., Fedorova A.M., Larichev T.A., Altshuler O.G. // *Foods and Raw Materials.* 2023. Vol. 11(1). P. 172–186. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2023-1-564>
24. Comparative study on antioxidant activity of different varieties of commonly consumed legumes in India / Marathe S.A., Rajalakshmi V., Jamdar S.N., Sharma A. // *Food and Chemical Toxicology.* 2011. Vol. 49(9). P. 2005–2012. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.039>
25. Czubinski J., Dwiecki K. A review of methods used for investigation of protein–phenolic compound interactions // *Int J Food Sci Technol.* 2017. Vol. 52(3). P. 573–585. <http://dx.doi.org/10.1111/ijfs.13339>
26. Dietary administration of high doses of pterostilbene and quercetin to mice is not toxic / Ruiz M.J., Fernandez M., Pico Y., Manes J., Asensi M., Carda C., Asensio G., Estrela J.M. // *J Agric Food Chem.* 2009. Vol. 57(8). P. 3180–3186. <https://doi.org/10.1021/jf803579e>
27. Effective synthesis of magnetic porous molecularly imprinted polymers for efficient and selective extraction of cinnamic acid from apple juices / Shi S., Fan D., Xiang H., Li H. // *Food Chem.* 2017. Vol. 237. P. 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.086>
28. Effects of bioactive substances isolated from Siberian medicinal plants on the lifespan of *Caenorhabditis elegans* / Faskhutdinova E.R., Sukhikh A.S., Le V.M., Minina V.I., Khelef M.E.A., Loseva A.I. // *Foods and Raw Materials.* 2022. Vol. 10(2). P. 340–352. <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2022-2-544>
29. Evaluation of genotoxicity and DNA protective effects of mangiferin, a glucosylxanthone isolated from *Mangifera indica* L. stem bark extract / Rodeiro I., Hernandez S., Morffi J., Herrera J.A., Gómez-Lechón M.J., Delgado R., Espinosa-Aguirre J.J. // *Food and Chemical Toxicology.* 2012. Vol. 50(9). P. 3360–3366. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.06.032>
30. Evaluation of Toxic Oxidant Activity for Pure Cinnamic Acid in Albino Mice / Mousa N.Kh., Al-Zubiadi L.Ah., Ahmed I.Ab. // *Journal of Madent Alelem College.* 2011. Vol. 3(2). P. 38–50.
31. Extract of *Aquilaria crassna* leaves and mangiferin are vasodilators while showing no cytotoxicity / Wisutthathum S., Kamkaew N., Inchan A., Chatturong U., Paracha T.U., Ingkaninan K., Wongwad E., Chootip K. // *J Tradit Complement Med.* 2019. Vol. 9(4). P. 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.09.002>

32. Final Report 2647/23. Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice. Covance Inc. 2008. 58 p.
33. Gold-Smith F., Fernandez A., Bishop K. Mangiferin and Cancer: Mechanisms of Action // *Nutrients*. 2016. Vol. 8(7). P. 396. <https://doi.org/10.3390/nu8070396>
34. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // *J Nutr Biochem*. 2002. Vol. 13(10). P. 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
35. High-level production of trans-cinnamic acid by fed-batch cultivation of *Escherichia coli* / Bang H.B., Lee K., Lee Yo.J., Jeong K.J. // *Process Biochemistry*. 2018. Vol. 68. P. 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.01.026>
36. Hong J., Stubbins R.E., Smith R.R. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice // *Nutr. J.* 2009. Vol. 8. P. 11. <https://doi.org/10.1186%2F1475-2891-8-11>
37. Khosravi A., Razavi S.H. Therapeutic effects of polyphenols in fermented soybean and black soybean products // *J Funct Foods*. 2021. Vol. 81. P. 104467. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104467>
38. Kotiloglu D., Acet T., Ozcan K. Phytochemical profile and biological activity of a therapeutic orchid from Anatolia: *Dactylorhiza romana* subsp. *Georgica* // *Food Measure*. 2020. Vol. 14. P. 3310–3318. <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00566-2>
39. Mangiferin: a review of dietary sources, absorption, metabolism, bioavailability, and safety / Mei S., Perumal M., Battino M., Kitts D.D., Xiao J., Ma H., Chen X. // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023. Vol. 63(18). P. 3046–3064. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1983767>
40. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders (Review) / Du S., Liu H., Lei T., Xie X., Wang H., He X., Tong R., Wang Y. // *Mol. Med. Rep.* 2018. Vol. 18(6). P. 4775–4786. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9529>
41. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer // *Pharmacological Reviews*. 2000. Vol. 52(4). P. 673–751. <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/4/673>
42. NF- κ B inhibitors gifted by nature: The anticancer promise of polyphenol compounds / Guan C., Zhou X., Li H., Ma X., Zhuang J. // *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 156. P. 113951. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113951>
43. Nutrition and the hallmarks of aging / Giudici K.V. // *J Nutr Health Aging*, Springer, 2021. Vol. 25. P. 1039–1041. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1686-3>
44. Okamoto T. Safety of quercetin for clinical application // *Int J Mol Med*. 2005. Vol. 16(2). P. 275–278. <https://doi.org/10.3892/ijmm.16.2.275>

45. Pharmacokinetic study of mangiferin in human plasma after oral administration / Hou S., Wang F., Li Yi., Li Yi., Wang M., Sun D., Sun C. // *Food Chemistry*. 2012. Vol. 132(1). P. 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.10.079>
46. Polyphenols: extraction methods, Antioxidative action, bioavailability and Anticarcinogenic effects / Mojzer E.B., Hrnčić M.K., Skerget M., Knez Z., Bren U. // *Molecules*. 2016. Vol. 21. P. 901. <https://doi.org/10.3390/molecules21070901>
47. Potent chemopreventive effect of mangiferin on lung carcinogenesis in experimental Swiss albino mice / Rajendran P., Rengarajan T., Nishigaki I., Ekambaram G., Sakthisekaran D. // *J. Cancer Res. Ther.* 2014. Vol. 10. P. 1033–1039. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137966>
48. Prabu S.M., Muthumani M., Shagirtha K. Quercetin potentially attenuates cadmium induced oxidative stress mediated cardiotoxicity and dyslipidemia in rats // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 582–595. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/582-595.pdf>
49. Production of trans-cinnamic acid by whole-cell bioconversion from L-phenylalanine in engineered *Corynebacterium glutamicum* / Son J., Jang J.H., Choi I.H., Lim C.G., Jeon E.J., Bang H.B., Jeong K.J. // *Microb Cell Fact.* 2021. Vol. 20. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01631-1>
50. Quercetin, Inflammation and Immunity / Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T., Wang S., Liu H., Yin Y. // *Nutrients*. 2016. Vol. 8(3). P. 167. <https://doi.org/10.3390/n8030167>
51. Recent Formulation Advances of Mangiferin / Barakat S., Nasr M., Ahmed R.F., Mortada N. // *Rev. Bras. Farmacogn.* 2022. Vol. 32. P. 871–882. <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00297-z>
52. Role of Quercetin in chemoprevention against wide range of carcinogens and mutagens / Shivakumar S., Tadakaluru Ya.L., Raja, Ya. Sannidhi, R. Sekhar P.C. // *Int. J. Drug Deliv.* 2017. Vol. 9(9). P. 9–17. <http://dx.doi.org/10.5138/09750215.2040>
53. Scalbert A., Johnson I.T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond // *Am J Clin Nutr.* 2005. Vol. 81(1). P. 215S–217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>
54. Some characteristics of quercetin-induced cytotoxicity on rat thymocytes under in vitro condition / Nishimura Yu., Oyama T.B., Sakanashi Yo., Oyama T.M., Matsui H., Okano Yo., Oyama Ya. // *Toxicology in Vitro*. 2008. Vol. 22(4). P. 1002–1007. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.02.006>
55. Tackling Atherosclerosis via Selected Nutrition / Vesnina A., Prosekov A., Atuchin V., Minina V., Ponasenko A. // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23(15). P. 8233. <https://doi.org/10.3390/ijms23158233>

56. The posterity of Zebrafish in paradigm of in vivo molecular toxicological profiling / Verma S.K., Nandi A., Sinha A., Patel P., Mohanty S., Jha E., Jena S., Kumari P., Ghosh A., Jerman I., Chouhan R.S., Dutt A., Samal S.K., Mishra Yo.K., Varma R.S., Panda P.K., Kaushik N.K., Singh D., Suar M. // Biomed Pharmacother. 2024. Vol. 171. P. 116160. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116160>
57. Therapeutic Efficacy of Polyphenol-Rich Fraction of Boesenbergia rotunda in Diabetic Rats: A Focus on Hypoglycemic, Antihyperlipidemic, Carbohydrate Metabolism, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Pancreato-Protective Activities / Wang T., Liu C., Shu S., Zhang Q., Olatunji O.J. // Front. Biosci. (Landmark Ed). 2022. Vol. 27(7). P. 206. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2707206>
58. Vanhooren V., Libert C. The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities // Ageing Res Rev. 2013. Vol. 12(1). P. 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.010>
59. Washington D.C. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. The National Academies Press, 2011. 246 p.
60. Yehia R.S., Altwaim S.A. An Insight into In Vitro Antioxidant, Antimicrobial, Cytotoxic, and Apoptosis Induction Potential of Mangiferin, a Bioactive Compound Derived from Mangifera indica // Plants. 2023. Vol. 12. P. 1539. <https://doi.org/10.3390/plants12071539>

References

1. Biofunktional'naya aktivnost' in vivo khlороgenovoy kisloty i biokhanina A, vydelennykh iz ekstraktov kallusnoy kul'tury Trifolium pratense L. [Chlorogenic acid and Biohanin a from *Trifolium pratense* L. callus culture extract: functional activity in vivo] / Milentyeva I.S., Vesnina A.D., Fedorova A.M., Ostapova E.V., Larichev T.A. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv* [Food Processing: Techniques and Technology], 2023, vol. 53(4), pp. 754–765. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2023-4-2475>
2. Glushanko V.S. *Osnovy meditsinskoj statistiki* [Basic medical statistics]: study.-method. manual. Vitebsk: VGMU, 2012, 155 p.
3. GOST R ISO 16269-4-2017. *Statisticheskoe predstavlenie dannykh. Chast' 4: Vyjavlenie i obrabotka vybrosov* [Statistical presentation. Part 4: Identification and treatment of emissions]. M.: Standinform, 2017, 53 p.
4. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for pre-clinical drug research. Part One] / under editor A.N. Mironova. M.: Griff and K, 2012, 944 p.
5. A Cocktail of Polyherbal Bioactive Compounds and Regular Mobility Training as Senolytic Approaches in Age-dependent Alzheimer's: the In Silico Analy-

- sis, Lifestyle Intervention in Old Age / Hajibabaie F., Abedpoor N., Taghian F., Safavi K. *J Mol Neurosci*, 2023, vol. 73, pp. 171–184. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02086-8>
6. A comparative study on the effectiveness of cis- and trans-form of cinnamic acid treatments for inhibiting invasive activity of human lung adenocarcinoma cells / Yen G.-C., Chen Ye.-L., Sun F.-M., Chiang Yu.-L., Lu S.-H., Weng C.-J. *Eur J Pharm Sci*, 2011, vol. 44(3), pp. 281–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.08.006>
 7. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties / Harwood M., Danielewska-Nikiel B., Borzelleca J.F., Flamm G.W., Williams G.M., Lines T.C. *Food Chem Toxicol*, 2007, vol. 45(11), pp. 2179–2205. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.05.015>
 8. A systematic review on hepatoprotective activity of quercetin against various drugs and toxic agents: Evidence from preclinical studies / Pingili R.B., Challa S.R., Pawar A.K., Toleti V., Kodali T., Koppula S. *Phytotherapy Research*, 2020, vol. 34, pp. 5–32. <https://doi.org/10.1002/ptr.6503>
 9. A toxicological evaluation of mango leaf extract (*Mangifera indica*) containing 60% mangiferin / Reddeman R.A., Glavits R., Endres J.R., Clewell A.E., Hirka G., Vertesi A., Beres E., Szakonyine I.P. *J. Toxicol*, 2019, vol. 2019, pp. 4763015. <https://doi.org/10.1155/2019/4763015>
 10. Acute toxicity, antidepressive and mao inhibitory activity of mangiferin isolated from hypericum aucheri / Dimitrov M., Nikolova I., Benbasat N., Kitanov G., Danchev N. *Biotechnol. Biotechnol. Equip*, 2011, vol. 25, pp. 2668–2671. <https://doi.org/10.5504/BBEQ.2011.0099>
 11. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality / Di Lorenzo C., Ceschi A., Kupferschmidt H., Lude S., De Souza N.E., Dos Santos A., Colombo F., Frigerio G., Norby K., Plumb J., Finglas P., Restani P. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, vol. 79, pp. 578–592. <https://doi.org/10.1111/bcp.12519>
 12. Adverse effects of plant food supplements and plants consumed as food: results from the poisons Centres-based PlantLIBRA study / Lüde S., Vecchio S., Sinno-Tellier S., Dopter A., Mustonen H., Vucinic S., Jonsson B., Müller D., Fruchtgarten L.V.G., Hruby K., Nascimento E.D.S., Di Lorenzo C., Restani P., Kupferschmidt H., Ceschi A. *Phytother Res*, 2016, vol. 30, pp. 988–996. <https://doi.org/10.1002/ptr.5604>
 13. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress / Maldonado E., Morales-Pison S., Urbina F., Solari A. *Antioxidants*, 2023, vol. 12(3), p. 651. <https://doi.org/10.3390/antiox12030651>

14. Alaiya M.A., Odeniyi M.A. Utilisation of *Mangifera indica* plant extracts and parts in antimicrobial formulations and as a pharmaceutical excipient: a review. *Futur J Pharm Sci*, 2023, vol. 9(1), p. 29. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00479-z>
15. Antimutagenicity of mangiferin purified from *Salacia chinensis* Linn. / Selvam S.P., Magesh V., Raja V., Mahendran T.S., Muthumary J., Kalaichelvan P.T., Murugesan K. *Internat. Multidiscipl. Res. J*, 2011, vol. 1(1), pp. 1–5. <https://updatepublishing.com/journal/index.php/imrj/article/view/1460>
16. Anti-proliferative and immunomodulatory potencies of cinnamon oil on Ehrlich ascites carcinoma bearing mice / Morsi D.S., El-Nabi S.H., Elmaghraby M.A., Ali O.A.A., Fayad E., Khalifa S.A.M., El-Seedi H.R., El-Garawani I.M. *Sci. Rep*, 2022, vol. 12, p. 11839. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14770-1>
17. Application of rosemary and eucalyptus essential oils on the preservation of cucumber fruit / Xylia P., Chrysargyris A., Shahwar D., Ahmed Z.F.R., Tzortzakis N. *Horticulturae*, 2022, vol. 8, p. 774. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8090774>
18. Athipornchai A., Pabunrueang P., Trakulsujaritchok T. Mangiferin loaded chitosan/chitin core-shell hydrogel beads: Preparation, characterization and proposed application. *Food Hydrocolloids*, 2024, vol. 147(A), p. 109394. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.109394>
19. Bambino K., Chu J. Chapter Nine – Zebrafish in Toxicology and Environmental Health // *Current Topics in Developmental Biology*, Editor(s): K.C. Sadler, New York: Academic Press, 2017, vol. 124, pp. 331–367. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.10.007>
20. Bioactive compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Arum maculatum* leaves extracts as affected by various solvents and extraction methods / Farahmandfar R., Kenari R.E., Asnaashari M., Shahrapour D., Bakhshandeh T. *Food Sci Nutr*, 2019, vol. 7, pp. 465–475. <https://doi.org/10.1002/fsn3.815>
21. Bioactivity and Molecular Docking Studies of Derivatives from Cinnamic and Benzoic Acids / Perez-Castillo Yu., Lima T.C., Ferreira A.R., Silva C.R., Campos R.S., Neto J.B.A., Magalhães H.I.F., Cavalcanti B.C., Júnior H.V.N., de Sousa D.P. *Biomed Res Int*, 2020, vol. 2020, p. 6345429. <https://doi.org/10.1155/2020/6345429>
22. Bioavailability of quercetin: Problems and promises / Cai X., Fang Z., Dou J., Yu A., Zhai G. *Curr. Med. Chem*, 2013, vol. 20, pp. 2572–2582. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990120>
23. Biologically active compounds in *Scutellaria baicalensis* L. callus extract: Phytochemical analysis and isolation / Milentyeva I.S., Fedorova A.M., Larichev T.A., Altshuler O.G. *Foods and Raw Materials*, 2023, vol. 11(1), pp. 172–186. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2023-1-564>

24. Comparative study on antioxidant activity of different varieties of commonly consumed legumes in India / Marathe S.A., Rajalakshmi V., Jamdar S.N., Sharma A. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, vol. 49(9), pp. 2005–2012. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.039>
25. Czubinski J., Dwiecki K. A review of methods used for investigation of protein–phenolic compound interactions. *Int J Food Sci Technol*, 2017, vol. 52(3), pp. 573–585. <http://dx.doi.org/10.1111/ijfs.13339>
26. Dietary administration of high doses of pterostilbene and quercetin to mice is not toxic / Ruiz M.J., Fernandez M., Pico Y., Manes J., Asensi M., Carda C., Asensio G., Estrela J.M. *J Agric Food Chem*, 2009, vol. 57(8), pp. 3180–3186. <https://doi.org/10.1021/jf803579e>
27. Effective synthesis of magnetic porous molecularly imprinted polymers for efficient and selective extraction of cinnamic acid from apple juices / Shi S., Fan D., Xiang H., Li H. *Food Chem*, 2017, vol. 237, pp. 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.086>
28. Effects of bioactive substances isolated from Siberian medicinal plants on the lifespan of *Caenorhabditis elegans* / Faskhutdinova E.R., Sukhikh A.S., Le V.M., Minina V.I., Khelef M.E.A., Loseva A.I. *Foods and Raw Materials*, 2022, vol. 10(2), pp. 340–352. <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2022-2-544>
29. Evaluation of genotoxicity and DNA protective effects of mangiferin, a glucosylxanthone isolated from *Mangifera indica* L. stem bark extract / Rodeiro I., Hernandez S., Morffi J., Herrera J.A., Gómez-Lechón M.J., Delgado R., Espinosa-Aguirre J.J. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, vol. 50(9), pp. 3360–3366. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.06.032>
30. Evaluation of Toxic Oxidant Activity for Pure Cinnamic Acid in Albino Mice / Mousa N.Kh., Al-Zubiadi L.Ah., Ahmed I.Ab. *Journal of Madent Alelem College*, 2011, vol. 3(2), pp. 38–50.
31. Extract of *Aquilaria crassna* leaves and mangiferin are vasodilators while showing no cytotoxicity / Wisutthathum S., Kamkaew N., Inchan A., Chatturong U., Paracha T.U., Ingkaninan K., Wongwad E., Chootip K. *J Tradit Complement Med*, 2019, vol. 9(4), pp. 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.09.002>
32. Final Report 2647/23. Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice. *Covance Inc*, 2008, 58 p.
33. Gold-Smith F., Fernandez A., Bishop K. Mangiferin and Cancer: Mechanisms of Action. *Nutrients*, 2016, vol. 8(7), p. 396. <https://doi.org/10.3390/nu8070396>
34. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem*, 2002, vol. 13(10), pp. 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)

35. High-level production of trans-cinnamic acid by fed-batch cultivation of *Escherichia coli* / Bang H.B., Lee K., Lee Yo.J., Jeong K.J. *Process Biochemistry*, 2018, vol. 68, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.01.026>
36. Hong J., Stubbins R.E., Smith R.R. Differential susceptibility to obesity between male, female and ovariectomized female mice. *Nutr. J*, 2009, vol. 8, p. 11. <https://doi.org/10.1186%2F1475-2891-8-11>
37. Khosravi A., Razavi S.H. Therapeutic effects of polyphenols in fermented soybean and black soybean products. *J Funct Foods*, 2021, vol. 81, p. 104467. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104467>
38. Kotiloglu D., Acet T., Ozcan K. Phytochemical profile and biological activity of a therapeutic orchid from Anatolia: *Dactylorhiza romana* subsp. *Georgica*. *Food Measure*, 2020, vol. 14, pp. 3310–3318. <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00566-2>
39. Mangiferin: a review of dietary sources, absorption, metabolism, bioavailability, and safety / Mei S., Perumal M., Battino M., Kitts D.D., Xiao J., Ma H., Chen X. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, vol. 63(18), pp. 3046–3064. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1983767>
40. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders (Review) / Du S., Liu H., Lei T., Xie X., Wang H., He X., Tong R., Wang Y. *Mol. Med. Rep*, 2018, vol. 18(6), pp. 4775–4786. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9529>
41. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacological Reviews*, 2000, vol. 52(4), pp. 673–751. <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/4/673>
42. NF- κ B inhibitors gifted by nature: The anticancer promise of polyphenol compounds / Guan C., Zhou X., Li H., Ma X., Zhuang J. *Biomed Pharmacother*, 2022, vol. 156, p. 113951. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113951>
43. Nutrition and the hallmarks of aging / Giudici K.V. *J Nutr Health Aging*, Springer, 2021, vol. 25, pp. 1039–1041. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1686-3>
44. Okamoto T. Safety of quercetin for clinical application. *Int J Mol Med*, 2005, vol. 16(2), pp. 275–278. <https://doi.org/10.3892/ijmm.16.2.275>
45. Pharmacokinetic study of mangiferin in human plasma after oral administration / Hou S., Wang F., Li Yi., Li Yi., Wang M., Sun D., Sun C. *Food Chemistry*, 2012, vol. 132(1), pp. 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.10.079>
46. Polyphenols: extraction methods, Antioxidative action, bioavailability and Anticarcinogenic effects / Mojzer E.B., Hrcic M.K., Skerget M., Knez Z., Bren U. *Molecules*, 2016, vol. 21, p. 901. <https://doi.org/10.3390/molecules21070901>
47. Potent chemopreventive effect of mangiferin on lung carcinogenesis in experimental Swiss albino mice / Rajendran P., Rengarajan T., Nishigaki I., Ekam-

- baram G., Sakthisekaran D. *J. Cancer Res. Ther*, 2014, vol. 10, pp. 1033–1039. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137966>
48. Prabu S.M., Muthumani M., Shagirtha K. Quercetin potentially attenuates cadmium induced oxidative stress mediated cardiotoxicity and dyslipidemia in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 2013, vol. 17, pp. 582–595. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/582-595.pdf>
49. Production of trans-cinnamic acid by whole-cell bioconversion from L-phenylalanine in engineered *Corynebacterium glutamicum* / Son J., Jang J.H., Choi I.H., Lim C.G., Jeon E.J., Bang H.B., Jeong K.J. *Microb Cell Fact*, 2021, vol. 20, p. 145. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01631-1>
50. Quercetin, Inflammation and Immunity / Li Y., Yao J., Han C., Yang J., Chaudhry M.T., Wang S., Liu H., Yin Y. *Nutrients*, 2016, vol. 8(3), p. 167. <https://doi.org/10.3390%2Fnu8030167>
51. Recent Formulation Advances of Mangiferin / Barakat S., Nasr M., Ahmed R.F., Mortada N. *Rev. Bras. Farmacogn*, 2022, vol. 32, pp. 871–882. <https://doi.org/10.1007/s43450-022-00297-z>
52. Role of Quercetin in chemoprevention against wide range of carcinogens and mutagens / Shivakumar S., Tadakaluru Ya.L., Raja, Ya. Sannidhi, R. Sekhar P.C. *Int. J. Drug Deliv*, 2017, vol. 9(9), pp. 9–17. <http://dx.doi.org/10.5138/09750215.2040>
53. Scalbert A., Johnson I.T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*, 2005, vol 81(1), pp. 215S–217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>
54. Some characteristics of quercetin-induced cytotoxicity on rat thymocytes under in vitro condition / Nishimura Yu., Oyama T.B., Sakanashi Yo., Oyama T.M., Matsui H., Okano Yo., Oyama Ya. *Toxicology in vitro*, 2008, vol. 22(4), pp. 1002–1007. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.02.006>
55. Tackling Atherosclerosis via Selected Nutrition / Vesnina A., Prosekov A., Atuchin V., Minina V., Ponasenko A. *Int J Mol Sci*, 2022, vol. 23(15), p. 8233. <https://doi.org/10.3390/ijms23158233>
56. The posterity of Zebrafish in paradigm of in vivo molecular toxicological profiling / Verma S.K., Nandi A., Sinha A., Patel P., Mohanty S., Jha E., Jena S., Kumari P., Ghosh A., Jerman I., Chouhan R.S., Dutt A., Samal S.K., Mishra Yo.K., Varma R.S., Panda P.K., Kaushik N.K., Singh D., Suar M. *Biomed Pharmacother*, 2024, vol. 171, p. 116160. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116160>
57. Therapeutic Efficacy of Polyphenol-Rich Fraction of *Boesenbergia rotunda* in Diabetic Rats: A Focus on Hypoglycemic, Antihyperlipidemic, Carbohydrate Metabolism, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Pancreato-Protective Activi-

- ties / Wang T., Liu C., Shu S., Zhang Q., Olatunji O.J. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 2022, vol. 27(7), p. 206. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2707206>
58. Vanhooren V., Libert C. The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities. *Ageing Res Rev*, 2013, vol. 12(1), pp. 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.010>
59. Washington D.C. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. *The National Academies Press*, 2011, 246 p.
60. Yehia R.S., Altwaïm S.A. An Insight into In Vitro Antioxidant, Antimicrobial, Cytotoxic, and Apoptosis Induction Potential of Mangiferin, a Bioactive Compound Derived from *Mangifera indica*. *Plants*, 2023, vol. 12, p. 1539. <https://doi.org/10.3390/plants12071539>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to this article.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Фролова Анна Сергеевна, младший научный сотрудник Лаборатории биотестирования природных нутрицевтиков
Кемеровский государственный университет
ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация
frolova.anna.s@mail.ru

Милентьева Ирина Сергеевна, доктор технических наук, заведующий Лабораторией биотестирования природных нутрицевтиков
Кемеровский государственный университет
ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация
irazumnikova@mail.ru

Федорова Анастасия Михайловна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник Лаборатории биотестирования природных нутрицевтиков
Кемеровский государственный университет
ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация
anastasiya.fedorova-af2014@ya.ru

Асякина Людмила Константиновна, доктор технических наук, заведующий
Лабораторией фиторемедиации техногенно нарушенных экосистем
Кемеровский государственный университет
ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация
alk_kem@mail.ru

Просоков Александр Юрьевич, доктор технических наук, доктор биологических наук, ректор, член-корреспондент РАН
Кемеровский государственный университет
ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация
rector@kemsu.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Anna S. Frolova, Junior Researcher Biotesting Laboratories for Natural Nutraceuticals
Kemerovo State University
6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation
frolova.anna.s@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3988-8521>
Researcher ID: AAC-1431-2022
Scopus Author ID: 58223394300

Irina S. Milentyeva, Doctor of Technical Sciences, Head of Biotesting Laboratories for Natural Nutraceuticals
Kemerovo State University
6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation
irazumnikova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3536-562X>
ResearcherID: L-2204-2016
Scopus AuthorID: 57041280000

Anastasia M. Fedorova, Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher Biotesting Laboratories for Natural Nutraceuticals
Kemerovo State University
6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation
anastasija.fedorova-af2014@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8071-4411>
Scopus AuthorID: 57223984790

Lyudmila K. Asyakina, Doctor of Technical Sciences, Head of the Laboratory
Phytoremediation of Technogenically Disturbed Ecosystems
Kemerovo State University
6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation
alk_kem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4988-8197>
ResearcherID: B-8192-2018
Scopus AuthorID: 57041180800

Aleksandr Yu. Prosekov, Doctor of Technical Sciences, Doctor of Biological
Sciences, Rector, Corresponding Member of the Russian Academy of
Sciences
Kemerovo State University
6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation
rector@kemsu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5630-3196>
ResearcherID: C-7606-2014
Scopus AuthorID: 57194498125

Поступила 25.03.2024

После рецензирования 10.04.2024

Принята 09.05.2024

Received 25.03.2024

Revised 10.04.2024

Accepted 09.05.2024