

Полифенольные растительные экстракты: влияние на нарушения углеводного и липидного обмена у лабораторных грызунов

Проф. В.К. МАЗО, к.б.н. Ю.С. СИДОРОВА, к.м.н. В.А. ШИПЕЛИН, Н.А. ПЕТРОВ, д.тех.н., проф. А.А. КОЧЕТКОВА

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Современной нутрициологией получены убедительные свидетельства участия в метаболизме многих минорных компонентов пищи, не рассматривавшихся ранее в качестве факторов, необходимых для обеспечения жизнедеятельности организма. Одним из инновационных подходов к созданию нового поколения специализированных продуктов для диетотерапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) является целенаправленное использование в их составе в качестве «микро-ингредиентов» растительных минорных биологически активных веществ с доказанным гипогликемическим, гиполипидемическим и антиоксидантным действием. Перспективными природными источниками функциональных ингредиентов для диетотерапии и диетопрофилактики СД2 и сопутствующих ему осложнений являются растительные экстракты с высоким содержанием природных полифенольных соединений — флавоноидов. Поскольку с растительной пищей мы потребляем не индивидуальные флавоноиды, а их смеси, с позиций клинической нутрициологии особую значимость приобретают данные об антидиабетических свойствах растительных экстрактов, содержащих различные сочетания флавоноидов. В обзоре кратко обсуждаются основные результаты исследований влияния растительных экстрактов зеленого чая, листьев черники и створок фасоли на нарушения углеводного и липидного обмена у лабораторных грызунов с экспериментальным или генетически обусловленным СД. Отвечающие требованиям доказательной медицины данные подтверждают антиоксидантное, гипогликемическое и/или гиполипидемическое действие полифенольных растительных экстрактов. Сделан вывод о перспективности включения растительных экстрактов флавоноидов в состав специализированных пищевых продуктов, предназначенных для целенаправленной диетологической коррекции и/или профилактики метаболических нарушений при СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, клиническая нутрициология, полифенолы, флавоноиды, растительные экстракты, обзор.

Polyphenolic plant extracts: effects on disorders of carbohydrate and lipid metabolism in laboratory animals

V.K. MAZO, YU.S. SIDOROVA, V.A. SHIPELIN, N.A. PETROV, A.A. KOCHETKOVA

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Modern nutrition has clear evidence of the involvement into the metabolism of many minor food components, which were not previously discussed as factors necessary for life support of health and ill human. One of the innovative approaches to the creation of a new generation of specialized food products for the dietary treatment of type 2 diabetes is a targeted use in their composition plant minor biologically active food substances with proven significant hypoglycemic, cholesterol-lowering and antioxidant action as a «micro-ingredients». Promising sources of natural functional food ingredients for the dietary treatment and prevention of type 2 diabetes and its attendant complications are plant extracts with a high content of natural polyphenolic compounds. The natural polyphenolic compounds include flavonoids, obligate food antioxidants what is the reason of their hypoglycemic and/or lipid-lowering effects. However, we consume no individual flavonoids, but their mixtures, with plant food. Data about antidiabetic properties of plant extracts containing various combinations of flavonoids are very important in the framework of the problem of dietary correction and prevention of type 2 diabetes from the position of clinical nutrition. The review briefly discusses the effect of green tea, bilberry leaves and bean coats plant extracts on disorders of carbohydrate and lipid metabolism in laboratory animals with experimentally or genetically determined diabetes. The presented analysis of publications shows that the results of experimental studies in vitro and in vivo confirm the antioxidant, hypoglycemic and/or hypolipidemic effect of polyphenolic plant extracts. It was concluded that the inclusion of plant extracts of flavonoids in the specialized food products for targeted nutritional correction and/or prevention of metabolic disorders of type 2 diabetes is a promising direction.

Keywords: type 2 diabetes, clinical nutritiology, polyphenols, flavonoids, plant extracts, review.

doi: 10.14341/probl201662438-44

Нарушение пищевого статуса, отрицательно влияя на здоровье человека, повышает риск многих неинфекционных заболеваний, в том числе сахарного диабета. Эффективность профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) во многом зависит от диетотерапии лиц, страдающих этим алиментарнозависимым заболеванием, что определяет необходимость исследований, направленных на

обоснование, разработку и оценку эффективности новых специализированных пищевых продуктов антидиабетической направленности. Одним из инновационных подходов к созданию нового поколения специализированных продуктов для диетотерапии СД2 может стать целенаправленное использование в их составе растительных минорных биологически активных веществ пищи с доказанным ги-

погликемическим, гипохолестеринемическим и антиоксидантным действием.

По современным представлениям, в основе патогенеза СД2 лежит инсулинорезистентность периферических тканей-мишеней и сниженная секреция инсулина. Гипергликемия, сопровождающаяся аутоокислением глюкозы, индуцирует окислительный стресс, ведущий к повреждению фосфолипидов плазматических мембран тканей-мишеней и β -клеток островков Лангерганса. Неизбежно возникает порочный круг, характеризующийся системным нарушением метаболизма и сопутствующими клиническими осложнениями.

Флавоноиды (растительные полифенолы) обладают выраженными антиоксидантными свойствами, с чем в значительной степени и связаны их потенциальные антидиабетические эффекты. Влияние флавоноидов определяется взаимодействием с клеточными мембранами, меняющим фазовое состояние липидов мембраны и ее структурную организацию [1, 2]. Не вызывает сомнения влияние полифенолов на экспрессию ядерных и цитоплазматических белков. Важной составляющей физиологической активности биофлавоноидов представляется их участие в сигнальных системах клетки.

Статья посвящена обзору данных о влиянии потребления некоторых полифенольных растительных экстрактов и/или входящих в их состав индивидуальных флавоноидов на нарушения углеводного и липидного обмена у мышей и крыс с «генетическим» или индуцированным стрептозотоцином СД.

Поиск информации осуществлялся по реферативным базам данных в сети Интернет — MEDLINE, Google Scholar, Pharmocopeia online. Для составления поисковых запросов были использованы следующие ключевые слова: blueberry leaves extract, bean coats extract, green tea extract, epigallocatechin gallate, hypoglycemic effect of extracts, hypolipidemic effect of extracts, extracts and diabetes, extracts characteristic, the content of polyphenols in the extracts.

Экстракты зеленого чая

Наиболее широко изучаемыми флавоноидами в зеленом чае и его экстрактах являются катехины и их олигомерные формы, в первую очередь — эпигаллокатехин-галлат (ЭГКГ). Этот флавоноид взаимодействует с различными молекулярными мишенями в клетке, в том числе с транскрипционным фактором NF- κ B, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза. Показано, что *in vitro* ЭГКГ блокирует разрушение RINm5F линии клеток в аденоме островковой ткани поджелудочной железы. Предотвращение цитокининдуцируемой клеточной деструкции может быть следствием снижения экспрессии синтазы оксида азота за счет

ингибирования NF- κ B [3]. ЭГКГ способен нормализовать многие процессы в клетке, благодаря нейтрализации повреждающего действия высоких концентраций цитокинов, возникающих в процессе воспаления. ЭГКГ защищал β -клетки поджелудочной железы от действия IL-1 β и TNF- α и восстанавливал способность клеток продуцировать инсулин под действием глюкозы. При этом в цитоплазме снижались уровни продуктов окисления активными формами кислорода и окиси азота за счет подавления экспрессии генов синтазы окиси азота [4]. Перспективы использования катехинов зеленого чая в диетотерапии СД2 отмечаются во многих публикациях, однако результаты клинических исследований противоречивы [5–8].

У ZDF-крыс, потреблявших на протяжении 10 сут корм, содержащий 0,5% ЭГКГ, отмечено повышение толерантности к глюкозе и снижение уровня глюкозы в крови натощак [9]. Ежесуточное потребление мышами db/db в течение 5 нед корма, содержащего 2,5–10,0 г ЭГКГ/кг, также дозозависимо повышало толерантность к глюкозе и снижало уровень глюкозы в крови натощак. ЭГКГ влиял на экспрессию генов ферментов, включенных в метаболизм глюкозы и липидов в печени и культуре клеток крысиной гепатомы H4IIE. Липидный метаболизм в культуре клеток гепатомы H4IIE тормозился за счет снижения экспрессии генов ферментов, включенных в синтез жирных кислот (синтазы жирных кислот и стероил-КоА десатураз 1 и 2), окисления короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, активации ацил-КоА синтазы 2, а также генов ферментов, включенных в синтез триацилглицеролов (глицерол-3-фосфат-ацетилтрансферазы) и синтез холестерина (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазы 1 и мевалонаткиназы). Снижалась и экспрессия генов ферментов глюконеогенеза (глюкозо-6-фосфатазы, фруктозо-1,6-бифосфатазы 1) на фоне увеличения экспрессии генов фосфофруктокиназы (участвующей в гликолизе) и транспортера глюкозы GLUT-1. В этом же исследовании показана

Сведения об авторах:

Мазо Владимир Кимович — д.б.н., проф., ст.н.с. лаб. алиментарной коррекции нарушений метаболизма, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия;
*Сидорова Юлия Сергеевна** — к.б.н., н.с. лаб. алиментарной коррекции нарушений метаболизма, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия, e-mail: sidorovaulia28@mail.ru;
Шипелин Владимир Александрович — к.м.н., н.с. лаб. алиментарной коррекции нарушений метаболизма, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия, e-mail: v.shipelin@yandex.ru;
Петров Никита Александрович — лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия;
Кочеткова Алла Алексеевна — д.тех.н., проф., зав. лаб. пищевых биотехнологий и специализированных продуктов, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

но, что потребление ЭГКГ снижало экспрессию мРНК фосфоенолпируват-карбоксилазы в культуре клеток гепатомы H411E, а также в печени и ткани db/db мышей. Экспрессия мРНК глюкокиназы в печени db/db мышей снижалась при потреблении ЭГКГ дозозависимо. Авторы [2, 10] предполагают возможность непосредственного стимулирующего действия ЭГКГ на секрецию инсулина. Это согласуется с данными о том, что ЭГКГ предохраняет и защищает поджелудочную железу за счет своей антиоксидантной активности. Многоразовое введение ЭГКГ (по 100 мг/кг/сут в течение 5 дней) мышам-самцам линии C57BLKsJ с аутоиммунным СД, индуцированным низкими дозами стрептозотоцина, снижало и гипергликемию, и экспрессию индуцибельной NO-синтазы — фермента, связанного с повреждением β -клеток [11]. Экстракт листьев зеленого чая (в виде раствора или суспензии) в дозе 300 мг/кг оказывал выраженное антигипергликемическое действие при 3-недельном введении внутрь мышам C57BLKS/J db+/db+ и мышам ddY со стрептозотозин-индуцированным СД, но не влиял на уровень глюкозы в крови животных контрольных групп (соответственно мыши C57BLKS/J m+/m+ и ddY—) [12].

Ежедневное введение ЭГКГ (40 мг/кг) в течение 7 сут крысам ЭГКГ со стрептозотозин-индуцированной диабетической нейропатической альгезией снижало содержание глюкозы в сыворотке и оказывало анальгезирующее действие в тестах с подкожным введением формалина, термическим и механическим воздействиями [13]. Значительно снижалось и содержание в сыворотке малонового диальдегида (МДА) и нитритов, восстанавливалась активность супероксиддисмутазы. О гипогликемических и гипополипидемических эффектах ЭГКГ (25 мг/кг/сут в течение 8 нед) у крыс со стрептозотозиновым СД сообщают и другие авторы [14].

Внутрижелудочное введение ЭГКГ (200 мг/кг) в течение 3 нед крысам со спонтанной гипертензией (модель метаболического синдрома) существенно улучшало сосудорасширяющее действие инсулина и снижало систолическое артериальное давление. Отмечалось повышение чувствительности к инсулину и уровня адипонектина в плазме. Описан также защитный эффект подкожного введения ЭГКГ у ICR мышей с индуцированной стрептозотозин-индуцированной диабетической нефропатией [15, 16]: введение ЭГКГ (100 мг/кг) в течение 16 нед снижало уровень глюкозы и креатинина в сыворотке и нормализовало морфологию почечных узелков и канальцев.

Токсичность очищенного экстракта зеленого чая, содержащего высокие концентрации ЭГКГ, оценивалась в опытах *in vivo* [17]. Внутрижелудочное введение ЭГКГ в дозе 2000 мг/кг оказалось смертельным для крыс; тогда как доза в 200 мг/кг не была токсичной. ЭГКГ в дозах до 500 мг/кг/сут в те-

чение 13 нед также не приводило к гибели крыс. На основании этих исследований допустимой для человека ежедневной дозой ЭГКГ считается 5 мг/кг/сут. Для крыс-самок, потребляющих в период лактации в два раза больше корма, эта доза составляет 200 мг/кг [18].

Экстракты плодов и листьев черники

Среди природных пищевых продуктов, традиционно используемых в народной медицине при СД, особый интерес вызывает черника, содержащая в ягодах и листьях широкий спектр полифенолов [19–21]. Содержание антоцианинов в ягодах черники выше, чем в ягодах клубники, клюквы, бузины, вишни, малины [21], и составляет 300–700 мг/100 г свежих ягод [22, 23]. Помимо антоцианинов, черника содержит и флавонолы (кверцетин, катехины), дубильные вещества, эллаготианины, фенольные кислоты [24, 25]. Основными антоцианинами, найденными в ягодах и листьях черники, являются дельфинидины, цианидины, петунидины, мальвидины и пеонидины [21]. В различных сортах черники идентифицировано до 27 видов антоцианинов [26]. Через 60 мин после перорального введения мышам экстракта черники, содержащего 13 антоцианинов, в плазме животных обнаруживались в основном мальвидин-3-глюкозид и мальвидин-3-галактозид [27]. Содержание фенолов и способность адсорбировать кислородные радикалы в листьях черники значительно выше, чем в ее плодах [20]. Листья черники содержат дубильные вещества, фенольные соединения арбутин, гидрохинон, миртиллин, кверцетин и другие флавоноиды, тритерпеновые сапонины — урсоловую и олеоноловую кислоты, аскорбиновую кислоту. Исследования действия экстрактов из листьев черники начались в 20-е годы прошлого века. В обзорной статье того периода [28] отмечалось, что экстракты из листьев черники снижают уровень сахара в крови при легких формах СД у лиц среднего и пожилого возраста. Побочные эффекты таких экстрактов отсутствовали.

Экстракты черники проявляют высокую антиоксидантную активность *in vitro* [29]. Такие экстракты (содержащие 25% антоцианов) защищали культуры гепатоцитов крыс от окислительного повреждения, индуцированного гидроперекисью третбутила и аллилового спирта. Однако в опытах *in vivo* ягоды и экстракты черники не меняли экскреции с мочой 8-oxod-G (биомаркера окислительного стресса) у крыс-самцов линии F344 [30]. В то же время длительное потребление экстракта плодов черники снижало содержание МДА в головном мозге крыс штамма OXYS, подверженных ускоренному старению и высокому окислительному стрессу [31]. Не исключено, что антиоксидантное действие черники проявилось только при усиленном окислительном стрессе.

Интересны данные об ингибирующем действии экстракта кожуры ягод черники на адипогенез у крыс-самцов Sprague—Dawley с индуцированным ожирением [32]. Гипохолестеринемический эффект ягод черники был установлен при обогащении ими рациона крыс со стрептозотоциновым СД [33]. Потребление на протяжении 8 недель рациона, обогащенного экстрактом черники, привело к снижению уровня общего холестерина (–21%) и холестерина ЛПНП (–60%) в плазме крови. Содержание холестерина ЛПВП увеличивалось, но в меньшей степени, чем у животных контрольной группы. Обогащение рациона черникой не предотвращало развитие СД, но препятствовало развитию гиперхолестеринемии. Снижение гипергликемии и повышение чувствительности к инсулину при обогащении рациона экстрактом черники с высоким содержанием антоцианинов наблюдалось у мышей линии КК-Ау [34]. Авторы объясняют эти эффекты активацией АМФ-зависимой протеинкиназы в белой жировой ткани, скелетных мышцах и печени в сочетании с ускорением транспорта глюкозы ГЛЮТ-4, подавлением синтеза глюкозы и снижением содержания липидов в печени. Увеличение экспрессии ГЛЮТ-4 или его транслокации в плазматическую мембрану может регулироваться АМФ-зависимой протеинкиназой по инсулиннезависимому механизму [35]. О потенциальной возможности использования экстрактов черники с высоким содержанием антоцианинов для профилактики связанных с диабетом нарушений зрения и ожирения свидетельствуют результаты исследования на мышах линии C57BL (black). Потребление экстракта снижало в сетчатке экспрессию генов растворимых белков хрусталика [36].

Поскольку эффективность антидиабетического действия флавоноидов в существенной мере зависит от их стабильности в желудочно-кишечном тракте, ряд авторов [37, 38] использовал обезжиренную соевую муку в качестве сорбента, избирательно концентрирующего антоцианины и другие полифенолы из соков черники, клюквы и винограда. В дальнейшем [39] обогащенную полифенолами черники обезжиренную соевую муку добавляли к рациону с очень высоким содержанием жира (61% энергетической ценности рациона). Потребление этого продукта в течение 13 нед *ad libitum* мышами C57BL/6 с ожирением и гипергликемией ограничивало прирост массы тела на 5,6%, улучшало толерантность к глюкозе и снижало уровень глюкозы натощак и содержание общего холестерина в сыворотке.

Экстракты листьев черники обладают широким спектром физиологического действия. В частности, этилацетатная фракция экстракта листьев черники (*Vaccinium virgatum*) в дозе 20 мг/кг оказывала у мышей линии ICR антиамнезийный эффект, что открывает перспективу использования таких экстрактов при нейродегенеративных заболеваниях [40].

Экстракт листьев черники предотвращал ожирение у мышей линии C57BL/6, в течение 10 нед находившихся на высокожировом рационе. Такой экстракт снижал уровень триглицеридов в плазме и степень перекисного окисления липидов в печени. Наблюдалось уменьшение размеров адипоцитов, ингибирование их дифференцировки; значительно снижалась экспрессия специфичных для адипоцитов транскрипционных факторов и возрастала экспрессия мРНК адипонектина. Потребление экстракта повышало также чувствительность к инсулину [41].

У крыс линии OLETF с ожирением включение в 4-недельный рацион экстракта листьев черники снижало уровень липидов и С-реактивного белка в сыворотке и уменьшало накопление триглицеридов в печени [42, 43]. Потребление флавонолгликозидной и проантоцианидиновой фракций снижало содержание холестерина в сыворотке. Целый экстракт листьев черники и его фракции снижали накопление триглицеридов в печени, что могло быть связано с активацией липолиза.

Потребление лиофилизированного порошка из листьев черники снижало уровень холестерина в печени крыс линии Sprague—Dawley, находившихся на рационе с добавлением холестерина; уменьшалось и содержание жира в печени [44].

Гипогликемические и гиполипидемические свойства экстрактов из листьев и плодов черники охарактеризованы в экспериментах *in vivo* и в клинических исследованиях в ряде отечественных публикаций [45–47].

Так в работе [46] белым крысам-самцам (250–300 г) натощак за 40 мин до введения глюкозы (2 г/кг массы тела) вводили настои из измельченных побегов черники волосистой, черники пазушной и голубики. Выраженное гипогликемическое действие оказал настой черники пазушной, который к 60–120 мин опыта снижал уровень глюкозы в крови относительно исходных значений более чем на 20%. Все исследуемые настои обладали глюкозурическим действием. Запатентовано применение побегов черники пазушной в качестве средства, проявляющего активизацию утилизации глюкозы мозгом при лечении сахарного диабета на основании результатов экспериментального исследования, в котором сахарный диабет моделировали путем дробного подкожного введения аллоксана (дважды с интервалом в дозе 90 мг/кг) предварительно голодавшим в течение 24 ч. крысам-самцам линии Вистар. В течение трех недель животные опытных групп перорально получали настои черники обыкновенной и черники пазушной (10 мл/кг массы тела). Применение черники пазушной способствовало утилизации глюкозы мозгом и оказывало достоверный гипогликемический и глюкозурический эффекты [47].

Экстракты створок фасоли

Богатым природным пищевым источником флавоноидов является фасоль и особенно ее створки. Наиболее широко представленной группой флавоноидов в створках фасоли являются проантоцианидины [48, 49]. Помимо полифенолов, в фасоли содержатся и многие другие биологически активные соединения, в том числе танины, фитиновая кислота, сапонины [50]. В плодах некоторых сортов фасоли обнаружен белок, гомологичный бычьему инсулину; показано его гипогликемическое действие у мышей с аллоксановым диабетом [51]. Предполагается, что антидиабетическим и антигипертензивным эффектом обладают и вещества нефенольной природы, содержащиеся в створках фасоли [52]. Охарактеризованы фенольные соединения и антиоксидантная активность створок и семян фасоли 25 бразильских и 3 перуанских культивируемых сортов (*Phaseolus vulgaris* L.) [53]. В основном в створках найдены конденсированные танины, антоцианы, флавонолы (кемпферол) и гликозиды кверцетина. Семядоли богаты такими фенольными кислотами, как феруловая, синаповая, хлорогеновая и другие гидроксикоричные кислоты. Общая антиоксидантная активность створок фасоли выше, чем у семян. Антиоксидантная активность черных и красных створок коррелировала с концентрацией конденсированных танинов и с общим уровнем антоцианов, тогда как антиоксидантная активность семян была больше связана с общим содержанием фенолов. В золотистой фасоли 96% ее основных антиоксидантных компонентов (флавоновых гликозидов; витексина и изовитексина) было обнаружено в створках [54]. Из метанольного экстракта створок фасоли *Phaseolus vulgaris* L. желтого цвета выделены два флавоновых гликозида: кемпферол (3,4,5,4'-тетрагидрофлаван)-3-О-β-D-глюкопиранозид и кемпферол 3-О-β-D-глюкопиранозид-(2-1)-О-β-D-ксилопиранозид. Благодаря присутствию этих соединений створки имеют желтый цвет [55]. При фракционировании метанольного экстракта створок черной фасоли были идентифицированы мономерная и олигомерные формы проантоцианидинов, антоцианины и флавонолы [56]. По мнению авторов этой работы, использованный метод фракционирования перспективен для выделения больших количеств смесей природных флавоноидов.

Гипогликемические и антиоксидантные свойства створок золотистой фасоли исследовались *in vivo* на модели СД2 [57]. Потребление экстракта створок фасоли пятимесячными мышами линии C57 BLKsL db/db +/+ снижало уровень гликированного гемоглобина и содержание глюкозы в сыворотке. Установлен также антиоксидантный эффект экстракта створок фасоли: снижение перекисного окисления липидов и повышение ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, ката-

лазы и глутатионпероксидазы) в печени. У мышей КК-Ау, потреблявших створки фасоли (3 г/кг) в течение 5 нед, также снижался уровень глюкозы натощак [58]. Четырехнедельное потребление экстракта створок черной фасоли и экстракта кожуры граната мышами линии Kunming со стрептозотоциновым диабетом снижало гипергликемию, ограничивало окислительный стресс и повышало секрецию инсулина [59]. Гистологические исследования поджелудочной железы свидетельствовали о благоприятном эффекте сочетанного воздействия экстрактов на панкреатические островки. В плазме крови крыс Вистар, которым внутривенно вводили экстракт створок золотистой фасоли в дозах 100, 200 и 400 мг/кг до или после теплового стресса, уровень МДА, активность лактатдегидрогеназы и NO-синтазы были значительно снижены, а общая антиоксидантная активность и уровень глутатиона повышены. Предполагается, что потребление супа из золотистой фасоли могло бы ограничивать окислительный стресс, индуцируемый различными заболеваниями [60].

Обсуждение

Анализ имеющихся публикаций позволяет заключить, что отвечающие требованиям доказательной медицины данные подтверждают благоприятное влияние растительных экстрактов с высоким содержанием полифенолов при нарушениях углеводного и/или липидного обмена. С позиций современной клинической нутрициологии для целенаправленной диетологической коррекции и/или профилактики метаболических нарушений при СД2 целесообразно использовать специализированные пищевые продукты, содержащие биологически активные вещества (БАВ) с доказанными гипогликемическими, гипохолестеринемическими и антиоксидантными свойствами. На первом этапе создания этих продуктов должны быть учтены результаты экспериментальной оценки влияния входящих в их состав БАВ на биомаркеры заболевания. Доклинические исследования на экспериментальных моделях СД направлены на обоснование включения флавоноидов в рецептуры лечебных и профилактических пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище. Вопрос об адекватности той или иной экспериментальной биомодели процессам, протекающим в организме человека, остается открытым. От того, насколько экспериментальная модель с использованием лабораторных животных отражает патологические процессы, характерные для СД2, во многом зависит выбор биологически активных минорных компонентов пищи для их включения в состав специализированных продуктов [61, 62]. Преимущества генетических биомоделей СД2 по сравнению с моде-

лями, воспроизводимыми медикаментозным вмешательством, очевидны. Медикаментозные модели СД2 априори не могут удовлетворительно отражать развитие этого заболевания. Тем не менее они сыграли и продолжают играть определенную роль при оценке антидиабетических свойств биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bohn T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev.* 2014;72(7):429-452. doi: 10.1111/nure.12114
2. Tarahovsky YS, Muzafarov EN, Kim YA. Rafts making and rafts braking: how plant flavonoids may control membrane heterogeneity. *Mol Cell Biochem.* 2008;314(1-2):65-71. doi: 10.1007/s11010-008-9766-9
3. Han MK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, suppresses cytokine-induced pancreatic beta-cell damage. *Exp Mol Med.* 2003;35(2):136-139. doi: 10.1038/emm.2003.19
4. Zhang Z, Ding Y, Dai X, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway. *Eur J Pharmacol.* 2011;670(1):311-316. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.033
5. Hsu CH, Liao YL, Lin SC, et al. Does supplementation with green tea extract improve insulin resistance in obese type 2 diabetics? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev.* 2011;16(2):157-163.
6. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem.* 2011;22(1):1-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.06.006
7. Zheng XX, Xu YL, Li SH, et al. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):750-762. doi: 10.3945/ajcn.111.032573
8. Liu CY, Huang CJ, Huang LH, et al. Effects of green tea extract on insulin resistance and lucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes and lipid abnormalities: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(3):E91163. doi: 10.1371/journal.pone.0091163
9. Wolfram S, Raederstorff D, Preller M, et al. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *J Nutr.* 2006;136(10):2512-2518.
10. Song EK, Hur H, Han MK. Epigallocatechin gallate prevents autoimmune diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice. *Arch Pharm Res.* 2003;26(7):559-563. doi: 10.1007/Bf02976881
11. Tsuneki H, Ishizuka M, Terasawa M, et al. Effect of green tea on blood glucose levels and serum proteomic patterns in diabetic (db/db) mice and on glucose metabolism in healthy humans BMC. *Pharmacol.* 2004;4(1):18. doi: 10.1186/1471-2210-4-18
12. Wu L-Y, Juan C-C, Hwang LS, et al. Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increases glucose transporter IV content in a fructose-fed rat model. *Eur J Nutr.* 2004;43(2):116-124. doi: 10.1007/S00394-004-0450-x
13. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic oral epigallocatechin-gallate alleviates streptozotocin-induced diabetic neuropathic hyperalgesia in rat: involvement of oxidative stress. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(4):1243-1253. PMC3813147
14. Roghani M, Baluchnejadmojarad T. Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats. *Pathophysiology.* 2010;17(1):55-59. doi: 10.1016/j.pathophys.2009.07.004
15. Potenza MA, Marasciulo FL, Tarquinio M, et al. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(5):E1378-E1387. doi: 10.1152/ajpendo.00698.2006
16. Yoon SP, Maeng YH, Hong R, et al. Protective effects of epigallocatechin gallate (EGCG) on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in mice. *Acta Histochem.* 2014;116(8):1210-1215. doi: 10.1016/j.acthis.2014.07.003
17. Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, et al. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 2: dermal, acute and short-term toxicity studies. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(5):636-650. doi: 10.1016/j.fct.2005.11.003
18. Isbrucker RA, Edwards JA, Wolz E, et al. Safety studies on epigallocatechin gallate (EGCG) preparations. Part 3: teratogenicity and reproductive toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(5):651-661. doi: 10.1016/j.fct.2005.11.002
19. Martineau LC, Couture A, Spoor D, et al. Anti-diabetic properties of the Canadian lowbush blueberry *Vaccinium angustifolium* Ait. *Phytomedicine.* 2006;13(9-10):612-623. doi: 10.1016/j.phymed.2006.08.005
20. Grace MH, Ribnicky DM, Kuhn P, et al. Hypoglycemic activity of a novel anthocyanin-rich formulation from lowbush blueberry, *Vaccinium angustifolium* aiton. *Phytomedicine.* 2009;16(5):406-415. doi: 10.1016/j.phymed.2009.02.018
21. Ehlenfeldt MK, Prior RL. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and phenolic and anthocyanin concentrations in fruit and leaf tissues of highbush blueberry. *J Agric Food Chem.* 2001;49(5):2222-2227. doi: 10.1021/jf0013656
22. Cravotto G, Boffa L, Genzini L, Garella D. Phytotherapeutics: an evaluation of the potential of 1000 plants. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(1):11-48. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01096.x
23. Upton R, Editor. Bilberry fruit *Vaccinium myrtillus* L. *Standards Of Analysis, Quality Control, And Therapeutics.* Santa Cruz, Ca: American Herbal Pharmacopoeia And Therapeutic Compendium. 2001.
24. Burdulis D, Sarkinas A, Jasutiene I, et al. Comparative study of anthocyanin composition, antimicrobial and antioxidant activity in bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) Fruits. *Acta Pol Pharm.* 2009;66(4):399-408.
25. Seeram NP. Berry Fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease. *J Agric Food Chem.* 2008;56(3):627-629. doi: 10.1021/jf071988k
26. Wu X, Prior RL. Systematic identification and characterization of anthocyanins by HPLC-ESI-MS/MS in common foods in the United States: fruits and berries. *J Agric Food Chem.* 2005;53(7):2589-2599. doi: 10.1021/jf048068b
27. Sakakibara H, Ogawa T, Koyanagi A, et al. Distribution and excretion of bilberry anthocyanins [corrected] in mice. *J Agric Food Chem.* 2009;57(17):7681-7686. doi: 10.1021/jf901341b
28. Watson EM. Some observations on the effect of blueberry leaf extract in diabetes mellitus. *Can Med Assoc J.* 1928;19(2):166-171.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-36-00041).

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

Участие авторов: анализ публикаций, написание текста статьи — В.К. Мазо; сбор и обработка материала — Ю.С. Сидорова, В.А. Шипелин; написание текста и редактирование — А.А. Кочеткова.

29. Valentová K, Ulrichová J, Cvak L, Šimánek V. Cytoprotective effect of a bilberry extract against oxidative damage of rat hepatocytes. *Food Chem.* 2007;101(3):912-917. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.02.038
30. Lala G, Malik M, Zhao C, et al. Anthocyanin-rich extracts inhibit multiple biomarkers of colon cancer in rats. *Nutr Cancer.* 2006;54(1):84-93. doi: 10.1207/s15327914nc5401_10
31. Kolosova NG, Shcheglova TV, Sergeeva SV, Loskutova LV. Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated olys rats. *Neurobiol Aging.* 2006;27(9):1289-1297. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.022
32. Song Y, Park HJ, Kang SN, et al. Blueberry peel extracts inhibit adipogenesis in 3T3-L1 cells and reduce high-fat diet-induced obesity. *PLoS One.* 2013;8(7):E69925. doi: 10.1371/journal.pone.0069925
33. Brader L, Overgaard A, Christensen LP, et al. Polyphenol-rich bilberry ameliorates total cholesterol and LDL-cholesterol when implemented in the diet of Zucker diabetic fatty rats. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(4):270-282. doi: 10.1900/rds.2013.10.270
34. Takikawa M, Inoue S, Horio F, Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Nutr.* 2010;140(3):527-533. doi: 10.3945/jn.109.118216
35. Hardie DG. Role of AMP-activated protein kinase in the metabolic syndrome and in heart disease. *Febs Lett.* 2008;582(1):81-89. doi: 10.1016/j.febslet.2007.11.018
36. Mykkanen OT, Kalesnykas G, Adriaens M, et al. Bilberries potentially alleviate stress-related retinal gene expression induced by a high-fat diet in mice. *Mol Vis.* 2012;18:2338-2351. PMC3444297
37. Roopchand DE, Grace MH, Kuhn P, et al. Efficient sorption of polyphenols to soybean flour enables natural fortification of foods. *Food Chem.* 2012;131(4):1193-1200. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.09.103
38. Roopchand DE, Kuhn P, Poulev A, et al. Biochemical analysis and in vivo hypoglycemic activity of a grape polyphenol-soybean flour complex. *J Agric Food Chem.* 2012;60(36):8860-8865. doi: 10.1021/jf300232h
39. Roopchand DE, Kuhn P, Rojo LE, et al. Blueberry polyphenol-enriched soybean flour reduces hyperglycemia, body weight gain and serum cholesterol in mice. *Pharmacol Res.* 2013;68(1):59-67. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.008
40. Jeong HR, Jo YN, Jeong JH, et al. Blueberry (*Vaccinium virgatum*) leaf extracts protect against alpha-induced cytotoxicity and cognitive impairment. *J Med Food.* 2013;16(11):968-976. doi: 10.1089/jmf.2013.2881
41. Lee IC, Kim DY, Choi BY. Antioxidative activity of blueberry leaf extract prevents high-fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *J Cancer Prev.* 2014;19(3):209-215. doi: 10.15430/jcp.2014.19.3.209
42. Nagao K, Higa K, Shirouchi B, et al. Effect of *Vaccinium ashei* reade leaves on lipid metabolism in Otsuka long-evans Tokushima fatty rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008;72(6):1619-1622. doi: 10.1271/bbb.80036
43. Inoue N, Nagao K, Nomura S, et al. Effect of *Vaccinium ashei* reade leaf extracts on lipid metabolism in obese OLETF rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(12):2304-2308. doi: 10.1271/bbb.110451
44. Yuji K, Sakaida H, Kai T, et al. Effect of dietary blueberry (*vaccinium ashei* reade) leaves on serum and hepatic lipid levels in rats. *Journal of Oleo Science.* 2013;62(2):89-96. doi: 10.5650/jos.62.89
45. Beninger CW, Hosfield GL. Antioxidant activity of extracts, condensed tannin fractions, and pure flavonoids from *Phaseolus vulgaris*. Seed coat color genotypes. *J Agric Food Chem.* 2003;51(27):7879-7883. doi: 10.1021/jf0304324
46. Aparicio-Fernández X, Manzo-Bonilla L, Loarca-Piña GF. Comparison of antimutagenic activity of phenolic compounds in newly harvested and stored common beans *Phaseolus vulgaris* against aflatoxin B1. *J Food Sci.* 2005;70(1):S73-S78. doi: 10.1111/j.1365-2621.2005.tb09068.x
47. Zhao J, Fan Z, Zhou W. Research progress on health functions of red adzuki bean. *Journal of Agricultural Science and Technology.* 2009;11(3):46-50.
48. Xavier-Filho J, Oliveira AEA, Silva LBD, et al. Plant insulin or glucokinase: a conflicting issue. *Brazilian Journal of Plant Physiology.* 2003;15(2). doi: 10.1590/s1677-04202003000200002
49. Ranilla LG, Kwon Y-I, Genovese MI, et al. Effect of thermal treatment on phenolic compounds and functionality linked to type 2 diabetes and hypertension management of Peruvian and Brazilian bean cultivars (*Phaseolus vulgaris* L.). Using in vitro methods. *J Food Biochem.* 2010;34(2):329-355. doi: 10.1111/j.1745-4514.2009.00281.x
50. Ranilla LG, Genovese MI, Lajolo FM. Polyphenols and antioxidant capacity of seed coat and cotyledon from Brazilian and Peruvian bean cultivars (*Phaseolus vulgaris* L.). *J Agric Food Chem.* 2007;55(1):90-98. doi: 10.1021/jf062785j
51. Saks V, Cao D, Li H, et al. Antioxidant properties of the mung bean flavonoids on alleviating heat stress. *PLoS One.* 2011;6(6):E21071. doi: 10.1371/journal.pone.0021071
52. Beninger CW, Hosfield GL, Nair MG. Flavonol glycosides from the seed coat of a new manteca-type dry bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *J Agric Food Chem.* 1998;46(8):2906-2910. doi: 10.1021/jf9801522
53. Aparicio-Fernandez X, Yousef GG, Loarca-Piña G, et al. Characterization of polyphenolics in the seed coat of black jamapa bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *J Agric Food Chem.* 2005;53(11):4615-4622. doi: 10.1021/jf047802o
54. Jang Y-H, Kang M-J, Choe E-O, et al. Mung bean voat ameliorates hyperglycemia and the antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Food Sci Biotech.* 2013;23(1):247-252. doi: 10.1007/s10068-014-0034-3
55. Yao Y, Chen F, Wang M, et al. Antidiabetic activity of mung bean extracts in diabetic KK-aymice. *J Agric Food Chem.* 2008;56(19):8869-8873. doi: 10.1021/jf8009238
56. Wang JY, Zhu C, Qian TW, et al. Extracts of black bean peel and pomegranate peel ameliorate oxidative stress induced hyperglycemia in mice. *Exp Ther Med.* 2014. doi: 10.3892/etm.2014.2040
57. Saks V, Cao D, Li H, et al. Antioxidant properties of the mung bean flavonoids on alleviating heat stress. *PLoS One.* 2011;6(6):E21071. doi: 10.1371/journal.pone.0021071
58. Мазо В.К., Мурашев А.Н., Сидорова Ю.С. и др. Генетические модели диабета 2-го типа на крысах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи // *Вопросы Питания.* — 2014. — Т.83. — №6. — С.25-31. [Mazo VK, Murashev AN, Sidorova YS, et al. Genetic rat models of type 2 diabetes for evaluation the effectiveness of minor biologically active food substances. *Problems of Nutrition.* 2014;83(6):25-31. (In Russ.)].
59. Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Кочеткова А.А. Генетические модели сахарного диабета 2-го типа на мышах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи. // *Вопросы Питания.* — 2015. — Т.84. — №6. — С.63-68. [Mazo VK, Sidorova YuS, Kochetkova AA. Genetic mice models of type 2 diabetes for evaluation of the effectiveness of minor biologically active food substances. *Problems of Nutrition.* 2015;84(6):63-68. (In Russ.)].