



Взаимодействие полифенолов пищи с белками: перспективы диетотерапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа

© В.К. Мазо, Н.А. Петров*, В.А. Саркисян, А.А. Кочеткова

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Россия, Москва

Использование природных минорных биологически активных компонентов пищи — флавоноидов в качестве функциональных пищевых ингредиентов (ФПИ) специализированных пищевых продуктов (СПП) представляется перспективным направлением в профилактике и диетотерапии нарушений углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа. На результаты клинических исследований может существенно влиять низкая биодоступность полифенольных соединений, не позволяющая в ряде случаев достигать благоприятных эффектов. Соответственно, проблема повышения биодоступности флавоноидов — магистральное направление в создании высокоэффективных антидиабетических СПП. В данном обзоре рассмотрено взаимодействие белков с полифенольными соединениями с точки зрения возможности защиты полифенолов от деградации в пищеварительном тракте, повышения их стабильности и фармакологической активности. В отечественной литературе вопросы взаимодействия полифенолов с пищевыми белками, пищеварительными ферментами и клеточными транспортерами белковой природы в ЖКТ отражены недостаточно. Для прогнозирования возможного изменения биодоступности как белков, так и полифенолов, представляют существенный интерес исследования природы их взаимодействий на молекулярном уровне и соответствующих структурных изменений. Связывание полифенолов белками зависит от первичной структуры белковой макромолекулы, пространственного распределения аминокислотных остатков, ответственных за связывание полифенолов, и ряда условий такого взаимодействия.

Ключевые слова: полифенолы, белки, флавоноиды, биодоступность, диетотерапия, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром.

The interaction between polyphenols and food proteins: prospects for diet therapy of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

© Vladimir K. Mazo, Nikita A. Petrov*, Varuzhan A. Sarkisyan, Alla A. Kochetkova

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

The use of minor biologically active components of food (flavonoids) as functional food ingredients for foods for special dietary uses is a promising trend in prevention and treatment of carbohydrate and lipid metabolism disorders resulting from the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Unlike the *in vitro* studies that are conducted mainly on cell cultures, the results of clinical studies may be influenced by low bioavailability of polyphenols. This fact makes it impossible to reach the beneficial effects of polyphenols in some cases. Thus, the problem of polyphenol bioavailability enhancement is the main direction in producing highly effective specialized anti-diabetic food products. In this review, the interaction between proteins and polyphenolic compounds is discussed from the viewpoint of the potential to protect polyphenols against degradation in the digestive tract, to increase their stability and pharmacological activity compared to those of the conventional compositions. The problems of interactions between polyphenols and food proteins, digestive enzymes and cell transporters in the gastrointestinal tract have not been sufficiently covered in Russian academic publications. The studies focused on the mechanisms of interactions between polyphenols and proteins, considering the corresponding structural changes are of interest for predicting possible changes in their bioavailability. Polyphenol binding to proteins is influenced by the primary structure of a protein macromolecule, the spatial distribution of amino acid residues responsible for polyphenol binding, and some other parameters characterizing the conditions of interactions.

Keywords: polyphenols, proteins, flavonoids, biological availability, diet therapy, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Флавоноиды, чья антиоксидантная активность препятствует развитию окислительного стресса, влияют на сигнальные и регуляторные клеточные системы [1]. Гипогликемические и гиполлипидемические эффекты различных флавоноидов и их сочетаний в растительных экстрактах широко исследуются *in vitro* и *in vivo*, а также при клинических состояниях [2, 3]. Современные подходы, направленные на повышение всасывания и биодоступности полифенолов пищи, включают широкий спектр технологических решений, касающихся состава и физико-химических свойств пищевой матрицы, которая, являясь сред-

ством доставки полифенольных соединений, одновременно может повышать их устойчивость к ферментативному расщеплению в ЖКТ, возможность всасывания в биологически активной форме, биодоступность и, в конечном итоге, эффективность [4]. Пережевывание во рту инициирует высвобождение полифенолов из пищевой матрицы, а пищеварительные ферменты продолжают разрушать ее в желудке, тонкой и толстой кишке. На этот процесс влияет состояние различных отделов пищеварительной системы (рН, функционирование различных клеточных транспортеров, взаимодействие с микрофлорой ки-

шечника) [5]. Высвобождение полифенолов из пищевой матрицы существенным образом зависит от переработки исходного растительного пищевого сырья, меняющего структуру стенок растительных клеток и их свойства [6], поскольку клеточные стенки растений в значительной степени устойчивы к деградации в верхнем отделе кишечника, препятствуя высвобождению биологически активных соединений [7].

Среди многих факторов, определяющих биодоступность полифенолов, особый интерес представляет их взаимодействие с другими нутриентами (как в составе матрицы, так и вне ее) [5, 8]. Образование комплексов полифенолов с белками существенным образом влияет на пути метаболизма, что модифицирует их биологическое действие.

Приведен краткий обзор исследований, касающихся факторов, влияющих на взаимодействия полифенол-белок, характеристики образующихся комплексов, и возможных перспектив включения их в состав специализированных пищевых продуктов.

Методология поиска информации

Использованные базы данных PubMed; Google Scholar. Ключевые слова поиска: polyphenols bioavailability; enhancement of polyphenol bioavailability; polyphenol binding to proteins; polyphenol-protein complexes; polyphenol binding to food components.

Основные положения

В работе Р. Bandyopadhyay и соавт. [9] обсуждаются возможности использования ряда современных аналитических методов (флуоресценции, кругового дихроизма, динамического светорассеивания, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, масс-спектрометрии, изотермической титрационной калориметрии и некоторых других) для характеристики процесса образования комплексов белок-полифенол. В этом же обзоре широко представлены количественные значения параметров, характеризующих связывание (константа связывания, свободная энергия, энтальпия), и конформационные изменения при взаимодействии различных индивидуальных полифенолов и белков. Взаимодействие полифенолов с белками зависит от структуры как полифенола, так и белка, а также pH раствора, ионной силы, температуры, соотношения полифенол/белок [10–12]. При связывании имеют место гидрофобные межмолекулярные взаимодействия ароматических групп аминокислотных остатков белка и полифенолов и/или гидроксильных групп полифенолов с белковой цепью [9]. Такое связывание может явиться причиной изменения пространственной структуры белка и оказывать влияние на биодоступность обоих компонентов. Согласно ряду исследований [13–15], связывание полифенолов с различными белковыми цепями приво-

дит к полному или частичному «разворачиванию» последних. Имеются сведения и о конформационном переходе белка слюны IB5 из «развернутого» в «свернутое» состояние при связывании эпигаллокатехин галлата (ЭГКГ), чем и обусловлено ощущение его «терпкого» вкуса [16, 17]. Для ряда полифенольных соединений характерно повышенное сродство к белкам с высоким содержанием пролина [10]. Установлено существенно более высокое значение константы связывания мономеров галлатов, таких как эпикатехин галлат (ЭКГ) и ЭГКГ, с поли(L-пролином), чем с бета-глобулином, альфа-казеином и бета-казеином [10, 18, 19]. Остатки пролина, распределенные по поверхности полости белка, действуют как сайты связывания для полифенолов. Аффинность различных белков к одним и тем же полифенольным соединениям зависит от особенностей их третичной структуры. Большая полость глобулярного белка сычужного альбумина крупного рогатого скота (БСА) больше «подходит» для крупных молекул полифенолов (таких как ЭГКГ), чем для меньших по размеру молекул (например, катехина), поскольку последние не могут образовывать много связей в большой полости. С другой стороны, альфа-амилаза слюны человека (HSA-A), также являясь глобулярным белком, имеет мультидоменную структуру, причем каждый из доменов представляет собой полость небольшого объема, что способствует связыванию малых молекул полифенолов [20].

Перспективы диетотерапии

Очевидно, что изменения в третичной структуре белковой макромолекулы при связывании полифенолов могут влиять на ее физиологическую активность. Имеется обширная литература [21–24] о денатурирующем действии полифенолов на различные ферменты, такие как тирозиназа, пероксидаза, трипсин, декарбоксилаза и некоторые другие.

Так, при изучении комплекса мирицетина с панкреатической α -амилазой человека было показано, что мирицетин образует в общей сложности 8 водородных связей в активном центре фермента. При этом 4 из них — это связи с ключевыми каталитическими аминокислотными остатками — Asp197, выступающим в качестве каталитического нуклеофила при гидролизе субстрата, и Glu233, играющего роль кислотно-основного катализатора при гидролизе субстрата. Кроме того, связывание мирицетина влияет на Asp300 — ключевой аминокислотный остаток активного центра, который оптимизирует ориентацию молекулы субстрата [25].

Наибольшую ингибирующую активность по отношению к липазе проявляют катехины, являясь эффективными ингибиторами данного фермента *in vitro* в наномолярных концентрациях [26–29]. В частности, показано, что ЭГКГ может выступать в роли неконкурентного ингибитора липазы с кон-

стантой связывания $k_a = 2,7 \cdot 10^4$ моль/л. Комплекс полифенол-белок образуется за счет водородных связей и электростатических взаимодействий вне активного центра и влияет на активность липазы путем изменения ее третичной структуры [30].

Ингибирование амилазы, равно как и глюкозидазы, позволяет контролировать расщепление крахмала и постпрандиальную гликемию [31], что важно для больных сахарным диабетом, а ингибирование липазы потенциально может быть использовано в диетотерапии ожирения [32]. В то же время неблагоприятное ингибирующее действие полифенолов на ферменты пищеварительной системы, рассматриваемое как антиалиментарный фактор [9], может быть минимизировано использованием определенных белков, снижающих взаимодействие полифенол-белок. О таком эффекте свидетельствуют результаты исследования, в котором высокоочищенный белок слюны значительно повышал концентрацию ЭГКГ, необходимую для 50% ингибирования (Ic50) альфа-амилазы, химотрипсина, трипсина, лактазы [33].

Как известно, инкретины повышают уровень инсулина в плазме после приема пищи и улучшают гомеостаз глюкозы. Терапия, основанная на их применении, может сыграть свою роль в замедлении прогрессирования сахарного диабета 2-го типа [34]. В этом плане существенный практический интерес представляют скрининговые исследования *in silico*, направленные на выявление ингибиторной активности различных полифенолов пищи по отношению к ферментам, разрушающим инкретины.

Виртуальный скрининг широкого спектра химических соединений с целью установления их возможного взаимодействия с конкретными биологическими мишенями, играющими роль при развитии сахарного диабета 2-го типа, позволяет последовательно «отсеять» потенциально токсичные структуры, обладающие низкой способностью к всасыванию, распределению, метаболизации и выведению из организма, а затем отобрать структуры, обладающие наибольшим электростатическим и структурным сродством к мишени [35]. Испанские исследователи [36] показали возможности выявления *in silico* молекул природного происхождения, потенциально обладающих ингибиторной активностью по отношению к кишечному ферменту — дипептидилпептидазе IV (DPP-IV). Этот фермент расщепляет два наиболее мощных гормона инкретинового ряда: глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид (ГПП-1), секреция которых снижена у лиц, страдающих диабетом 2-го типа. Была предсказана высокая ингибирующая активность 446 из 89 165 молекул, встречающихся в природе, антидиабетические свойства которых ранее были неизвестны [37]. Был проведен скрининг натуральных экстрактов для определения

тех, в составе которых присутствовал бы хотя бы один потенциальный ингибитор DPP-IV [35]. Наиболее примечательным, в контексте данной статьи, является наличие потенциального ингибитора DPP-IV (производного эпикатехина) в составе экстракта из косточек винограда. Методами молекулярного докинга и ингибиторного анализа *in vitro* показано, что ингибиторами DPP-IV являются антоцианы и другие полифенолы из ягод, цитрусовых, соевых бобов [38]. В частности, установлено, что ресвератрол является конкурентным ингибитором DPP-IV, а лютеолин и атегинин неконкурентно связываются с DPP-IV [39]. Эти исследования открывают новые возможности целенаправленного выбора полифенолов пищи для диетической коррекции и профилактики сахарного диабета 2-го типа.

Низкая биодоступность различных полифенольных соединений может быть следствием «выведения» их метаболитов из эпителиоцитов обратно в просвет кишечника семейством ABC-транспортёров (ATP Binding Cassette), в том числе Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности к терапии рака молочной железы (BCRP), расположенных на апикальной мембране клетки [40—44]. Совместное поступление ингибиторов этих клеточных транспортёров и полифенолов способствует «удерживанию» последних в клетке [40, 45]. Привлекают внимание возможности использования ингибирующего влияния одних флавоноидов на функционирование транспортёров кишечных клеток для повышения биодоступности других флавоноидов [46]. Это было продемонстрировано в опытах *in vitro* [47], с добавлением изофлавонов (генистеина, дайдзеина и биоханина) к клеточной культуре MDK2, что приводило к увеличению содержания в клетках [³H]-ЭГКГ. Изофлавоны взаимодействовали с так называемыми «белками, ассоциированными с множественной лекарственной устойчивостью» (MPR), являющимися АТФ-зависимыми эффлюксными транспортёрами.

Толстая кишка является основным местом всасывания полифенолов, а ферменты, продуцируемые микрофлорой толстой кишки, играют главную роль в катаболизме этих соединений. Образующиеся метаболиты всасываются и через воротную вену, транспортируются в печень, где подвергаются реакциям конъюгации; конъюгированные метаболиты транспортируются в кровоток и выводятся с мочой, а не всосавшиеся метаболиты выводятся с фекалиями. Эти представления могут быть проиллюстрированы, результатами исследования метаболизма полифенольных соединений у здоровых добровольцев и пациентов с выведенной илеостомой [48]. При однократном приеме здоровыми добровольцами 350 мл сока грейпфрута (528 микромолей полифенольных соединений) концентрации метаболитов в плазме варьировали от 1 до 355 нмоль/л, а экскреция с мочой — от 0,3% для антоцианинов до 24% для метаболитов

от введенного количества. При введении того же самого сока через илеостому 40% от исходного количества полифенольных соединений, вытекающих из подвздошной кишки, было обнаружено в интактной форме за 24 ч наблюдения. Эти данные свидетельствовали о том, что у здоровых добровольцев полифенольные соединения перемещались из тонкой кишки в толстую, где подвергались действию микробиоты, в результате чего расщеплялись до простых феноловых кислот, перед тем как всосаться и поступить через портальную вену в кровоток или экскретироваться с мочой.

Метаболические превращения различных полифенольных соединений под действием ферментов микрофлоры толстой кишки являются предметом многочисленных исследований. Показано, что ферменты, продуцируемые бактериями *Clostridium orbiscindens* и *Eubacterium ramulus*, способны разрушать С-кольцо в кверцетине и нарингенине. *Enterococcus casseliflavus* продуцирует фермент, дегликозилирующий кверцетин-3-глюкозид [49]. Катаболизм (-)эпикатехина начинается с разрыва С-кольца, что приводит к образованию 1-(3',4')-дигидроксифенил-3-(2',4',6'-тригидроксипропан-2-ола, который в свою очередь превращается в 5-(3',4')-дигидроксифенилвалеролактон. На следующем этапе валеролактонового кольца деградирует до 5-(3',4')-дигидроксифенилвалериановой кислоты, а затем подвергается бета-окислению до 3-гидроксифенилпропионовой кислоты. Альфа-окисление этого соединения приводит к образованию 3-гидроксифенилуксусной кислоты. В процессе деградации ЭПКГ и ЭКГ галлоильный фрагмент удаляется под действием эстеразы и образующаяся галловая кислота декарбоксилируется до пирогаллола [50]. *In vitro* при инкубировании сока грейпфрута с образцами фекалий были обнаружены значительные количества 16 различных метаболитов в форме ароматических и фенольных соединений [51]. Взаимодействуя с кишечной микрофлорой, интактные полифенолы и их метаболиты могут благоприятно влиять на состояние самой микробиоты. В опытах *in vitro* грамположительные анаэробные бактерии *Eubacterium ramulus*, изолированные из фекалий человека, используют кверцетин в качестве субстрата роста, что приводит к образованию 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты как главного продукта ферментации. Это же подтверждают испытания с привлечением добровольцев: потребление высоких доз кверцетина и рутина стимулировало рост популяции *E. ramulus* в фекальной флоре [52]. О возможности профилактического эффекта полифенолов, связанного с состоянием кишечной микрофлоры, свидетельствует исследование, в котором 3-недельное добавление 0,5% полифенолов к высокожировой диете крыс снижало содержание в фекалиях вторичных желчных кислот — факторов риска рака толстой кишки [53].

Заключение

Повышение биодоступности флавоноидов — это магистральный путь создания высокоэффективных специализированных пищевых продуктов антидиабетической направленности. В отличие от экспериментов *in vitro* (в основном на культурах клеток) результаты клинических исследований априори существенно зависят от биодоступности полифенольных соединений, что в ряде случаев не позволяет достигать благоприятных эффектов. Действительно, после обычного приема пищи концентрация метаболитов фенольных соединений в крови редко превышает 1 нМ, хотя в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) может превышать 1 мМ [4]. Согласно многочисленным публикациям [54], новые, обладающие большей биодоступностью рецептуры полифенольных соединений и обогащенных полифенолами экстрактов лучше защищены от деградации в пищеварительном тракте и характеризуются более высокой стабильностью и повышенной фармакологической активностью по сравнению с традиционными композициями. Взаимодействие полифенолов с пищевыми белками, пищеварительными ферментами и клеточными транспортерами белковой природы в ЖКТ интенсивно изучается, но, к сожалению, в отечественной литературе [5, 9, 55] эти вопросы отражены явно недостаточно. Для прогнозирования возможного изменения биодоступности как белков, так и полифенолов, представляют существенный интерес исследования их взаимодействий на молекулярном уровне и соответствующих структурных изменений. Связывание полифенолов белками зависит от первичной структуры белковой макромолекулы, пространственного распределения аминокислотных остатков, ответственных за связывание полифенолов, и ряда условий, при которых происходит взаимодействие. Исследования *in silico* возможного ингибирования дипептидилпептидазы-IV и двусторонних взаимодействий с микробиотой кишечника, открывают потенциальные возможности использования полифенолов пищи для диетотерапии и диетопрофилактики нарушений углеводного обмена.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (грант РНФ №14-36-00041).

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

Участие авторов: анализ информации, написание текста — Мазо В.К., Кочеткова А.А., Саркисян В.А.; сбор и обработка информации, перевод иностранных статей — Петров Н.А. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. — Пушкино: Synchrobook; 2013. [Tarahovskiy YuS, Kim YuA, Abdasilov BS, Muzafarov EN. *Flavonoids: biohimia, biofizika, meditsina*. Pushchino: Synchrobook; 2013. (In Russ.)].
2. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Кочеткова А.А. *Теоретические и практические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2-го типа*. — М.: Библио-Глобус; 2016. [Tutelyan VA, Sharafetdinov KH, Kochetkova AA. *Theoretical and practical aspects of dietary therapy at type 2 diabetes mellitus*. Moscow: Biblio-Globus; 2016. (In Russ.)]. doi: 10.18334/9785990927896
3. *Растительные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов антидиабетического действия*. / Под ред. Тутельяна В.А., Киселевой Т.Л., Кочетковой А.А. — М.: Библио-Глобус; 2016. [Tutelyan VA, Kiseleva TL, Kochetkova AA, Editors. *Plant sources of phytonutrients for foods for special uses with antidiabetic action*. Moscow: Biblio-Globus; 2016. (In Russ.)].
4. Lewandowska U, Szewczyk K, Hrabec E, et al. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *J Agric Food Chem*. 2013;61(50):12183–12199. doi: 10.1021/jf404439b
5. Bohn T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev*. 2014;72(7):429–452. doi: 10.1111/nure.12114
6. Berry SEE, Tydeman EA, Lewis HB, et al. Manipulation of lipid bioaccessibility of almond seeds influences postprandial lipemia in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):922–929. doi: 10.1093/ajcn/88.4.922
7. Rein MJ, Renouf M, Cruz-Hernandez C, et al. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):588–602. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04425.x
8. Neilson AP, Ferruzzi MG. Influence of formulation and processing on absorption and metabolism of Flavan-3-ols from tea and cocoa. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:125–151. doi: 10.1146/annurev-food-022510-133725
9. Bandyopadhyay P, Ghosh AK, Ghosh C. Recent developments on polyphenol-protein interactions: effects on tea and coffee taste, antioxidant properties and the digestive system. *Food Funct*. 2012;3(6):592–605. doi: 10.1039/c2fo00006g
10. Poncet-Legrand C, Gautier C, Cheynier V, Imbert A. Interactions between flavan-3-ols and poly(l-proline) studied by isothermal titration calorimetry: effect of the tannin structure. *J Agric Food Chem*. 2007;55(22):9235–9240. doi: 10.1021/jf071297o
11. Wang X, Ho Ct, Huang Q. Investigation of adsorption behavior of (–)-epigallocatechin gallate on bovine serum albumin surface using quartz crystal microbalance with dissipation monitoring. *J Agric Food Chem*. 2007;55(13):4987–4992. doi: 10.1021/jf070590l
12. Wang Sh, Liu Ff, Dong XY, Sun Y. Thermodynamic analysis of the molecular interactions between amyloid beta-peptide 42 and (–)-epigallocatechin-3-gallate. *J Phys Chem B*. 2010;114(35):11576–11583. doi: 10.1021/jp1001435
13. CN NS-K, St-Louis C, Beauregard M, et al. Resveratrol binding to human serum albumin. *J Biomol Struct Dyn*. 2006;24(3):277–283. doi: 10.1080/07391102.2006.10507120
14. Rawel HM, Rohn S, Kroll J. Influence of a sugar moiety (rhamnosylglucoside) at 3-o position on the reactivity of quercetin with whey proteins. *Int J Biol Macromol*. 2003;32(3-5):109–120. doi: 10.1016/S0141-8130(03)00044-8
15. Rawel HM, Rohn S, Kruse H-P, Kroll J. Structural changes induced in bovine serum albumin by covalent attachment of chlorogenic acid. *Food Chem*. 2002;78(4):443–455. doi: 10.1016/S0308-8146(02)00155-3
16. Canon F, Ballivian R, Chirot F, et al. Folding of a salivary intrinsically disordered protein upon binding to tannins. *J Am Chem Soc*. 2011;133(20):7847–7852. doi: 10.1021/ja200534f
17. Victor De F, Nuno M. Protein/polyphenol interactions: past and present contributions. Mechanisms of astringency perception. *Curr Org Chem*. 2012;16(6):724–746. doi: 10.2174/138527212799958002
18. Kanakis CD, Hasni I, Bourassa P, et al. Milk beta-lactoglobulin complexes with tea polyphenols. *Food Chem*. 2011;127(3):1046–1055. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.01.079
19. Hasni I, Bourassa P, Hamdani S, et al. Interaction of milk α - and β -caseins with tea polyphenols. *Food Chem*. 2011;126(2):630–639. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.11.087
20. Soares S, Mateus N, Freitas V. Interaction of different polyphenols with bovine serum albumin (BSA) and human salivary α -amylase (HSA) by fluorescence quenching. *J Agric Food Chem*. 2007;55(16):6726–6735. doi: 10.1021/jf070905x
21. Abe I, Seki T, Umehara K, et al. Green tea polyphenols: novel and potent inhibitors of squalene epoxidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;268(3):767–771. doi: 10.1006/bbrc.2000.2217
22. Bertoldi M, Gonsalvi M, Voltattorni CB. Green tea polyphenols: novel irreversible inhibitors of dopa decarboxylase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(1):90–93. doi: 10.1006/bbrc.2001.4945
23. Ghosh KS, Maiti TK, Dasgupta S. Green tea polyphenols as inhibitors of ribonuclease A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325(3):807–811. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.10.116
24. Huang H, Kwok K-C, Liang H. Effects of tea polyphenols on the activities of soybean trypsin inhibitors and trypsin. *J Sci Food Agric*. 2004;84(2):121–126. doi: 10.1002/jsfa.1610
25. Williams LK, Li C, Withers SG, Brayer GD. Order and disorder: differential structural impacts of myricetin and ethyl caffeate on human amylase, an antidiabetic target. *J Med Chem*. 2012;55(22):10177–10186. doi: 10.1021/jm301273u
26. Yoshikawa M, Shimoda H, Nishida N, et al. Salacia reticulata and its polyphenolic constituents with lipase inhibitory and lipolytic activities have mild antiobesity effects in rats. *J Nutr*. 2002;132(7):1819–1824. doi: 10.1093/jn/132.7.1819
27. Sergeant T, Vanderstraeten J, Winand J, et al. Phenolic compounds and plant extracts as potential natural anti-obesity substances. *Food Chem*. 2012;135(1):68–73. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.04.074
28. Ivanov SA, Nomura K, Malfanov IL, et al. Isolation of a novel catechin from bergenia rhizomes that has pronounced lipase-inhibiting and antioxidative properties. *Fitoterapia*. 2011;82(2):212–218. doi: 10.1016/j.fitote.2010.09.013
29. Nakai M, Fukui Y, Asami S, et al. Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase in vitro. *J Agric Food Chem*. 2005;53(11):4593–4598. doi: 10.1021/jf047814+
30. Wu X, He W, Yao L, et al. Characterization of binding interactions of (–)-epigallocatechin-3-gallate from green tea and lipase. *J Agric Food Chem*. 2013;61(37):8829–8835. doi: 10.1021/jf401779z
31. Lo Piparo E, Scheib H, Frei N, et al. Flavonoids for controlling starch digestion: structural requirements for inhibiting human α -amylase. *J Med Chem*. 2008;51(12):3555–3561. doi: 10.1021/jm800115x
32. Raghavendra MP, Kumar PR, Prakash V. Mechanism of inhibition of rice bran lipase by polyphenols: a case study with chlorogenic acid and caffeic acid. *J Food Sci*. 2007;72(8):E412–E419. doi: 10.1111/j.1750-3841.2007.00488.x
33. Naz S, Siddiqi R, Dew TP, Williamson G. Epigallocatechin-3-gallate inhibits lactase but is alleviated by salivary proline-rich proteins. *J Agric Food Chem*. 2011;59(6):2734–2738. doi: 10.1021/jf103072z
34. Castro-Acosta ML, Smith L, Miller RJ, et al. Drinks containing anthocyanin-rich blackcurrant extract decrease postprandial

- al blood glucose, insulin and incretin concentrations. *J Nutr Biochem*. 2016;38:154-161. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.09.002
35. Guasch L, Sala E, Ojeda MJ, et al. Identification of novel human dipeptidyl Peptidase-IV inhibitors of natural origin (Part II): in silico prediction in antidiabetic extracts. *Plos One*. 2012;7(9):E44972. doi: 10.1371/journal.pone.0044972
 36. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-165. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
 37. Guasch L, Ojeda MJ, Gonzalez-Abuin N, et al. Identification of novel human dipeptidyl peptidase-IV inhibitors of natural origin (Part I): virtual screening and activity assays. *Plos One*. 2012;7(9):E44971. doi: 10.1371/journal.pone.0044971
 38. Fan J, Johnson MH, Lila MA, et al. Berry and citrus phenolic compounds inhibit dipeptidyl peptidase IV: implications in diabetes management. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:479505. doi: 10.1155/2013/479505
 39. Castro-Acosta ML, Stone SG, Mok JE, et al. Apple and blackcurrant polyphenol-rich drinks decrease postprandial glucose, insulin and incretin response to high-carbohydrate meal in healthy men and women. *J Nutr Biochem*. 2017;49:53-62. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.07.013
 40. Brand W, Van der Wel PA, Rein MJ, et al. Metabolism and transport of the citrus flavonoid hesperetin in CACO-2 cell onolayers. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(9):1794-1802. doi: 10.1124/dmd.107.019943
 41. Englund G, Rorsman F, Ronnblom A, et al. Regional levels of drug transporters along the human intestinal tract: co-expression of ABC and SLC transporters and comparison with CACO-2 cells. *Eur J Pharm Sci*. 2006;29(3-4):269-277. doi: 10.1016/j.ejps.2006.04.010
 42. Del Rio D, Borges G, Crozier A. Berry flavonoids and phenolics: bioavailability and evidence of protective effects. *Br J Nutr*. 2010;104 Suppl 3:S67-S90. doi: 10.1017/s0007114510003958
 43. Manach C, Donovan JL. Invited review. *Free Radic Res*. 2004;38(8):771-785. doi: 10.1080/10715760410001727858
 44. Viskupičová J, Ondrejovič M, Šturdík E. Bioavailability and metabolism of flavonoids. *J Food Nutr Res*. 2008;47(4):151-162.
 45. Morris ME, Zhang S. Flavonoid-drug interactions: effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sci*. 2006;78(18):2116-2130. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.003
 46. Scheepens A, Tan K, Paxton JW. Improving the oral bioavailability of beneficial polyphenols through designed synergies. *Genes Nutr*. 2010;5(1):75-87. doi: 10.1007/s12263-009-0148-z
 47. Hong J, Lambert JD, Lee S-H, et al. Involvement of multidrug resistance-associated proteins in regulating cellular levels of (–)-epigallocatechin-3-gallate and its methyl metabolites. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(1):222-227. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.09.007
 48. Stalmach A, Edwards CA, Wightman JD, Crozier A. Colonic catabolism of dietary phenolic and polyphenolic compounds from concord grape juice. *Food Funct*. 2013;4(1):52-62. doi: 10.1039/c2fo30151b
 49. Eid HM, Wright ML, Anil Kumar NV, et al. Significance of microbiota in obesity and metabolic diseases and the modulatory potential by medicinal plant and food ingredients. *Front Pharmacol*. 2017;8:387. doi: 10.3389/fphar.2017.00387
 50. Roowi S, Stalmach A, Mullen W, et al. Green tea flavan-3-ols: colonic degradation and urinary excretion of catabolites by humans. *J Agric Food Chem*. 2010;58(2):1296-1304. doi: 10.1021/jf9032975
 51. Aura A-M. Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochem Rev*. 2008;7(3):407-429. doi: 10.1007/s11101-008-9095-3
 52. Simmering R, Pforte H, Jacobasch G, Blaut M. The growth of the flavonoid-degrading intestinal bacterium, *Eubacterium ramulus*, is stimulated by dietary flavonoids in vivo. *Fems Microbiol Ecol*. 2002;40(3):243-248. doi: 10.1111/j.1574-6941.2002.tb00957.x
 53. Han Y, Haraguchi T, Iwanaga S, et al. Consumption of some polyphenols reduces fecal deoxycholic acid and lithocholic acid, the secondary bile acids of risk factors of colon cancer. *J Agric Food Chem*. 2009;57(18):8587-8590. doi: 10.1021/jf900393k
 54. Ajazuddin, Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*. 2010;81(7):680-689. doi: 10.1016/j.fitote.2010.05.001
 55. Gonzales GB, Smaghe G, Grootaert C, et al. Flavonoid interactions during digestion, absorption, distribution and metabolism: a sequential structure-activity/property relationship-based approach in the study of bioavailability and bioactivity. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):175-190. doi: 10.3109/03602532.2014.1003649

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Петров Никита Александрович [Nikita A. Petrov]; адрес: Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 [address: 2/14 Ustiinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9755-6002>; eLibrary SPIN: 4195-9733; e-mail: petrov-nikita-y@mail.ru
 Мазо Владимир Кимович — д.б.н., проф. [Vladimir K. Mazo, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3237-7967>; eLibrary SPIN: 4142-4720; e-mail: mazo@ion.ru
 Саркисян Варужан Амбарцумович — к.б.н. [Varuzhan A. Sarkisyan, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5911-610X>; eLibrary SPIN: 3597-2337; e-mail: sarkisyan@ion.ru
 Кочеткова Алла Алексеевна — д.тех.н., проф. [Alla A. Kochetkova, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9821-192X>; eLibrary SPIN: 6350-7998; e-mail: kochetkova@ion.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.06.2017. Одобрена к публикации: 07.03.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мазо В.К., Петров Н.А., Саркисян В.А., Кочеткова А.А. Взаимодействие полифенолов пищи с белками: перспективы диетотерапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 252-257. doi: 10.14341/probl8774

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazo VK, Petrov NA, Sarkisyan VA, Kochetkova AA. The interaction between polyphenols and food proteins: prospects for diet therapy of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):252-257. doi: 10.14341/probl8774