

Лекарственные растения как источник перспективных фармацевтических субстанций для коррекции нарушений углеводного обмена

С.В. Оковитый, С.М. Напалкова, М.Н. Пovyдыш,
В.Г. Лужанин, М.Ю. Гончаров, Г.П. Яковлев

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оковитый Сергей Владимирович – заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (911) 913-91-23. E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Напалкова Светлана Михайловна – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор биологических наук. Тел.: +7 (812) 499-39-00. E-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Пovyдыш Мария Николаевна – доцент кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор биологических наук. Тел.: +7 (921) 306-10-72. E-mail: mpovydysh@yandex.ru

Лужанин Владимир Геннадьевич – заведующий кафедрой фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат биологических наук, доцент. Тел.: +7 (911) 139-73-08. E-mail: vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

Гончаров Михаил Юрьевич – доцент кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (921) 319-09-63. E-mail: mgonch@mail.ru

Яковлев Геннадий Павлович – профессор кафедры фармакогнозии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доктор биологических наук. Тел.: +7 (921) 348-08-06. E-mail: yakovlevgp@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) и их очищенных комплексов из растительного сырья с последующим определением их безопасности и специфической активности является одним из перспективных подходов к созданию новых средств для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями углеводного обмена, в частности сахарного диабета. В современных исследованиях особое внимание уделяется выявлению механизмов действия индивидуальных соединений растительного происхождения. Основные механизмы действия: ингибирование ряда ферментов, прямое и опосредованное влияние на поглощение и транспорт глюкозы, увеличение пролиферации β -клеток и секреции инсулина, а также антиоксидантный эффект. Приведены данные о лекарственных растениях и их компонентах, обладающих в эксперименте активностью на разных этапах развития патологии и доказанных механизмах их действия. Показано, что на нарушения углеводного обмена оказывают влияние извлечения из растений различных семейств, содержащих такие группы веществ, как флавоны, халконы, катехины, алкалоиды, сесквитерпеновые лактоны, тритерпеноиды.

Ключевые слова: углеводный обмен, лекарственные растения, биологически активные вещества.

Для цитирования: Оковитый С.В., Напалкова С.М., Пovyдыш М.Н., Лужанин В.Г., Гончаров М.Ю., Яковлев Г.П. Лекарственные растения как источник перспективных фармацевтических субстанций для коррекции нарушений углеводного обмена. Фармация, 2018; 67 (7): 8–13. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-02>

MEDICINAL PLANTS AS A SOURCE OF PROMISING PHARMACEUTICAL SUBSTANCES FOR THE CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLIC DISORDERS

S.V. Okovityi, S.M. Napalkova, M.N. Povydysh, V.G. Luzhanin, M.Yu. Goncharov, G.P. Yakovlev

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Professor Okovityi Sergei Vladimirovich, MD; Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University Tel.: 8-911-913-91-23. E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Napalkova Svetlana Mikhailovna, Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University. Tel.: E-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Povydysh Maria Nikolaevna, PhD; Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University. Tel.: +7-921-306-10-72. E-mail: mpovydysh@yandex.ru

Associate Professor **Luzhanin Vladimir Gennadyevich**, PhD; Head, Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University. Tel.: +7-911-139-73-08. E-mail: vladimir.luzhanin@pharminnotech.com

Goncharov Mikhail Yuryevich, PhD; Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University. Tel.: +7-921-319-09-63. E-mail: mgonch@mail.ru

Professor **Yakovlev Gennady Pavlovich**, PhD; Professor, Department of Pharmacognosy, Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University. Tel.: +7-921-348-08-06. E-mail: yakovlevgp@yandex.ru

SUMMARY

Isolation of individual biologically active substances and their purified complexes from plant raw materials followed by determination of their safety and specific activity is one of the promising approaches to designing new tools to prevent and treat diseases associated with carbohydrate metabolic disorders, diabetes in particular. Current studies pay special attention to identification of the mechanisms of action of individual compounds of plant origin. The main mechanisms of action are inhibition of a number of enzymes; direct and indirect effects on glucose uptake and transport; increased β -cell proliferation and insulin secretion; and antioxidant action. There are data on medicinal plants and their components having experimental activity at different stages of pathology development and on the proven mechanisms of their action. Extracts from the plants belonging to different families, which contain groups of substances, such as flavans, chalcones, catechins, alkaloids, sesquiterpene lactones, and triterpenoids, are shown to affect carbohydrate metabolic disturbances.

Key words: carbohydrate metabolism, medicinal plants, biologically active substances.

For citation: Okovityi S.V., Napalkova S.M., Povydysh M.N., Luzhanin V.G., Goncharov M.Yu., Yakovlev G.P.. Medicinal plants as a source of promising pharmaceutical substances for the correction of carbohydrate metabolic disorders. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2018; 67 (7): 8–13. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-02>

Актуальность разработки эффективных препаратов, корригирующих углеводный обмен, определяется неуклонно растущим числом пациентов, страдающих метаболическими заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и в настоящее время составляет 422 млн человек. Более 80% смертей от диабета происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. К 2030 г. диабет станет 7-й причиной смерти во всем мире [1]. В Российской Федерации в 2016 г. на диспансерном учете состояли 4,35 млн больных с СД (3% населения), среди них 92% (4 млн) – больных СД типа 2, 6% (255 тыс.) – СД типа 1 и 2% (75 тыс.) – с другими типами СД. Средний рост заболеваемости составляет 5,6% в год. Однако, если учесть, что диагностируется лишь 50% случаев СД типа 2, реальная численность пациентов с СД в РФ составит не менее 8–9 млн человек (около 6% населения) [2,3]. Учитывая устойчивые темпы роста заболеваемости, коморбидный характер патологии, высокие риски возникновения серьезных осложнений и угрожающих жизни состояний, все более актуальным становится поиск новых эффективных и безопасных средств фармакотерапии СД.

Одним из перспективных подходов к созданию новых средств для профилактики и лечения

заболеваний, связанных с нарушениями углеводного обмена, является выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) и их очищенных комплексов из растительного сырья с последующим определением их безопасности и специфической активности. Данный подход подкреплен многообразием активных соединений, входящих в состав лекарственного растительного сырья (ЛРС) и возможностями компьютерного скрининга. Безусловный успех глифлозинов (блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, SGLT2), родоначальник класса которых – дигидрохалкон флоризин, доказывает перспективность изучения лекарственного растительного сырья (ЛРС) в качестве важного источника новых фармакологических агентов [4, 5]. В современных исследованиях особое внимание уделяется выявлению механизма действия растительных компонентов. Современная научная литература уже располагает сведениями не только о лекарственных растениях, извлечения из которых влияют на нарушения углеводного метаболизма, но и об индивидуальных компонентах, ответственных за различные этапы развития патологии и доказанных механизмах их действия.

В многочисленных экспериментальных работах по изучению эффективности лекарственных растений (ЛР) при нарушениях углеводного обме-

на, рассматриваются следующие основные механизмы:

- ингибирование α -глюкозидазы (АГЗ) и α -амилазы в ЖКТ;
- влияние на поглощение глюкозы и ее транспортеры;
- увеличение секреции инсулина и пролиферации β -клеток;
- ингибирование протеинтирозинфосфатазы 1В (РТР-1В);
- антиоксидантное действие.

Приводим данные о ЛР и их компонентах, обладающих в эксперименте активностью в отношении углеводного обмена за счет воздействия на вышеперечисленные мишени.

Ингибирование α -глюкозидазы (АГЗ) и α -амилазы в ЖКТ. Это направление давно используется для контроля гликемии при лечении СД. В настоящее время продолжается поиск растительных источников, обладающих эффективностью, сходной с акарбозой, классическим ингибитором АГЗ. Большой массив данных по антиглюкозидазной активности фитопрепаратов содержится в работах С.М. Picot и соавт., V.J. Akshatha и соавт., М.Ф. Melzig и соавт., М. Rahimzadeh. и соавт., Y. Li и соавт., P. Governa и соавт. [5–10].

Ингибиторы α -амилазы замедляют высвобождение глюкозы из пищевых углеводов, уменьшают ее всасывание в кишечнике и, следовательно, снижают выраженность постпрандиальной гликемии, снижая гипергликемию [11]. Было изучено ингибирующее действие водно-спиртовых экстрактов из 23 мексиканских ЛР, используемых в качестве антидиабетических средств с антиглюкозидазной активностью. Наибольшую ингибиторную активность продемонстрировала *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (сем. *Theaceae*), превосходя *Ludwigia octovalvis* (Jacq.) P. H. Raven (сем. *Onagraceae*) и *Iostephane heterophylla* (Cav.) Benth. ex Hemsl. (сем. *Asteraceae*) [12]. Авторы подтвердили, что основными компонентами в активных извлечениях являются катехины, флавонолы, флавоны и каффеоловые производные, но возможно, есть и другие компоненты, оказывающие синергичное действие

Такие известные виды, как *Adathoda vasica* Nees (сем. *Acanthaceae*), подавляют всасывание углеводов за счет содержащихся в них вазицина и вазицинола, обладающих анти- α -глюкозидазной активностью [13]. Андрографолид из *Andrographis paniculata* (Burn.f.) Nees (сем. *Acanthaceae*) может быть таким же интересным активным компонентом, показавшим активность *in vitro* с исполь-

зованием свиной α -амилазы и *in vivo* на модели крыс с СД, как и пигногенол из *Pinus pinaster* Aiton., сем. *Pinaceae*. Семена пажитника (*Trigonella foenum-graecum* L., сем. *Fabaceae*) ингибируют кишечные глюкозидазы у диабетных крыс и оказывают положительное влияние на активность гликолитических и глюконеогенных ферментов, участвующих в восстановлении гомеостаза глюкозы [14].

Влияние на поглощение глюкозы и ее транспортеры. В физиологических условиях в миоцитах и адипоцитах инсулин активирует инсулиновый рецептор, к последующей активации фосфатидилинозитол-3-киназы и последующему перемещению переносчика GLUT4 к плазматической мембране и поглощению глюкозы [15]. На этот процесс могут влиять различные фитоагенты. Например, 70% спиртовой экстракт из *Tinospora cordifolia* (Willd.) Miers ex Hook.f.&Thomson (сем. *Menispermaceae*) и его основной компонент – пальматин (625 нМ) индуцировали гиперэкспрессию GLUT4 5- и 4-кратно соответственно [16]. Как показала проверка 8 ЛР, применяемых для лечения СД, на транслокацию GLUT4, 4 спиртовых экстракта (50% спирт) из *Trigonella foenum-graecum*, *Urtica dioica* L. (сем. *Urticaceae*), *Atriplex halimus* Ritterex Moq. (сем. *Chenopodiaceae*) и *Cinnamomum verum* J.Presl. (сем. *Lauraceae*) вызывают значительное увеличение транслокации GLUT4. Следовательно, противодиабетические свойства данных растений опосредованы, по крайней мере, частично, регулированием этого процесса [17].

Извлечения из следующих ЛР, способны повышать экспрессию GLUT4 или увеличивать его транслокацию [13]: *Cecropia obtusifolia* Bertrol., сем. *Cecropiaceae* и хлорогеновая кислота; *Momordica charantia* L., сем. *Cucurbitaceae*; *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers., сем. *Lythraceae* и корозоловая кислота; *Andrographis paniculata* и андрографолид; *Panax ginseng* C.A.Meyer, сем. *Araliaceae* и гинзенозид Rh2.

Некоторые из механизмов действия растительных компонентов могут опосредоваться через PPAR (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами – peroxisome proliferator-activated receptors). PPAR представляют собой группу ядерных рецепторов, имеющих три изоформы – α , β/δ и γ , кодируемых различными генами (PPARG и др.). У человека PPAR- α экспрессируется в некоторых метаболически активных тканях, включая печень, почки, сердце, скелетные мышцы и бурый жир. Так-

же они представлены в моноцитах, эндотелии и гладких мышцах сосудов. PPAR- α играет важную роль в регуляции проникновения в клетки, активации и окислении жирных кислот. Увеличение экспрессии PPAR- α может уменьшать воздействие определенных факторов риска и оказывать положительное влияние на жировой и углеводный обмен. В качестве синтетических агонистов этих рецепторов рассматриваются фибраты и глитазары.

PPAR- γ играет важную роль в контроле энергетического гомеостаза клеток. Индуцируясь во время дифференцировки преадипоцитов в адипоциты, он играет критически важную роль в липидном обмене, а также принимает значительное участие в регуляции воспаления, иммунитета и углеводного гомеостаза. В частности, PPAR- γ контролирует экспрессию некоторых факторов, выделяемых из жировой ткани и оказывающих положительное влияние на чувствительность к инсулину – адипонектина и лептина, или отрицательное, например, резистина и ФНО- α . Кроме того, в дифференцированных адипоцитах PPAR- γ могут непосредственно модулировать экспрессию генов, участвующих в гомеостазе глюкозы. Так, например, он способствует up-регуляции GLUT4 и онсина (CAP, c-Cbl-associated protein) [18].

Установлено, что влияние на PPAR-рецепторы может быть механизмом сахароснижающего действия таких растений, как гранат (*Punica granatum* L., сем. *Lythraceae*), содержащих в качестве активных компонентов олеаноловую, урсоловую и галловую кислоты [19]. Выявлено 45 ЛР и 20 соединений (например, хонокиол, аморфрутин 1, аморфрутин В, аморфастибол), способных активировать PPAR- γ , которые могут быть потенциальными терапевтическими агентами для борьбы с метаболическим синдромом и СД 2-го типа [18]. Например, хонокиол связывается с очищенным человеческим PPAR- γ , активируя PPAR- γ -зависимую генную экспрессию как частичный агонист и индуцирует проникновение глюкозы, но не адипогенез в 3T3-L1 клетках. В экспериментах *in vivo* хонокиол снижал уровень глюкозы в крови ККА у мышей с диабетом при одновременном подавлении увеличения веса [19].

Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с диабетом имеют более низкий уровень циркулирующего адипонектина, белка, секретирующегося исключительно адипоцитами, по сравнению со здоровыми людьми.

Его низкий уровень может быть отличным предиктором развития СД 2-го типа. Некоторые соединения, полученные из ЛР, например *Ipomoea batatas* (L.) Lam. (сем. *Convolvulaceae*), *Aronia melanocarpa* (Michx.) M.Roem. (сем. *Rosaceae*) и *Salacia reticulata* Wight. (сем. *Celastraceae*), и из грибов – *Agaricus blazei* Murill. (сем. *Agaricaceae*), увеличивают высвобождение адипонектина [13].

PPAR- γ также контролирует экспрессию резистина в жировой ткани, отрицательно влияющего на чувствительность к инсулину. Разные растительные извлечения могут изменять экспрессию этого гормона. Исследования с *Rehmannia glutinosa* Steud. (сем. *Scrophulariaceae*), *Lysimachia foenum-graecum* Hance. (сем. *Primulaceae*) и *Garcinia cambogia* Roxb. (сем. *Clusiaceae*) показали значительное снижение толерантности к глюкозе и плазменного уровня резистина у мышей с СД [20–22]. Однако одновременно отмечалось увеличение накопления коллагена в печени, перекисного окисления липидов и экспрессии цитокинов. Эти изменения могут быть обусловлены развитием воспаления в печени и являться потенциальным источником неблагоприятных эффектов. Отдельные соединения, выделенные из растений, в частности тригонеллин и олеаноловая кислота, также ослабляют экспрессию резистина через подавление экспрессии гена адипонектина [23,24].

Еще одна точка приложения растительных компонентов – ингибирование SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), поскольку ингибирование этой системы при лечении СД синтетическими препаратами оказалось достаточно эффективно [25]. Например, это подтверждают данные об эффективности *Malus domestica* Borkh. (сем. *Rosaceae*) и флоризин-обогащенных продуктов [26]. Флоризин является конкурентным ингибитором SGLT1 (участвует в реабсорбции глюкозы в тонкой кишке) и SGLT2 (участвует в реабсорбции глюкозы в тонкой кишке и нефронах), уменьшающим почечный транспорт глюкозы и снижающим уровень гликемии. Растительные извлечения могут дополнить арсенал синтетических блокаторов SGLT2 – глифлозинов [27].

Увеличение секреции инсулина и пролиферации β -клеток. Инкретины – гормоны, выделяемые в кровь кишечником в ответ на поступление пищи, преимущественно углеводов и жиров [28]. Они являются членами глюкагонового надсемейства и стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой глюкозозависимым

способом. Существует 2 гастроинтестинальных гормона с эффектом инкретина – глюкозозависимый инсулотропный полипептид (GIP), который секретируется L-клетками дистального отдела подвздошной кишки и толстой кишки, и GLP-1, который секретируется K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. Как GLP-1, так и GIP очень быстро инактивируется с помощью фермента DPP-4 (дипептидилпептидаза-4) [29]. Таким образом, возможно либо ингибирование DPP-4, позволяющее продлить период полусуществования GLP-1 или использование аналогов GLP-1, резистентных к действию DPP-4. Различные фруктаны инулинового типа, например полученные из *Cichorium intybus* L. (сем. Asteraceae) и *Agave tequilana* F.A.C.Weber (сем. Agavaceae), повышают кишечную продукцию GLP-1, в то время как *Pterocarpus marsupium* Roxb. (сем. Leguminosae), *Eugenia jambolana* Lam. (сем. Myrtaceae), *Agonia cretica* L. (сем. Zygophyllaceae) и *Hedera nepalensis* K.Koch. (сем. Araliaceae) ингибируют DPP-4 [13].

Гармин является основным алкалоидом *Peganum harmala* L. (сем. Zygophyllaceae) и обладает свойствами конкурентного ингибитора DYRK1A (dual-specificitytyrosine-(Y)-phosphorylation-regulatedkinase1A), что, вероятно, позволяет ему выступать в роли активатора пролиферации и дифференцировки β -клеток поджелудочной железы. Однако гармин может также ингибировать другие ферменты семейства DYRK – моноаминоксидазу (MAO) и cdc-подобные киназы (CLK). В процессе изучения аналогов гармина получены соединения, обладающие достаточной селективностью в отношении DYRK1A, но не ингибирующие MAO и представляющие интерес в качестве противодиабетических агентов [30].

Ингибирование протеинтирозинфосфатазы 1В (PTP-1B). PTP-1B является отрицательным регулятором инсулин-сигнального пути, что делает этот фермент перспективной терапевтической мишенью для лечения СД 2-го типа [31]. При изучении этилацетатного экстракта кожуры плода *Camellia japonica* Wall. (сем. Theaceae) и 10 тритерпеноидов, выделенных из этого растения, в качестве ингибиторов PTP-1B была установлена взаимосвязь химической структуры и активности [32]. Высушенные на воздухе зеленые листья ореха грецкого (*Juglans regia* L., сем. Juglandaceae) используются для лечения симптомов диабета в народной медицине. Метанольный экстракт листьев растения усиливает усвоение глюкозы в миоцитах за счет ингибирования PTP-1B без влияния на PPAR- γ .

В качестве основных действующих веществ экстракта были определены хлорогеновая кислота, тригидроксинафтален-гексозид, а также восемь гликозидов флавоноидов – производных кемпферола и кверцетина [33].

Оксидативный стресс и антиоксиданты. Метаболические нарушения при СД в качестве одной из причин имеют гиперпродукцию высокоактивных форм и соединений кислорода вследствие митохондриальной дисфункции в ряде тканей, в том числе в эндокринной части поджелудочной железы [34]. Поэтому ограничение избыточной продукции свободных радикалов представляется одним из перспективных подходов к лечению СД. Однако следует учитывать, что удаление слишком большого количества свободных радикалов, особенно NO, само по себе может приводить к метаболическим нарушениям и создавать дополнительный риск сердечно-сосудистых нарушений [35]. В работе J.S. Oliveira и соавт. подробно рассматриваются ЛР, обладающие антиоксидантной активностью при диабете [36].

Заключение

Таким образом, знание патогенетических механизмов развития нарушений углеводного обмена может быть использовано при разработке современных стандартизованных растительных препаратов для профилактики и лечения социально значимых заболеваний, в том числе нарушений углеводного обмена. Лекарственные растения – перспективные источники биологически активных веществ. Они способны оказывать многофакторное действие на организм, позволяющее не только лечить основную патологию, но и устранять или осуществлять профилактику возможных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2010; 87(1): 4–14.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова. М.: УП ПРИНТ, 2017; 112. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus (by ed. I.I. Dedov). Moscow: UP PRINT, 2017; 112 (in Russian)].

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет, 2016; 19 (2): 104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstjan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Saharnyj diabet*, 2016; 19 (2): 104–12 (in Russian)].
4. Ehrenkranz J.R., Lewis N.G., Kahn C.R., Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2005; 21, (1): 31–8.
5. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr. Opin. Investig. Drugs.*, 2007; 8 (4): 285–92.
6. Picot C.M., Subratty A.H., Mahomoodally M.F. Inhibitory potential of five traditionally used native antidiabetic medicinal plants on α -amylase, α -glucosidase, glucose entrapment, and amylolysis kinetics in vitro. *Adv. Pharmacol. Sci.*, 2014; 739–834.
7. Melzig M.F., Funke I. Pflanzliche Alpha-Amylasehemmer – eine Möglichkeit zur Phytotherapie bei Diabetes Mellitus Typ II? *Wien Med. Wochenschr.*, 2007; 157: 320–24.
8. Rahimzadeh M., Jahanshahi S., Moein S., Moein M.R. Evaluation of alphaamylase inhibition by *Urtica dioica* and *Juglans regia* extracts. *Iran. J. Basic. Med. Sci.*, 2014; 17: 465–9.
9. Li Y., Chen Y., Xiao C., Chen D., Xiao Y., Mei Z. Rapid screening and identification of α -amylase inhibitors from *Garcinia xanthochymus* using enzyme-immobilized magnetic nanoparticles coupled with HPLC and MS. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, 2014; 960: 166–73.
10. Governa P., Baini G., Borgonetti V. et al. Phytotherapy in the management of diabetes: a review. *Molecules.*, 2018; 23 (1): pii: E105.
11. Akshatha V.J., Nalini M.S., DaSouza C., Prakash H.S. Streptomycete endophytes from anti-diabetic medicinal plants of the Western Ghats inhibit α -amylase and promote glucose uptake. *Lett Appl Microbiol.*, 2014; 58: 433–9.
12. Ramírez G., Zavala M., Pérez J., Zamilpa A. In vitro screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
13. El-Abhar H.S., Schaal M.F. Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World. J. Diabetes.*, 2014; 5: 176–97.
14. Bahmani M., Shirzad H., Mirhosseini M. et al. A review on ethnobotanical and therapeutic uses of Fenugreek (*Trigonella foenum-graceum* L.). *J. Evid.-Based. Complement. Altern. Med.*, 2016; 21(1): 53–62.
15. Wilcox G. Review article insulin and insulin resistance. *Clin. Biochem. Rev.*, 2005; 26: 19–39.
16. Sangeetha M.K., Priya C.D., Vasanthi H.R. Anti-diabetic property of *Tinospora cordifolia* and its active compound is mediated through the expression of Glut-4 in L6 myotubes. *Phytomedicine.*, 2013; 20: 246–8.
17. Kadan S., Saad B., Sasson Y., Zaid H. In vitro evaluations of cytotoxicity of eight antidiabetic medicinal plants and their effect on GLUT4 Translocation. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, 2013; 2013: 549345.
18. Wang L., Waltenberger B., Pferschy-Wenzig E.M. et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ): a review. *Biochem. Pharmacol.*, 2014; 92: 73–89.
19. Katz S.R., Newman R.A., Lansky E.P. *Punica granatum*: heuristic treatment for diabetes mellitus. *J. Med. Food.*, 2007; 10: 213–7.
20. Liv X.F., Meng Q.Y., Guo X.M. Effect of *Rehmannia glutinosa* water extraction on insulin resistance and gene expression of resistin in type 2 diabetes mellitus rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2007; 32: 2182–4.
21. Seo J.B., Choe S.S., Jeong H.W. et al. Anti-obesity effects of *Lysimachia foenum-graecum* characterized by decreased adipogenesis and regulated lipid metabolism. *Exp. Mol. Med.*, 2011; 43: 205–15.
22. Kim Y.J., Choi M.S., Park Y.B. et al. *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World. J. Gastroenterol.*, 2013; 19: 4689–701.
23. Ilavenil S., Arasu M.V., Lee J.C. et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells. *Phytomedicine.*, 2014; 21: 758–65.
24. Kim H.S., Sung H.Y., Kim M.S. et al. Oleanolic acid suppresses resistin induction in adipocytes by modulating Tyk-STAT signaling. *Nutr. Res.*, 2013; 33: 144–53.
25. Mauricio D. Inhibidores SGLT-2: de la corteza del manzano y la glucosuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med. Clin. (Barc.)*, 2013; 141 (Suppl. 2): 31–5.
26. Makarova E., Górnaś P., Konrade I. et al. Acute anti-hyperglycaemic effects of an unripe apple preparation containing phlorizin in healthy volunteers: a preliminary study. *J. Sci. Food. Agric.*, 2015; 95: 560–8.
27. Ríos J.L., Francini F., Schinella G.R. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Planta Med.*, 2015; 81 (12-13): 975–94.
28. Yabe D., Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β -cell preservation. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2011; 107: 248–56.
29. Cernea S., Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care*, 2011; 34 (Suppl. 2): 264–71.
30. Wang P., Alvarez-Perez J.C., Felsenfeld D.P. et al. A highthroughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication. *Nat. Med.*, 2015; 21: 383–8.
31. Combs A.P. Recent advances in the discovery of competitive protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for the treatment of diabetes, obesity, and cancer. *J. Med. Chem.*, 2010; 53: 2333–44.
32. Uddin M.N., Sharma G., Yang J.L. et al. Oleanane triterpenes as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from *Camellia japonica*. *Phytochemistry*, 2014; 103: 99–106.
33. Pitschmann A., Zehl M., Atanasov A.G., Dirsch V.M., Heiss E., Glasl S. Walnut leaf extract inhibits PTP1B and enhances glucose-uptake in vitro. *J. Ethnopharmacol.*, 2014; 152: 599–602.
34. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.*, 2010; 107: 1058–70.
35. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr. Rev.*, 2012; 70: 257–65.
36. Oliveira J.S., Silva A.A.N., Silva Junior V.A. Phytotherapy in reducing glycemic index and testicular oxidative stress resulting from induced diabetes: a review. *Braz. J. Biol.*, 2017; 77 (1): 68–78.

Поступила 11 июля 2018 г.