

УДК 615.322,542.943

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.71.31.001>

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СБОРА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

**М.А. Джавахян**, доктор фарм. наук, доцент, главный научный сотрудник экспериментально – технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, ORCID 0000-0003-2673-6203.

**Н.Р. Павец**, аспирант ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, ORCID 0000-0003-4953-8859.

**О.К. Павельева**, мл. научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, ORCID 0000-0002-2397-8920.

В статье освещены вопросы, связанные с состоянием заболеваемости населения сахарным диабетом. Представлена концептуальная модель поддержания гомеостаза глюкозы в процессе приема пищи и после него, предложенная Мухамеджановым Э.К. Дана характеристика растений и механизм действия биологически активных веществ (БАВ), способствующих комплексному воздействию на патологический процесс при лечении сахарного диабета 2-го типа. Среди них: корни и корневища девясила, сем. астровые (*Inula helenium* L., сем. Asteraceae), богатые инулином, который может быть использован в качестве пребиотика для модуляции микробиоты кишечника, что потенциально влияет на гомеостаз глюкозы и липидный профиль; листья брусники обыкновенной, сем. вересковые (*Vaccinium vitis-idaea* L., сем. Ericaceae), содержащие в себе дубильные вещества и арбутин, который в индивидуальном виде является в настоящее время перспективным веществом для борьбы с диабетической нефропатией; плоды шиповника собачьего, сем. розовые (*Rosa canina* L., сем. Rosaceae), обладающие большим набором биологически активных веществ (исследования показали, что плоды

шиповника противодействуют ожирению и диабету); трава пустырника сердечного, сем. яснотковые (*Leonurus cardiaca* L., сем. Lamiales), которая богата флавоноидами – рутином, апигенином и др. Рутин снижает всасывание углеводов из тонкого кишечника, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками, защищает островок Лангерганса от дегенерации, увеличивает поглощение глюкозы тканями и подавляет глюконеогенез в печени.

Показана целесообразность использования растительной композиции из корней и корневищ девясила высокого, листьев брусники, плодов шиповника и травы пустырника, которые являются источниками инулина и инулицина, арбутина, витамина С и органических кислот, рутина и апигенина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, механизм действия, растительное сырье, сбор гипогликемический

Хроническое заболевание, при котором поджелудочная железа вырабатывает недостаточно инсулина или сам организм не в состоянии его использовать, называют диабетом.

В первом случае это сахарный диабет 1-го типа (СД1) и в качестве лечения проводится регулярный ввод инсулина в организм пациента. Во втором случае – 2-го типа (СД2).

Диабетом 2-го типа страдает значительно больше людей, чем первого. Его часто называют «болезнью цивилизации», потому что заболеваемость им с каждым годом растет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество заболевших возросло с 108 миллионов в 1980 г. до 422 миллионов в 2014-м, а преждевременная смертность в период с 2000-го по 2016 г. возросла на 5%.

Впервые термин «нечувствительность к инсулину» был введен в 1939 году Химсвортом и Керром для определения отсутствия ответа организма на введение инсулина у больных сахарным диабетом. Диабет 2-го типа характеризуется нарушением толерантности к глюкозе, которое вызвано нечувствительностью клеток и тканей организма к инсулину [2]. Инсулинорезистентность может приводить к целому ряду патологических процессов, все вместе это известно как «синдром инсулинорезистентности». В него входят следующие нарушения: ожирение, повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертония, нарушение гликемии натощак, увеличение уровня тромбических и антифибринолитических факторов, нарушение толерантности к глюкозе. Все это в конечном итоге может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям [3].

Один из наиболее популярных путей борьбы с СД2 заключается в снижении гликемии. Гомеостаз глюкозы может поддерживаться за счет авторегуляции ферментов, отвечающих за расщепление глюкозы, но такая регуляция имеет ограниченные возможности. В случае когда ферменты не справляются с поставленной задачей, включаются комплексные механизмы поддержания гомеостаза глюкозы. Концептуальная модель поддержания гомеостаза глюкозы в процессе приема пищи и после него предложена ученым Мухамеджановым Э.К. (рис. 1) [4].

Глюкоза является источником энергии для мозга и клеток крови. Белки выступают в качестве координатора углеводного и жирового обменов при использовании экзогенных и эндогенных пищевых потоков. Избыточные экзогенные пищевые потоки переходят в жиры. Катаболизм глюкозы расходует энергию АТФ на синтез белка. То есть при снижении углеводов в рационе понижается количество энергии, которое выделяется на синтез белка. Если же пища, наоборот, относительно бедна белком и излишне богата углеводами, то снижается синтез белка из-за недостаточного субстратного обеспечения, вследствие чего меньше АТФ выделяется на биосинтез белка и образование АТФ в системе в принципе снижается.

Торможение усвоения глюкозы ведет к накоплению ее в крови, что, в свою очередь, вынуждает поджелудочную железу секретировать больше инсулина, вследствие чего ускоряется сброс углеродного скелета глюкозы в жиры – развивается гиперлипидемия.

В Российской Федерации тактику ведения пациента с сахарным диабетом определили в Консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии [5]. В идеальном случае программа лечения долж-

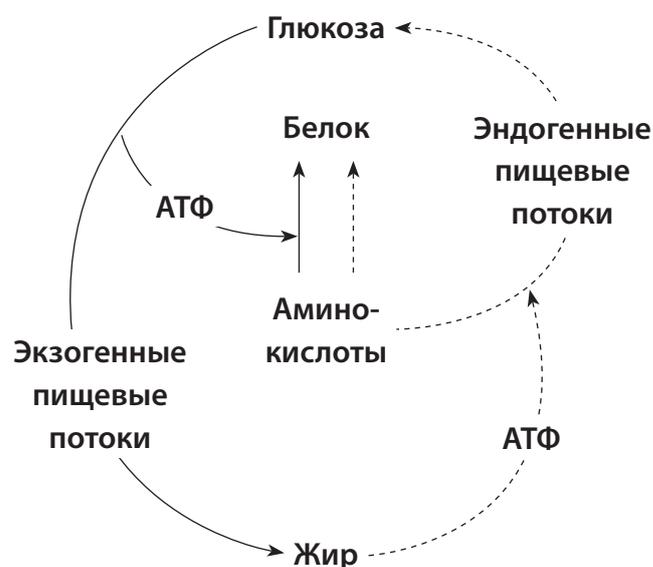


РИС. 1. Модель гомеостаза глюкозы

на включать в себя воздействие в нескольких направлениях, оказывать гипогликемическое, гиполипидемическое действия, предотвращать прогрессирование сосудистых осложнений и т. д. Дело в том, что препараты, оказывающие только сахароснижающее действие, не способны предотвратить развитие осложнений и нормализовать обмен веществ у больных сахарным диабетом. Исходя из этого, можно сделать вывод о необходимости вывода на рынок безопасных и эффективных комплексных препаратов для лечения заболеваний СД 2-го типа.

Среди многочисленных активных субстанций, влияющих на снижение толерантности к глюкозе, необходимо отметить субстанции растительного происхождения, обладающие широким спектром действия и комплексным действием на организм. Помимо этого, они имеют ряд очевидных преимуществ перед синтетическими молекулами: обладают малой токсичностью, что позволяет применять их длительное время без выраженных побочных эффектов, оказывают мягкое действие, сочетаются с лекарственными веществами, усиливая их терапевтический эффект [6].

Модель гомеостаза глюкозы, представленная на рис. 1. демонстрирует влияние экзогенных и эндогенных факторов, некоторыми из которых возможно управлять, включая в фармакотерапию группы веществ, способствующих нормализации процессов усвоения глюкозы и транспорта в клетки, выведения ее из организма и снижения синтеза инсулина из проинсулина.

Так, например, Калмыковым С.А. при разработке сбора для лечения сахарного диабета предложен алгоритм выбора лекарственного растительного сырья для сбора, включающий [6]:

- вещества, способствующие активации гексокиназы, которая необходима для фосфорилирования глюкозы, или вещества, способствующие превращению глюкозы в маннозу и фруктозу, для усвоения которых

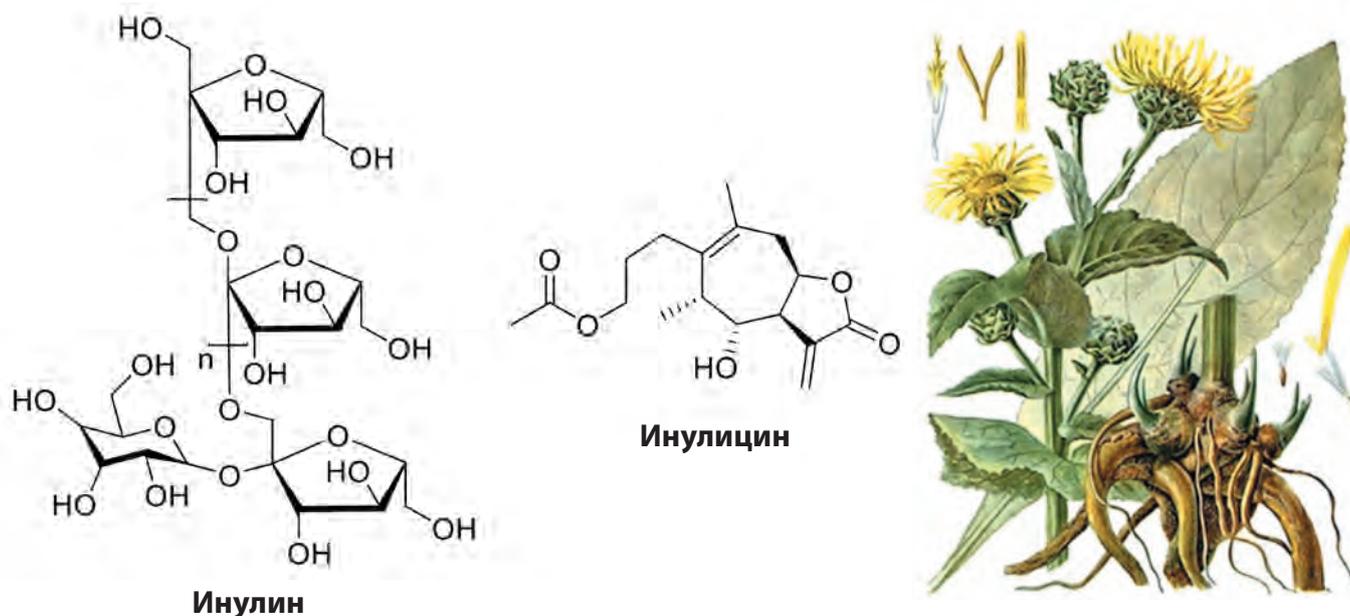
не требуется инсулин (например, вещества группы гуанидоизоамиленна);

- вещества, содержащие хром, обеспечивающий транспорт глюкозы в клетки. Он оказывает гиполипидемическое действие, препятствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний;
- вещества, обладающие антиоксидантной активностью. Они защищают  $\beta$ -клетки посредством нейтрализации активных форм кислорода, которые вызывают нарушение в структуре их ДНК, что в итоге приводит к снижению синтеза проинсулина;
- вещества, обладающие мочегонным действием, за счет которого обеспечивается вывод из организма излишков глюкозы, и вещества, улучшающие работу звеньев иммунной системы.

Перспективными объектами, обладающими вышеперечисленными свойствами, а также имеющими обширную отечественную сырьевую базу, являются следующие растения: пустырник сердечный, сем. яснотковые (*Leonurus cardiaca* L., сем. Lamiaceae), брусника обыкновенная, сем. вересковые (*Vaccinium vitis-idaea* L., сем. Ericaceae), девясил высокий, сем. астровые (*Inulae helenium* L., сем. Asteraceae), шиповник собачий, сем. розовые (*Rosae canina* L., сем. Rosaceae).

Корни и корневища девясила высокого богаты инулином (до 44%), инулицином (рис. 2), а также полисахаридами, например псевдоинулином, кроме того, в экстрактах обнаружены сапонины, смолы, камеди [7].

Инулин является ферментируемым неперевариваемым углеводом, и его влияние на липидный профиль и уровень глюкозы давно изучается [8]. Инулин имеет длинную цепь из полимерных остатков ( $n=10-60$ ), что позволяет ему оставаться в организме человека и оказывать на него положительное влияние более длительное время, пока он не дойдет до толстой кишки [9]. В последние годы появляется все больше доказательств



**РИС. 2.** Структурные формулы инулина и инулицина и строение девясила высокого

того, что микробиота кишечника играет решающую роль в развитии воспалений и метаболических нарушений, таких как ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа [10,11]. Инулин может быть использован в качестве пребиотика для модуляции микробиоты кишечника, что потенциально влияет на гомеостаз глюкозы и липидный профиль за счет баланса гормонов сытости, регуляции липидного синтеза и снижение инсулинорезистентности [12]. В исследованиях ученых Дехгана П. и Бейлота М., направленных на изучение влияния инулина на состояние людей с ожирением или СД2, наблюдалось значительное снижение общего холестерина в плазме в течение 6–8 недель лечения инулином по сравнению с контрольной группой [13,14]. Кроме того, анализ подгрупп по типам фруктозанов инулинового типа показал, что потребление только инулина без дополнительных добавок других полисахаридов улучшило липидный профиль и снизило общий холестерин. Механизм действия инулиноподобных фруктозанов на метаболизм глюкозы и липидов остается неясным. Был предложен ряд механизмов, касающихся влияния инулина на снижение уровня холестерина. Один из них рассматривался в качестве

возможного пути снижения абсорбции холестерина через эпителиальные клетки кишечника [15]. Инулин – это растворимое и вязкое соединение, которое увеличивает толщину неперемешиваемого слоя тонкой кишки, таким образом ингибируя абсорбцию холестерина [16]. Инулин не связывается с желчной кислотой в верхнем пищеварительном тракте, тем не менее он может помочь желчной кислоте взаимодействовать с бактериями или нерастворимыми соединениями, такими как фосфат кальция, за счет снижения рН слепой кишки [17]. В результате повышенной экскреции желчных кислот с калом увеличивается использование холестерина для восстановления желчной кислоты в печени, что, в свою очередь, снижает концентрацию холестерина в ней.

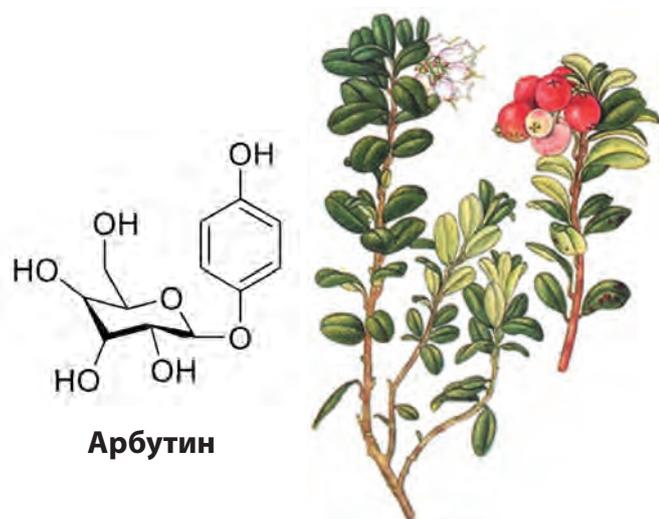
Другой потенциальный механизм действия заключается в том, что изменения в составе микробиоты кишечника после поступления короткоцепочечных инулиноподобных фруктозанов приводят к улучшению метаболизма глюкозы и липидов и снижают уровень липополисахаридов в плазме, как показано на примере мышей [18]. В толстой кишке инулин расщепляется микробиотой кишечника на короткие остатки жирных кислот, такие как ацетат, пропионат

и бутират [19]. Как правило, пропионат и бутират метаболизируются в толстой кишке и печени, что в основном влияет на местные функции кишечника и печени. Они также вызывают глюконеогенез и симпатическую активность в кишечнике, что улучшает гомеостаз глюкозы. Кроме того, циркулирующий ацетат может поглощаться мозгом и впоследствии регулировать чувство насыщения посредством центрального гомеостатического механизма [20,21]. А бутират подавляет синтез холестерина в печени за счет подавления в ней липогенных генов и обеспечивает энергией эпителиальные клетки толстой кишки человека [22,23].

Корни и корневища девясила могут служить источником инулина как в составе сбора, так и в результате экстракции.

Листья брусники обыкновенной содержат дубильные вещества и арбутин (рис. 3) – гликозид фенольного типа [24].

Арбутин в индивидуальном виде является в настоящее время перспективным веществом для борьбы с диабетической нефропатией. Диабетическая нефропатия – осложнение у больных сахарным диабетом, которое в 80% случаев приводит к почечной недостаточности [25,26]. В последнее время в терапии диабетической нефропатии делается упор на контроль сахара в крови, регулирование



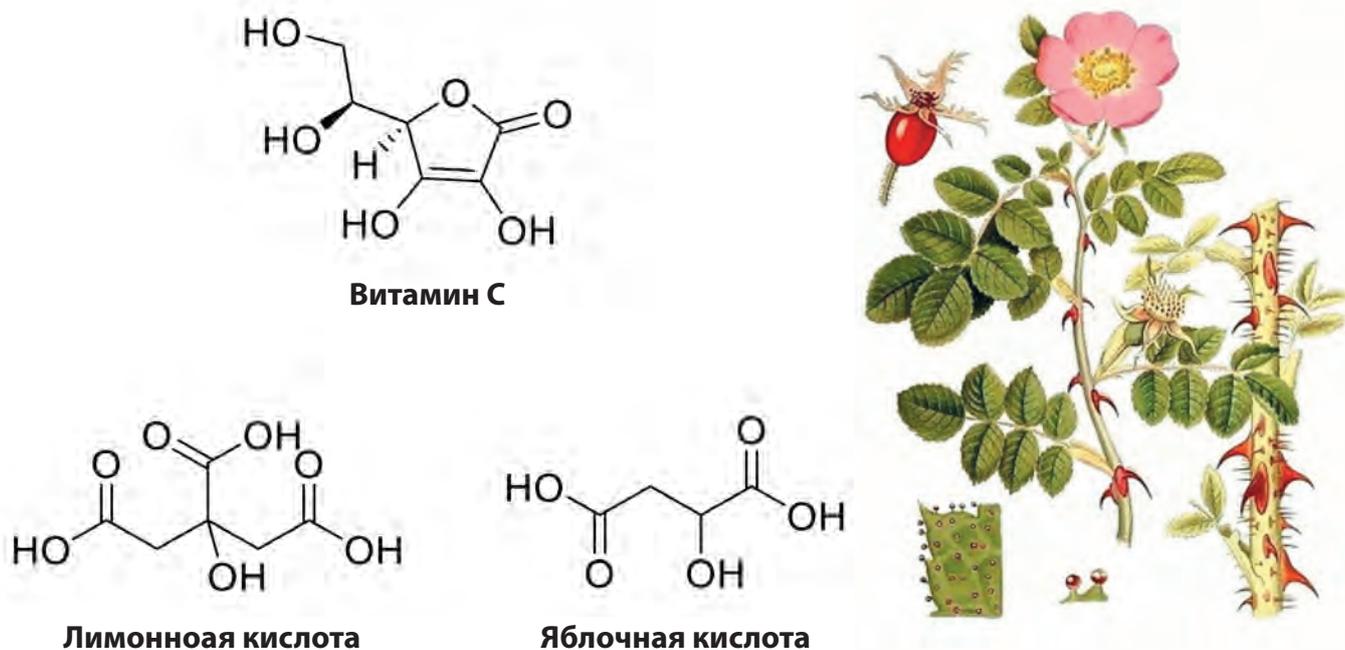
**РИС. 3.** Структурная формула арбутина и строение брусники обыкновенной

липидов крови, соблюдение диеты [27]. Соблюдение рекомендаций врача позволяет замедлить развитие болезни, но в долгосрочной перспективе она все равно приводит к неприятным последствиям. Одним из таких последствий является трубчатый некроз – смерть трубчатых эпителиальных клеток, образующих почечные канальцы. Повреждение канальцев протекает особенно активно в среде с высоким содержанием глюкозы [28]. Было показано, что арбутин ингибирует индуцированный повышенным содержанием глюкозы апоптоз трубчатых эпителиальных клеток.

Помимо этого, Юрица К. с коллегами исследовали роль арбутина в лимфоцитах периферической крови человека и обнаружили, что арбутин может ингибировать пролиферацию лимфоцитов [29]. В исследованиях Zhang В. подтверждено бактерицидное [30], противовоспалительное [31] и антигликационное действие арбутина *in vitro*.

В работе Фарзанеги с соавторами приведены данные по изучению влияния арбутина на защиту сердечной ткани у экспериментальных животных с индуцированным диабетом окислительным стрессом [32]. Антиоксидантная активность арбутина может снизить риск возникновения СД2 за счет улучшения защиты от окислительного стресса [33,34].

Плоды шиповника собачьего обладают большим набором биологически активных веществ. Он известен самым большим содержанием витамина С по сравнению с другими растениями и является источником органических кислот. Помимо этого, в его составе можно найти каротиноиды, витамины Р, В1, К, Е, полифенольные вещества, флавоноиды, катехины, антоцианы, дубильные вещества и хлорофиллы. Процентное содержание тех или иных веществ зависит от почвы, сезона и даже от высоты произрастания кустарника над уровнем моря. Плоды шиповника содержат витамин С, лимонную кислоту, яблочную кислоту (рис. 4) [35,36].

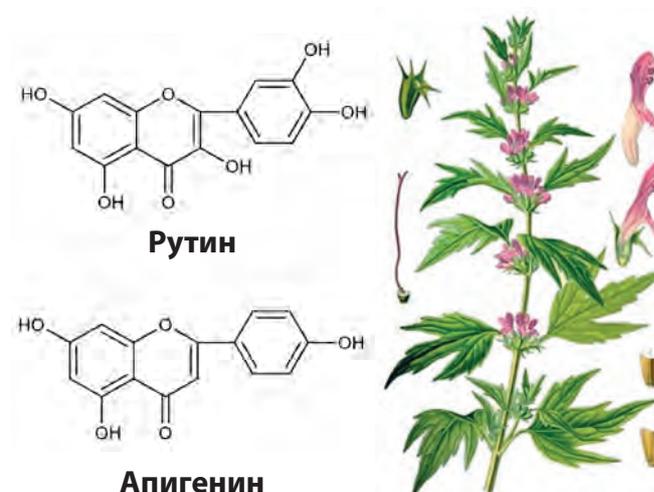


**РИС. 4.** Структурные формулы витамина С, лимонной кислоты, яблочной кислоты и строение шиповника

В течение последнего десятилетия противовоспалительные свойства шиповника были документально подтверждены в нескольких исследованиях, и его успешно использовали для облегчения симптомов у пациентов, страдающих остеоартритом, ревматоидным артритом и болями в пояснице [37–41]. Два независимых исследования, проведенные на двух разных линиях мышей, показали, что плоды шиповника противодействуют ожирению и диабету. В одном из них [42] мышам вводили ацетоновый экстракт плодов и семян шиповника, что способствовало предотвращению набора массы у мышей, не соблюдающих диету. В другом использовали линию мышей, имитирующих ожирение и инсулинорезистентность человека. В ходе исследования им вводили порошок из плодов шиповника, что позволило остановить набор массы и снизить инсулинорезистентность [43]. Механизм снижения уровня холестерина в плазме установить не удалось, наблюдалось снижение уровня холестерина и в плазме, и в печени, хотя зафиксировано, что влияния на биосинтез холестерина нет. Впоследствии эта же группа ученых провела исследование на людях с це-

люю изучить метаболические эффекты приема шиповника [44]. В результате ежедневного употребления плодов шиповника наблюдалось значительное снижение уровня холестерина, но в отличие от крыс не наблюдалось влияния на массу тела, толерантность к глюкозе и маркеры воспаления.

Трава пустырника сердечного богата флавоноидами: рутином, апигенином (рис. 5) и другими [45].



**РИС. 5.** Структурные формулы рутина, апигенина и строение травы пустырника

Данные указывают на то, что переносчики глюкозы играют ключевую роль в абсорбции сахара, что делает их привлекательными мишенями для открытия противодиабетических средств [46,47]. Глюкоза является гидрофильным соединением и не может проходить через липидный барьер путем пассивной диффузии, поэтому для ее транспорта в цитозоль требуются специфические белки-носители. Тонкий кишечник и почки экспрессируют несколько изоформ переносчиков глюкозы, таких как GLUT1, GLUT2, GLUT5 и Na<sup>+</sup>-зависимый переносчик глюкозы 1 (SGLT1). Следовательно, новые стратегии профилактики и лечения сахарного диабета и ожирения могут быть достигнуты за счет снижения всасывания глюкозы путем ингибирования этих переносчиков глюкозы в кишечнике или за счет стимулирования почечной гликозурии.

Было проведено исследование, посвященное изучению влияния флавоноидов на транспорт глюкозы посредством SGLT1 человека [48]. Различные подклассы флавоноидов (флавоны, изофлавоны, флавонолы, флаваноны) были исследованы путем измерения транспорта глюкозы в ооцитах, экспрессирующих SGLT1 человека. В результате апигенин показал хорошую активность.

Диабетическая кардиомиопатия – самостоятельная ишемическая болезнь сердца, развивающаяся у диабетиков, характеризуется изменениями структуры и функции миокарда. Было показано [49], что рутин защищает и улучшает дисфункцию миокарда, предотвращая окислительный стресс, апоптоз и воспаление в сердцах диабетических крыс. Рутин может защитить печень при диабете, облегчая воспаление, стеатоз, фиброз, он способствует передаче сигнала по сигнальному пути инсулина в печени и пролиферации гепатоцитов [50].

Рутин снижает всасывание углеводов из тонкого кишечника, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками, защищает островки Лангерганса от дегенерации, увеличивает

поглощение глюкозы тканями и подавляет глюконеогенез в печени [51].

Рутин снижает всасывание глюкозы из тонкого кишечника за счет ингибирования  $\alpha$ -глюкозидазы и  $\alpha$ -амилазы, участвующих в переваривании углеводов. Подавление всасывания глюкозы в кишечнике предотвращает резкое повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи. Снижение уровня глюкозы в крови также может быть достигнуто за счет стимуляции секреции инсулина бета-клетками и увеличения поглощения глюкозы тканями. В изолированных островках поджелудочной железы крыс рутин значительно увеличивает секрецию инсулина. В бета-клетках крыс рутин увеличивал индуцированную глюкозой секрецию инсулина и сохранял чувствительность к глюкозе в условиях высокого уровня глюкозы. Рутин также показал роль миметика инсулина в камбаловидной мышце крыс и мышцах диафрагмы. Он стимулировал транспорт глюкозы в мышцы за счет активации синтеза и транслокации переносчика GLUT-4. Рутин также увеличивает экспрессию PPAR $\gamma$ , что улучшает инсулинорезистентность и поглощение глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани.

Гистопатологические исследования *in vitro* на крысах с диабетом показали, что рутин улучшает гистоархитектуру островков Лангерганса. Обработка крыс с СТЗ-индуцированным диабетом 50 мг/кг и 100 мг/кг рутина предотвращала уменьшение поджелудочной железы в размере и сокращение количества островков. Также было показано, что рутин подавляет глюколипотоксичность в бета-клетках поджелудочной железы крыс посредством активации субстрата-2 рецептора инсулина и передачи сигналов AMP-активируемой протеинкиназы.

## ВЫВОДЫ

В результате анализа данных литературы показана целесообразность комплексного

использования пустырника сердечного, сем. яснотковые (*Leonurus cardiaca* L., сем. Lamiaceae), брусники обыкновенной, сем. вересковые (*Vaccinium Vitis-idaea* L., сем. Ericaceae), девясила высокого, сем. астровые (*Inula helenium* L., сем. Asteraceae), шиповника собачьего, сем. розовые (*Rosa canina* L., сем. Rosaceae) – как богатых источников биологически активных веществ, которые являются активными участниками биохимических процессов, направленных на противодействие механизму патологического процесса при заболевании сахарным диабетом 2-го типа.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Feudtner C. *Diabetes: the sweet irony of modern technology* // *Bulletin of the World Health Organization*. 2011; 89(2): 90–91. DOI: 10.2471/BLT.11.040211.
2. Himsworth H.P., Kerr R.B. *Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus* // *Clinical Science*. 1939; 4: 119–152.
3. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R. A., Heine R.J., Henry R.R., Pratley R., et al. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care* // *Diabetes care*. 2007; 30(3): 753–759. DOI: 10.2337/dc07-9920.
4. Мухамеджанов Э.К. *Сахарный диабет 2-го типа: новые стороны патогенеза заболевания* // *Сахарный диабет*. 2013; 4: 49–51.
5. Аметов А.С. *Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа и его осложнений* // *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58(3): 61–64.
6. Калмыков С., Калмыкова Ю. *Характеристика лекарственных растений, применяемых в фитотерапии сахарного диабета 2-го типа* // *Слобжанский научно-спортивный вестник*. 2016(3): 53–58.
7. Afemei M.G. E., Boz I., Toma C., Zamfirache M.M. *Aspectes regarding the qualitative and quantitative phytochemical analysis of the inula helenium L. species* // *Vegetal Biology*. 2012; 58(1): 29–34.
8. Liu F., Prabhakar M., Ju J., Long H., Zhou H.W. *Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 71(1): 9–20. DOI: 10.1038/ejcn.2016.156.
9. Liu T.-W., Cephas K.D., Holscher H.D., Kerr K.R., Mangian H.F., Tappenden K.A., et al. *Nondigestible Fructans Alter Gastrointestinal Barrier Function, Gene Expression, Histomorphology, and the Microbiota Profiles of Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice* // *The Journal of Nutrition*. 2016; 146(5): 949–956. DOI: 10.3945/jn.115.227504.
10. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C.J., Fagerberg B., et al. *Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control* // *Nature*. 2013; 498(7452): 99–103. DOI: 10.1038/nature12198.
11. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., et al. *Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice*. 2008; 57(6):1470–1481. DOI: 10.2337/db07–1403.
12. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyles L., McCartney A. L., Rastall R., Rowland I., et al. *Prebiotic effects: metabolic and health benefits* // *The British journal of nutrition*. 2010; 104 Suppl. 2: 1–63. DOI: 10.1017/S0007114510003363.
13. Dehghan P., Gargari B.P., Jafar-Abadi M.A., Aliasgharzadeh A. *Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial* // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2014; 65(1): 117–123. DOI: 10.3109/09637486.2013.836738.
14. Beylot M. *Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models* // *British Journal of Nutrition*. 2005; 93(S1): 163–168. DOI: 10.1079/bjn20041339.
15. Ooi L.G., Liong M.T. *Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo*

- and *in vitro* findings. *International journal of molecular sciences*. 2010; 11(6): 2499–2522. DOI: 10.3390/ijms11062499.
16. Dikeman C.L., Murphy M.R., Fahey G.C., Jr. *Dietary Fibers Affect Viscosity of Solutions and Simulated Human Gastric and Small Intestinal Digesta* // *The Journal of Nutrition*. 2006; 136(4): 913–919. DOI: 10.1093/jn/136.4.913.
  17. Levrat M.-A., Rémésy C., Demigné C. *High Propionic Acid Fermentations and Mineral Accumulation in the Cecum of Rats Adapted to Different Levels of Inulin* // *The Journal of Nutrition*. 1991; 121(11): 1730–1737. DOI: 10.1093/jn/121.11.1730.
  18. Delzenne N.M., Daubioul C., Neyrinck A., Lasa M., Taper H.S. *Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects* // *Br.J. Nutr.* 2002; 87 Suppl. 2: 255–259. DOI: 10.1079/BJNBJN/2002545.
  19. Wolever T.M., Brighenti F., Royall D., Jenkins A.L., Jenkins D.J. *Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects* // *Am.J. Gastroenterol.* 1989; 84(9): 1027–1033.
  20. Kimura I., Inoue D., Maeda T., Hara T., Ichimura A., Miyauchi S., et al. *Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)*. 2011; 108(19): 8030–8035. DOI: 10.1073/pnas.1016088108.
  21. Gérard C., Vidal H. *Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control* // *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10(29).
  22. Rossi M., Corradini C., Amaretti A., Nicolini M., Pompei A., Zanoni S., et al. *Fermentation of fructooligosaccharides and inulin by bifidobacteria: a comparative study of pure and fecal cultures* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71(10): 6150–6158. DOI: 10.1128/AEM.71.10.6150-6158.2005.
  23. Trautwein E.A., Rieckhoff Dr., Erbersdobler H.F. *Dietary Inulin Lowers Plasma Cholesterol and Triacylglycerol and Alters Biliary Bile Acid Profile in Hamsters* // *The Journal of Nutrition*. 1998; 128(11): 1937–1943.
  24. Сафронова И.В., Гайдуль К.В., Козлов В.А. *Особенности химического состава брусники обыкновенной и перспективы ее применения в медицине и здоровом питании* // *Инновации и продовольственная безопасность*. 2015; 4: 63–73.
  25. Ma Z.-J., Sun P., Guo G., Zhang R., Chen L.-M. *Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in the Han Ethnicity of China* // *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013: 452537. DOI: 10.1155/2013/452537.
  26. Senthilkumar G. P., Anithalekshmi M. S., Yasir M., Parameswaran S., Packirisamy Rm., Bobby Z. *Role of omentin 1 and IL-6 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy* // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 12(1): 23–26. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.08.005.
  27. Lv M., Chen Z., Hu G., Li Q. *Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives* // *Drug Discov. Today*. 2015; 20(3): 332–346. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.007.
  28. Lv L., Zhang J., Tian F., Li X., Li D., Yu X. *Arbutin protects HK-2 cells against high glucose-induced apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-27a* // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47(1): 2940–2947. DOI: 10.1080/21691401.2019.1640231.
  29. Jurica K., Brčić Karačonji I., Mikolić A., Milojković-Opsenica D., Benković V, Kopjar N. *In vitro safety assessment of the strawberry tree (Arbutus unedo L.) water leaf extract and arbutin in human peripheral blood lymphocytes* // *Cytotechnology*. 2018; 70(4): 1261–1278. DOI: 10.1007/s10616-018-0218-4.
  30. Jurica K., Gobin I., Kremer D., Čepo D.V., Grubešić R.J., Karačonji I.B., et al. *Arbutin and its metabolite hydroquinone as the main factors in the antimicrobial effect of strawberry tree (Arbutus unedo L.) leaves* // *Journal of*

- Herbal Medicine*. 2017; 8: 17–23. DOI: 10.1016/j.hermed.2017.03.006.
31. Zhang B., Zeng M., Li B., Wang Y., Kan Y., Wang S., et al. Inhibition of oxidative stress and autophagy by arbutin in lipopolysaccharide-induced myocardial injury. 2019; 15(63): 507–513. DOI: 10.4103/pm.pm\_552\_18.
  32. Farzanegi P., Habibian M., Anvari S.M. Effect of swimming training and arbutin supplement on cardiac antioxidant enzymes and oxidative stress in diabetic rats // *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2015; 17(3): 39–44.
  33. Bang S.-H., Han S.-J., Kim D.-H.. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008; 7(3): 189–193. DOI: 10.1111/j.1473–2165.2008.00387.x.
  34. Guo X.-f., Yang B., Tang J., Jiang J.-J., Li D. Apple and pear consumption and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Food & Function*. 2017; 8(3): 927–934. DOI: 10.1039/c6fo01378c.
  35. Mihaylova D., Vrancheva R., Petkova N., Ognyanov M., Desseva I., Ivanov I., et al. Carotenoids, tocopherols, organic acids, carbohydrate and mineral content in different medicinal plant extracts // *J. Zeitschrift für Naturforschung C*. 2018; 73(11–12): 439–448. DOI: 10.1515/znc-2018–0057.
  36. Kostik V.B. B. Bioactive compounds of *Rosa canina* L. biotypes from spontaneous flora of Republic of Macedonia. 2nd International Conference on Natural Products Utilization and safety. 2015: 25.
  37. Kharazmi A., Winther K. Rose hip inhibits chemotaxis and chemiluminescence of human peripheral blood neutrophils in vitro and reduces certain inflammatory parameters in vivo // *InflammoPharmacology*. 1999; 7(4): 377–386. DOI: 10.1007/s10787-999-0031-y.
  38. Winther K., Apel K., Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2005; 34(4): 302–308. DOI: 10.1080/03009740510018624.
  39. Winther K., Rein E., Kharazmi A. The anti-inflammatory properties of rose-hip // *InflammoPharmacology*. 1999; 7(1): 63–68. DOI: 10.1007/s10787-999-0026–8.
  40. Jäger A.K., Eldeen I.M. S., van Staden J. COX-1 and -2 activity of rose hip // *Phytotherapy Research*. 2007; 21(12): 1251–1252. DOI: 10.1002/ptr.2236.
  41. Willich S.N., Rossnagel K., Roll S., Wagner A., Mune O., Erlendson J., et al. Rose hip herbal remedy in patients with rheumatoid arthritis – a randomised controlled trial // *Phytomedicine*. 2010; 17(2): 87–93. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.09.003.
  42. Ninomiya K., Matsuda H., Kubo M., Morikawa T., Nishida N., Yoshikawa M. Potent anti-obese principle from *Rosa canina*: Structural requirements and mode of action of trans-tiliroside // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007; 17(11): 3059–3064. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.03.051.
  43. Andersson U., Henriksson E., Ström K., Alenfall J., Göransson O., Holm C. Rose hip exerts antidiabetic effects via a mechanism involving down-regulation of the hepatic lipogenic program // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010; 300(1): 111–121. DOI: 10.1152/ajpendo.00268.2010.
  44. Andersson U., Berger K., Högberg A., Landin-Olsson M., Holm C. Effects of rose hip intake on risk markers of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a randomized, double-blind, cross-over investigation in obese persons // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 66(5): 585–590. DOI: 10.1038/ejcn.2011.203.
  45. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (Motherwort): A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. 2013; 27(8): 1115–1120. DOI: 10.1002/ptr.4850.
  46. Kellett G., Brot-Laroche E. Apical GLUT2: A Major Pathway of Intestinal Sugar Absorption //

- Diabetes*. 2005; 54: 3056–3062. DOI: 10.2337/diabetes.54.10.3056.
47. Sato S., Takeo J., Aoyama C., Kawahara H. Na<sup>+</sup>-Glucose cotransporter (SGLT) inhibitory flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007; 15(10): 3445–3449. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.011.
48. Kottra G., Daniel H. Flavonoid Glycosides Are Not Transported by the Human Na<sup>+</sup>/Glucose Transporter When Expressed in *Xenopus laevis* Oocytes, but Effectively Inhibit Electrogenic Glucose Uptake // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007; 322(2): 829–835. DOI: 10.1124/jpet.107.124040.
49. Wang Y.B., Ge Z.M., Kang W.Q., Lian Z.X., Yao J., Zhou C.Y. Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes // *Exp. Ther. Med*. 2015; 9(2): 451–455. DOI: 10.3892/etm.2014.2090.
50. Liang W., Zhang D., Kang J., Meng X., Yang J., Yang L., et al. Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 107: 721–728. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.046.
51. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 96: 305–312. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.001.

## THEORETICAL JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR THE CREATION OF A COLLECTION INTENDED FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**M.A. Javakhyan, N.R. Pavets, O.K. Pavelieva**

*All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia*

*The article highlights the issues related to the state of morbidity of the population with diabetes mellitus. A conceptual model of maintaining glucose homeostasis during and after meals, proposed by Mukhamedzhanov E.K., is presented. The characteristics of plants and the mechanism of action of biologically active substances (BAS) that contribute to a complex effect on the pathological process in the treatment of type 2 diabetes mellitus are given. Among them: roots and rhizomes of elecampane (*Inula helenium* L., family Asteraceae), rich in inulin, which can be used as a prebiotic to modulate the gut microbiota, potentially affecting glucose homeostasis and lipid profile; leaves of common lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L., family Ericaceae) they contain tannins and arbutin, which in its individual form is currently a promising substance for the fight against diabetic nephropathy; dog rose fruits (*Rosa canina* L., family Rosaceae) have a large set of biologically active substances, studies have shown that rosehip fruits counteract obesity and diabetes; motherwort herb (*Leonurus cardiaca* L., family Lamiaceae) it is rich in flavonoids – rutin, apigenin and others. Rutin reduces the absorption of carbohydrates from the small intestine, stimulates the secretion of insulin by beta cells, protects the islet of Langerhans from degeneration, increases the absorption of glucose by tissues and suppresses gluconeogenesis in the liver.*

*The expediency of using a plant composition from the roots and rhizomes of high-grade elecampane, lingonberry leaves, rosehip fruits and motherwort grass, which are sources of inulin and inulicin, arbutin, vitamin C and organic acids, rutin and apigenin, is shown.*

**Keywords:** diabetes mellitus, mechanism of action, vegetable raw materials, hypoglycemic collection