

Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена

С.В. Оковитый, В.Ц. Болотова, Н.А. Анисимова,
Д.Ю. Ивкин, И.А. Титович, Ю.И. Сысоев, С.М. Напалкова

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 (СПХФУ), доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (911) 913-91-23. E-mail: okovityu@mail.ru. E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Болотова Вера Цезаревна – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (911) 294-71-24. E-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0001-7559-186X

Анисимова Наталья Аскольдовна – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (911) 283-02-36. E-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-4019-4255

Ивкин Дмитрий Юрьевич – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, начальник центра экспериментальной фармакологии СПХФУ, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (921) 401-89-26. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0001-9273-6864

Титович Ирина Александровна – старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ. Тел.: +7 (981) 832-63-12. E-mail: irina.titovich@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-1343-4663

Сысоев Юрий Игоревич – старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ. Тел.: +7 (911) 277-46-61. E-mail: susoyev92@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4199-5318

Напалкова Светлана Михайловна – профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, доктор биологических наук, профессор. Тел.: +7 (981) 839-67-13. E-mail: svet-na@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9216-8673

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наблюдается неуклонное увеличение частоты заболеваний, в основе которых лежат ассоциированные нарушения углеводного и жирового обмена (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени). Несмотря на имеющиеся в клинической практике препараты для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена, имеется высокая потребность в новых эффективных лекарственных средствах, которые позволили бы расширить действующий арсенал препаратов с данным видом терапевтического действия. Среди традиционных источников получения биологически активных веществ – химического синтеза, биотехнологического синтеза и создания препаратов на основе растительного сырья – последнее направление за счет многообразия активных соединений, входящих в состав лекарственных растений, представляет большой интерес. Итоговым продуктом извлечений из лекарственных растений могут быть фитопрепараты, фитоадьюванты (растительные извлечения, позволяющие изменять фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства фитопрепаратов) и фитонутриенты – компоненты лекарственных и пищевых растений, обеспечивающие оптимальное функционирование различных систем организма.

Ключевые слова: фитопрепараты, фитоадьюванты, фитонутриенты, жирового обмена нарушения, углеводного обмена нарушения.

Для цитирования: Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Анисимова Н.А., Ивкин Д.Ю., Титович И.А., Сысоев Ю.И., Напалкова С.М. Перспективы применения растительных извлечений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена. Фармация, 2020; 69 (2): 17–22. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-03>

PROSPECTS FOR USING PLANT EXTRACTS TO CORRECT FAT AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

S.V. Okovityi, V.Ts. Bolotova, N.A. Anisimova, D.Yu. Ivkin, I.A. Titovich, Yu.I. Sysoev

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Okovityy Sergey Vladimirovich – head of department pharmacology and clinical pharmacology Saint-Petersburg of the State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU), Doctor of Medical Sciences, Professor. Tel.: +7 (911) 913-91-23. E-mail: okovityu@mail.ru

Bolotova Vera Tsesarevna – associate professor of department pharmacology and clinical pharmacology of the SPCPU, PhD. Tel.: +7 (911) 294-71-24. E-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Anisimova Natalia Askoldovna – associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of the SPCPU, PhD. Tel.: +7 (911) 283-02-36. E-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Ivkin Dmitry Yurevich – associate professor of department pharmacology and clinical pharmacology, head of the center of experimental pharmacology of the SPCPU, PhD. Tel.: +7 (921) 401-89-26. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Titovich Irina Alexandrovna – senior lecturer of department pharmacology and clinical pharmacology of the SPCPU. Tel.: +7 (981) 832-63-12. E-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

Sysoev Yuriy Igorevich – senior lecturer of department pharmacology and clinical pharmacology of the SPCPU. Tel.: +7 (911) 277-46-61. E-mail: susoyev92@mail.ru

Napalkova Svetlana Mikhailovna – professor of department pharmacology and clinical pharmacology of the SPCPU, Doctor of Biological Sciences, Professor. Tel.: +7 (981) 839-67-13. E-mail: svet-na@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9216-8673

SUMMARY

Currently, there is a steady increase in the incidence of diseases, the basis for which is associated carbohydrate and fat metabolism disorders (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease). Despite the drugs available in clinical practice for the correction of fat and carbohydrate metabolism disorders, there is a high demand for new effective medicines that would expand the existing arsenal of drugs with this kind of a therapeutic effect. Among the traditional sources of biologically active substances, such as chemical synthesis, biotechnological synthesis, and design of plant-based drugs, the latter area is of great interest due to the variety of active ingredients that are constituents of medicinal plants. The final product of extracts from medicinal plants can be phytopreparations, phytoadjuvants (plant extracts that are able to change the pharmacokinetic and/or pharmacodynamic properties of phytopreparations), and phytonutrients, the components of medicinal and food plants, which ensure optimal functioning of various body systems.

Key words: phytopreparations, phytoadjuvants, phytonutrients, fat metabolism disorders, carbohydrate metabolism disorders.

For citation: Okovityi S.V., Bolotova V.Ts., Anisimova N.A., Ivkin D.Yu., Titovich I.A., Sysoev Yu.I., Napalkova S.M. Prospects for using plant extracts to correct fat and carbohydrate metabolism disorders. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2020; 69 (2): 17–22. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-03>

Во многих странах мира опыт традиционной медицины широко используется при разработке современных стандартизованных растительных препаратов для профилактики и лечения социально значимых заболеваний, в том числе нарушений углеводного и жирового обмена. Лекарственные растения – перспективные источники биологически активных веществ, способные оказывать многофакторное действие на организм, позволяющее не только лечить основную патологию, но и устранять или осуществлять профилактику возможных осложнений.

Фитопродукты по сравнению с синтетическими препаратами характеризуются малотоксичностью, оказывают «мягкое» модулирующее действие, могут длительно применяться без существенных побочных эффектов, их сочетание с лекарственными веществами может усиливать терапевтический эффект последних. Однако комплексные растительные препараты, обладающие суммой действующих, нейтральных и балластных веществ, отличаются вариабельностью состава, а также отсутствием адекватных и точных методов стандартизации и контроля качества [1]. В сравнении с суммарными фитопрепаратами, индивидуальные фитокомпоненты и их очищенные комплексы более стабильны при хранении, могут быть подвергнуты более строгой стандар-

тизации, не вызывают побочных эффектов из-за наличия балластных веществ.

Немецкой компанией «Бионорика» (Bionorica SE) была предложена концепция фитониринга (от *phyton* – растение и *engineering* – разработка, создание новых технологий) – комплекс мероприятий, предполагающих культивирование стандартизованных лекарственных растений, запатентованную высокотехнологичную методику производства препаратов, а также фармакологические и клинические исследования для подтверждения их эффективности и безопасности в соответствии с критериями надлежащих практик [2].

Итоговым продуктом моно- и поликомпонентных извлечений из лекарственных растений могут быть фитопрепараты, фитоадьюванты (растительные извлечения, позволяющие изменять фармакокинетические и (или) фармакодинамические свойства фитопрепаратов) и фитонутриенты – компоненты лекарственных и пищевых растений, обеспечивающие оптимальное функционирование различных систем организма.

Фитопрепараты

В фармакотерапии таких нарушений углеводного и жирового обмена, как метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, до сих пор нет значимого прогресса, что за-

ставляет искать новые источники эффективных фармакологических веществ в лекарственных растениях.

Так, извлечения из таких растений, как пажитник сеной – *Trigonella foenum-graecum* L., крапива двудомная – *Urtica dioica* L., лебеда соляная – *Atriplex halimus* L., кориандр настоящий – *Cinnamomum verum* J. Presl., цекропия туполистная – *Cecropia obtusifolia* Bertol., момордика харантия (горькая дыня) – *Momordica charantia* L., лагерстремия изящная (индийская сирень) – *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers., андрографис метельчатый – *Andrographis paniculata* (Burmf.) Nees, жень-шень настоящий – *Panax ginseng* C.A.Mey., а также их основные компоненты – хлорогеновая и корозоловая кислоты, андрографолид и гинзенозид – вызывают увеличение транслокации переносчика глюкозы GLUT4 [3, 4].

Водно-спиртовые растительные экстракты, содержащие катехины, флавонолы, флавоны и кафеоловые производные, замедляют высвобождение глюкозы из пищевых углеводов, уменьшают ее всасывание в кишечнике и, следовательно, снижают выраженность постпрандиальной гликемии, снижая гипергликемию, за счет угнетения ферментов, в том числе α -амилазы [5, 6]. Механизм действия некоторых растений, содержащих активные компоненты, – олеаноловую, урсоловую и галловую кислоты, хонокиол, аморфрутин 1, аморфрутин В и аморфастибол – может быть обусловлен влиянием на PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) рецепторы [7].

Флоризин, полученный из яблони домашней – *Malus domestica* Borkh., уменьшает почечный транспорт глюкозы и снижает уровень гликемии за счет ингибирования натрий-глюкозного котранспортеров 1 и 2 (SGLT1 и SGLT2) [8, 9].

Метанольный экстракт листьев грецкого ореха – *Juglans regia* L., кожура плодов камелии японской – *Camellia japonica* L. и тритерпеноиды, выделенные из растения, регулируют инсулин-сигнальный путь и усиливают усвоение глюкозы миоцитами за счет ингибирования протеинтирозинфосфатазы (PTP-1B) [10].

Различные фруктаны инулинового типа, например, полученные из цикория обыкновенного – *Cichorium intybus* L. и агавы голубой – *Agave tequilana* F.A.C. Weber., повышают кишечную продукцию GLP-1 (глюкагоноподобного пептида 1), а действующие вещества таких растений, как птерокарпус сумочный – *Pterocarpus marsupium* Mart., джамболан (яванская слива) – *Eugenia jambolana* Lam., фагония критская – *Fagonia cretica* L. и плющ

непальский – *Hedera nepalensis* K.Koch. ингибируют DPP-4 (дипептидилпептидаза-4) [3].

Некоторые лекарственные растения [ширококолокольчик (платикодон) крупноцветковый – *Platycodon grandiflorus* (Jacq.) A.DC., экстракт зеленого чая – *Thea sinensis* L., метанольный экстракт из горечавки маньчжурской – *Gentiana manshurica* Kitag] и отдельные соединения, например бетанин, эпигаллокатехин-3-галлат и оистол, способны подавлять каталитическую активность или экспрессию CYP2E1, в результате чего ограничиваются процессы перекисного окисления липидов [11, 12]. Метанольный экстракт корней горечавки у алкоголизированных мышей уменьшает выраженность цитолиза гепатоцитов, снижает в сыворотке и печени содержание триглицеридов, предотвращает стеатоз печени за счет понижения уровня малонового диальдегида и повышения глутатиона, увеличения активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [11].

Применение остола из жгун-корня Моннье – *Cnidium monnieri* (L.) Spreng. и полифенола ресвератрола способствует увеличению экспрессии мРНК карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 (CPT1), что приводит к увеличению скорости окисления жирных кислот в печени [12, 13]. Ресвератрол также восстанавливает индуцированное алкоголем ингибирование белка – коактиватора α (PGC-1 α , peroxisome coactivator α) за счет увеличения экспрессии его мРНК и повышения активности PGC-1 α с помощью деацетилирования. Кроме этого, ресвератрол ускоряет окисление жирных кислот при алкогольной болезни печени (АБП) [13].

Толл-подобные рецепторы (TLR), в особенности TLR2 и TLR4, являются центральными компонентами воспаления при печеночном фиброзе. На моделях этой патологии куркумин ингибирует печеночную экспрессию толл-подобных рецепторов. Байкалин из шлемника байкальского – *Scutellaria baicalensis* Georgi., этанольный экстракт из коры корицы – *Cinnamomum aromaticum* Nees.и водный экстракт из репешка обыкновенного – *Agrimonia eupatoria* (L.) могут ингибировать активацию купферовских клеток путем ингибирования TLR4-пути [14]. Снижение экспрессии ряда провоспалительных генов и ингибирование TLR4 и запускаемого им каскада, в том числе с ядерным фактором NF- κ B, служит одним из механизмов уменьшения кверцетином фиброза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). На моделях НАСГ кверцетин снижал микровезикулярный стеатоз, уровень печеночных трансаминаз и

перекисное окисление липидов. Применение ресвератрола приводило к значительному ограничению цитолиза гепатоцитов, снижению уровня провоспалительных цитокинов, активности NF- κ B и уменьшению жировой дистрофии печени по сравнению с плацебо [15].

Повышенная экспрессия транскрипционного фактора SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c), который выступает в качестве ключевого регулятора липидного гомеостаза в печени при постоянном употреблении алкоголя, ингибируется этанольными экстрактами из магнолии лекарственной – *Magnolia officinalis* Rehderet E.H.Wilson и горечавки маньжурской, а также – индивидуальными соединениями – ресвератролом, кофеином, хонокиолом [11, 13, 16].

Фитоадьюванты

Наряду с активным поиском новых фитопрепаратов, в последние годы изучаются возможности повышения эффективности и биологической доступности фармакологических агентов путем объединения их с естественными адьювантами (биоэнхансерами, биопотенциаторами). Адьюванты-биоэнхансеры, не оказывая значительной фармакологической активности, при совместном введении с лекарственным средством могут изменять его фармакологические или фармацевтические показатели. Одно из перспективных направлений – использование в качестве биоэнхансеров фитоадьювантов (см. таблицу).

Возможные пути использования биоэнхансеров

Possible ways to use bioenhancers

Фитоадьюванты – фармакологические энхансеры	Фитоадьюванты – фармацевтические энхансеры
Изменение фармакокинетических параметров базисных лекарственных препаратов для достижения оптимального эффекта фармакотерапии	Изменение растворимости и биодоступности базисного лекарственного препарата
Оптимизация дозы препарата	Снижение токсичности лекарственной формы
Сокращение продолжительности лечения	Увеличение стабильности базисного лекарственного средства при хранении
Уменьшение лекарственной устойчивости	Защита лекарственного вещества от физической и химической деградации
Минимизация токсичности препаратов и количества побочных реакций	Улучшение распределения препарата в тканях
Снижение стоимости фармакотерапии	Достижение адресной доставки лекарственного вещества

Нередко растительные экстракты и фитомолекулы, несмотря на превосходную биоактивность в пробирке, оказывают гораздо меньшее действие в организме из-за их плохой растворимости в жирах, или слишком большого размера молекул или совместного действия этих факторов [17, 18]. Среди агентов, способных повышать биодоступность таких активных фармакологических субстанций, изучались пиперин, кверцетин, нарингинин, глицирризин, генистеин, ниациридин, куркумин и синоменин [19]. Повышение биодоступности под влиянием этих биоэнхансеров может реализовываться различными путями: через блокаду активности гликопротеина Р (кверцетин, генистеин); путем ингибирования эффлюксных транспортеров (нарингинин, синоменин); связываясь с ядерными рецепторами с последующей модуляцией сигнальной трансдукции; вмешиваясь в механизмы пассивного транспорта через мембрану (пиперин); оказывая влияние на секрецию хлористоводородной кислоты; ингибируя энзиматическую и неэнзиматическую трансформацию лекарственных веществ (пиперин) [20, 21].

Разработка лекарственных форм фитопрепаратов с применением таких новых систем доставки, как полимерные наночастицы и нанокапсулы, липосомы, наночастицы твердых липидов, фитосомы и наноэмульсии, способствует повышению растворимости и биодоступности, защите от токсичности, усилению фармакологической активности, повышению стабильности, улучшению

распределения в тканях, защите от физической и химической деградации и т.д. Так, фитосомы используются в производстве многих растительных экстрактов, включая извлечения из гинкго билоба, виноградных косточек, боярышника, расторопши, зеленого чая и женьшеня. Флавоноиды и терпеноидные компоненты этих растительных экстрактов достаточно хорошо связываются с фосфатидилхолином, что обеспечивает увеличение их биодоступности, по сравнению с обычными фитоэкстрактами. Например, всасывание силибинина из силибинин-фитосом происходит примерно в 7 раз

больше, по сравнению с силибинином из экстракта расторопши [22, 23].

Фитонутриенты

Кроме разработки растительных лекарственных препаратов, особенно актуально создание специализированных пищевых продуктов с использованием фитонутриентов направленного действия. Фитонутриенты – это растения, их компоненты, извлечения из них или полусинтетические производные, применяются как пищевые добавки не только здоровыми людьми, но и при лечении различных патологических состояний [24]. Фитонутриенты могут включать полифенолы, терпеноиды, ресвератрол, флавоноиды, каротиноиды, лимонноиды, глюкозинолаты, фитостероиды, фитостерины, антоцианы, ω -3 жирные кислоты, про-, пре- и синбиотики [25].

Многочисленные исследования демонстрируют эффективность фитонутриентов в консолидации или поддержании терапевтического эффекта лекарственных препаратов при нарушениях жирового и углеводного обмена [26]. Например, в эксперименте использование добавок, содержащих эпигаллокатехинагаллат, приводило к снижению массы тела, уменьшению отложения висцерального жира, снижению уровня гипергликемии, резистентности к инсулину, нормализации печеночных ферментов и уменьшению жировой инфильтрации печени [27].

Ресвератрол при низких концентрациях, которые обычно встречаются в продуктах питания, оказывает нейропротекторное действие, положительно влияет на сердечно-сосудистую систему, улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе, снижает уровень липидов в плазме, явления воспаления и окислительного стресса [28]. Потребление антоцианин-обогащенных продуктов способствует снижению риска развития таких заболеваний, как атеросклероз, дислипидемия и сахарный диабет [29, 30].

Заключение

Таким образом, инновационным подходом к созданию лекарственных препаратов природного происхождения является выделение индивидуальных активных веществ и их очищенных комплексов из растительного сырья с определением их токсичности, специфической фармакологической активности и фармацевтических характеристик. Данный подход подкреплён многообразием активных соединений, входящих в состав лекарственного растительного сырья, и будет способ-

ствовать поиску новых перспективных природных веществ для лечения заболеваний, связанных с нарушениями углеводного и жирового обмена.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Falzon C.C., Balabanova A. Phytotherapy: an introduction to herbal medicine. *Prim. Care*, 2017; 44(2): 217–27. DOI: 10.1016/j.pop.2017.02.001
2. Хотим Е.Н., Жигальцов А.М., Кумара Аппаду. Некоторые аспекты современной фитотерапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2016; 3: 128–31. [Khotim E.N., Zhigal'tsov A.M., Kumara Appadu. Some aspects of modern herbal medicine. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universitetata*, 2016; 3: 128–31 (in Russian)].
3. El-Abhar H.S., Schaal M.F. Phytotherapy in diabetes: review on potential mechanistic perspectives. *World J. Diabetes*, 2014; 5 (2): 176–97. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i2.176>
4. 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. <https://doi.org/10.1155/2013/549345>
5. Rahimzadeh M., Jahanshahi S., Moein S., Moein M.R. Evaluation of alpha-amylase inhibition by *Urtica dioica* and *Juglans regia* extracts. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, 2014; 17 (6): 465–9.
6. Ramirez G., Zavala M., Perez J., Zamilpa A. In vitro screening of medicinal plants used in Mexico as antidiabetics with glucosidase and lipase inhibitory activities. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012; 2012: 701261. <https://doi.org/10.1155/2012/701261>
7. 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 (1): 73–89. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.018>
8. Makarova E., Gornas P., Konradel 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 (3): 560–8. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6779>
9. Shirosaki M., Koyama T., Yazawa K. Apple leaf extract as a potential candidate for suppressing postprandial elevation of the blood glucose level. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2012; 58 (1): 63–7. <https://doi.org/10.3177/jnsv.58.63>
10. Uddin M.N., Sharma G., Yang J.L. et al. Olean anetrirpenes as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from *Camellia japonica*. *Phytochemistry*, 2014; 103: 99–106. DOI: 10.1016/j.phytochem.2014.04.002
11. Lian L.H., Wu Y.L., Song S.Z. et al. *Gentianamanshurica* Kitagawa reverses acute alcohol-induced liver steatosis through blocking sterol regulatory element-binding protein-1 maturation. *J. Agric. Food Chem.*, 2010; 58(24): 13013–9. <https://doi.org/10.1021/jf103976y>
12. Zhang J., Xue J., Wang H. et al. Osthole improves alcohol-induced fatty liver in mice by reduction of hepatic oxidative stress. *Phytotherapy Research*, 2011; 25 (5): 638–43. DOI: 10.1002/ptr.3315

13. Ajmo J.M., Liang X., Rogers C.Q. et al. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2008; 295(4): G833–G842. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90358.2008>
14. Duval F., Moreno-Cuevas J.E., Gonzalez-Garza M.T. et al. Liver fibrosis and protection mechanisms action of medicinal plants targeting apoptosis of hepatocytes and hepatic stellate cells. *Adv. Pharmacol. Sci.*, 2014; 2014: 373295. <https://doi.org/10.1155/2014/373295>
15. Marcolin E., Forgiarini L.F., Rodrigues G. et al. Quercetin decreases liver damage in mice with non-alcoholic steatohepatitis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2013; 112 (6): 385–91. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12049>
16. Yin M., Bradford B.U., Wheeler M.D. et al. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J. Immunol.*, 2001; 166 (7): 4737–42. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.7.4737>
17. Ajazuddin, Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*, 2010;81 (7): 680–9. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.05.001>
18. Dudhatra G.B., Mody S.K., Awale M.M. et al. A comprehensive review on pharmacotherapeutics of herbal bioenhancers. *Scientific World Journal*, 2012; 2012: 637953. <https://doi.org/10.1100/2012/637953>
19. Ajazuddin, Alexander A., Qureshi A. et al. Role of herbal bioactives as a potential bioavailability enhancer for active pharmaceutical ingredients. *Fitoterapia*, 2014; 97: 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.05.005>
20. Randhawa G.K., Kullar J.S., Rajkumar. Bioenhancers from mother nature and their applicability in modern medicine. *Int. J. App. Basic Med. Res.*, 2011; 1 (1): 5–10. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.81972>
21. Singh S., Tripathi J.S., Rai N.P. An appraisal of the bioavailability enhancers in Ayurveda in the light of recent pharmacological advances. *Ayu*, 2016; 37 (1): 3–10. https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_11_15
22. Barzaghi N. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 1990; 15 (4): 333–8. <https://doi.org/10.1007/BF03190223>
23. Khan J., Alexander A., Ajazuddin et al. Recent advances and future prospects of phyto-phospholipid complexation technique for improving pharmacokinetic profile of plant actives. *J. Control. Release*, 2013; 168 (1): 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.02.025>
24. Bagchi D. Nutraceuticals and functional foods regulations in the United States and around the world. *Toxicology*, 2006; 221 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.01.001>
25. Hernandez-Rodas M.C., Valenzuela R., Videla L.A. Relevant aspects of nutritional and dietary interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16 (10): 25168–98. <https://doi.org/10.3390/ijms161025168>
26. Киселева Т.Л., Тутельян В.А., Кочеткова А.А., Киселева М.А. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*, 2015; 3: 110–20. [Kiseleva T.L., Tutel'yan V.A., Kochetkova A.A., Kiseleva M.A. Integrative approaches to scientifically based herbal medicine for diabetes mellitus and the creation of specialized foods for patients with type 2 diabetes. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i yego zdorov'ye»*, 2015; 3: 110–20 (in Russian)].
27. Akkarachiyasit S., Charoenlertkul P., Yibchok-Anun S., Adisakwattana S. Inhibitory activities of cyanidin and its glycosides and synergistic effect with acarbose against intestinal α -glucosidase and pancreatic α -amylase. *Int. J. Mol. Sci.*, 2010; 11 (9): 3387–96. <https://doi.org/10.3390/ijms11093387>
28. Pozo-Guisado E., Alvarez-Barrientos A., Mulero-Navarro S. et al. The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells: cell-specific alteration of the cell cycle. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 64 (9): 1375–86.
29. Qin Y., Xia M., Ma J. et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 90 (3): 485–92. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27814>
30. Santamarina A.B., Carvalho-Silva M., Gomes L.M. et al. Decaffeinated green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate prevents fatty liver disease by increased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in diet-induced obesity mice. *J. Nutr. Biochem.*, 2015; 26 (11): 1348–56. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.07.002>

Поступила 19 декабря 2018 г.

Received 19 December 2018

Принята к публикации 3 октября 2019 г.

Accepted 3 October 2019