

УДК 615.322:615.252.349.7:615.033/034

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИФЕНОЛОВ: МЕХАНИЗМЫ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Рубан Е. А., Колисник Т. Е., Слипченко Г. Д.

Национальный фармацевтический университет

В работе приведен анализ данных относительно механизмов гипогликемического действия и фармакокинетики различных полифенольных соединений. Установлено, что в основе гипогликемического действия полифенолов могут лежать различные механизмы. Большинство полифенолов характеризуются низкой биодоступностью, в связи с чем перспективной является разработка современных лекарственных форм полифенолов, позволяющих обеспечить их оптимальную биодоступность.

Ключевые слова: полифенольные соединения, сахарный диабет, гипогликемическое действие, фармакокинетика, биодоступность

Поддержание гомеостаза глюкозы имеет первостепенное значение для нормальной физиологии человека, поэтому находится под строгим гормональным контролем. Нарушение этого контроля является причиной развития наиболее распространенной эндокринной патологии – сахарного диабета (СД). Стремительный рост заболеваемости, высокая частота и тяжесть осложнений дают основание считать СД неинфекционной эпидемией XXI века [1]. До 95 % случаев заболевания приходится на СД 2 типа [2]. Патогенез СД 2 типа обусловлен двумя принципиальными дефектами – снижением чувствительности к действию инсулина рецепторов периферических тканей и недостаточной (неадекватной) секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы. В результате развивается стойкое повышение уровня глюкозы в крови (гипергликемия). Спровоцированные хронической гипергликемией последствия СД включают долговременные повреждения, нарушения функций и недостаточность различных органов, в особенности глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Поэтому основной терапевтической целью, как для лечения симптомов диабета, так и для предотвращения или отсрочивания развития диабетических осложнений, является коррекция повышенного уровня глюкозы крови. При СД 2 типа сахароснижающая фармакотерапия основана на применении пероральных синтетических препаратов. Однако их длительный прием зачастую ассоциирован с возникновением

серьезных побочных эффектов. Например, продолжительное лечение препаратами сульфаниламочевин приводит к нарастающей дисфункции панкреатических β -клеток и прогрессированию гипергликемии [3], а применение препаратов из группы тиазолидиндионов ограничено из-за риска задержки натрия, воды и развития сердечной недостаточности. Также возникают сомнения в безопасности таких новейших антидиабетических препаратов, как синтетические инкретиномиметики, из-за возможного риска острого панкреатита и рака поджелудочной и щитовидной железы [4].

Указанные обстоятельства мотивируют исследования в области создания антидиабетических препаратов на основе веществ растительного происхождения. В настоящее время в качестве потенциальных гипогликемических средств интенсивно исследуются полифенольные соединения.

К полифенолам относят обширный класс вторичных растительных метаболитов, имеющих в своей структуре одно или более ароматическое кольцо с несколькими гидроксильными группами. Значительный интерес к полифенольным соединениям вызван их ценными биологическими свойствами и широким распространением в растениях. В частности, полифенольные вещества являются основными биологически активными компонентами многих растений, которые издавна используются народной и традиционной медициной для лечения СД: черники обыкновенной (лекарственное сырье – листья), фасоли обыкновенной (створки плодов), кизила обыкновенного (плоды, листья), шелковицы белой (листья), аронии черноплодной (плоды) и др. [5, 6]. На сегодняшний день способность полифенолов влиять на метаболизм глюкозы и оказывать сахароснижающий эффект при СД 2 типа получает все большее научное подтверждение. Однако следует отметить, что гипогликемическое действие полифенолов может быть опосредовано разными механизмами в зависимости от их химической структуры и, соответственно, средств к определенным молекулярным мишеням в тканях организма. Кроме того, на эффективность полифенолов влияют биодоступность и другие фармакокинетические параметры, которые также могут иметь существенные отличия для индивидуальных веществ [7, 8]. В связи с этим настоящая работа посвящена анализу имеющихся экспериментальных данных относительно механизмов гипогликемического действия и фармакокинетики различных индивидуальных полифенольных соединений с целью обеспечения необходимых биофармацевтических требований при создании нового лекарственного препарата сахароснижающего действия.

Механизмы гипогликемического действия различных полифенолов

В растениях идентифицировано свыше 8000 веществ полифенольной структуры. Они присутствуют в растениях как в виде простых монофенольных кислот (гидроксibenзойные или гидроксикоричные кислоты), так и в виде соединений с несколькими ароматическими циклами, среди которых наиболее многочисленными являются флавоноиды. Молекула флавоноидов содержит два ароматических кольца, соединенных тремя атомами углерода, которые, как правило, вместе с атомом кислорода образуют центральный пирановый гетероцикл. В зависимости от степени окисленности пиранового цикла флавоноиды классифицируются на антоцианы, флавонолы, флаваны, флаванолы (катехины) и флавононы. В растениях флавоноиды в основном находятся в виде гликозидов и других конъюгатов, а также могут образовывать олиго- и полимерные производные – проантоцианидины и конденсированные танины. К нефлавоноидным полифенольным соединениям принадлежат гидролизуемые танины, стильбеноиды (ресвератрол) и лигнаны [8, 9].

Биологическую активность полифенольных соединений на протяжении длительного времени связывали с их антиоксидантными свойствами. Сегодня существуют убедительные доказательства того, что в основе механизмов, с помощью которых растительные полифенолы препятствуют развитию

и прогрессированию хронических заболеваний, в том числе диабета, в первую очередь лежит их способность непосредственно взаимодействовать с целевыми белками (или пептидами). Образование полифенольно-белковых комплексов объясняют гидрофобным притяжением полифенольных ароматических колец и неполярных радикалов белковых аминокислот и дальнейшим формированием водородных связей между фенольными группами полифенолов и карбонильными группами белков. Результатом такого взаимодействия в зависимости от белка-мишени является изменение активности ферментных систем, клеточных рецепторов или факторов транскрипции, а также разрушение белковых (пептидных) агрегатов, что, таким образом, влияет на функциональную деятельность клеток организма [9]. Так, гипогликемический эффект полифенольных веществ при СД 2 типа может быть опосредован сразу несколькими механизмами: ингибированием расщепления сложных углеводов и всасывания глюкозы в кишечнике, защитой панкреатических β -клеток от деструкции и стимуляцией их секреторной активности, активацией инсулиновых рецепторов периферических тканей, а также регуляцией высвобождения глюкозы печенью (рис. 1) [7]. Данные экспериментальных исследований о механизмах гипогликемического действия различных полифенолов обобщены в табл. 1 [7, 10-12].

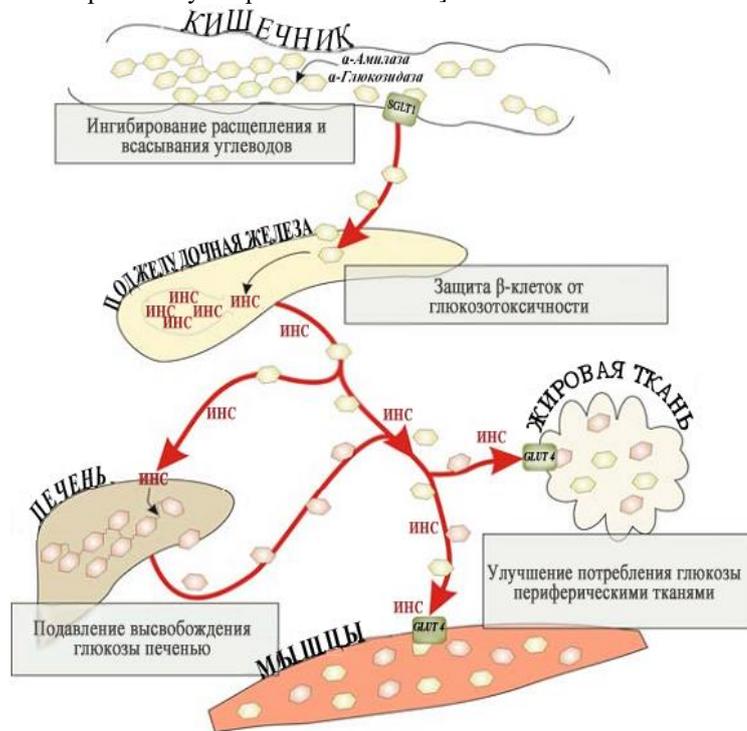


Рис. 1. Механизмы гипогликемического действия полифенолов: SGLT1, GLUT4 – белковые переносчики глюкозы; ИНС – инсулин

Таблица 1. Механизмы влияния различных полифенолов на метаболизм глюкозы (данные исследований *in vitro*)

Полифенольные соединения	Механизмы влияния на метаболизм глюкозы							
	Ингибирование α -амилазы	Ингибирование α -глюкозидазы	Ингибирование всасывания глюкозы	Защита β -клеток от деструкции	Стимуляция секреции инсулина	Улучшение поступления глюкозы в мышечную ткань	Улучшение поступления глюкозы в жировую ткань	Регуляция высвобождения глюкозы печенью
Фенолкарбоновые кислоты:								
Галловая кислота		+					+	
Кофейная кислота	+	+	+					
Таниновая кислота	+	+	+					
Феруловая кислота		+	+		+	+		+
Хлорогеновая кислота	+	+	+			+		+
Катехины:								
Катехин		+	+					
Эпикатехин				+			+	
Эпикатехин галлат			+					
Эпигаллокатехин		+	+				+	
Эпигаллокатехин галлат		+	+	+	+	+	+	+
Антоцианы:								
Дельфинидин-3-глюкозид					+			
Пеларгонидин					+			
Пеларгонидин-3-галактозид					+			
Пеларгонидин-3-глюкозид			+					
Цианидин-3-галактозид		+						
Цианидин-3-глюкозид	+	+			+		+	
Флаваноны:								
Гесперидин							+	+
Нарингенин			+			+		
Нарингин								+
Флавоны:								
Апигенин			+	+	+			
Лютеолин	+	+		+	+			
Лютеолин-7-глюкозид	+	+						
Флавонолы:								
Кверцетин	+	+	+	+	+	+	+	
Кверцетин-3-глюкозид			+					
Кверцетин-3-рамнозид		+	+					
Кемпферол							+	
Мирицетин	+	+	+			+	+	
Рутин		+		+	+	+		
Изофлавоноиды:								
Генистеин		+			+			+
Даидзеин		+						+
Гидролизуемые и конденсированные танины:								
Эллаготанины	+							
Проантоцианидины	+	+						
Другие полифенолы:								
Ресвератрол						+		+

Экзогенными источниками гликемии служат углеводы пищи, которые в большинстве представлены полисахаридами (крахмалы), а также дисахаридами (лактоза, сахароза). Поступая в организм, сложные углеводы расщепляются вследствие ферментативного гидролиза до моносахаридов. Глюкоза, составляющая основную часть конечного продукта переваривания углеводов, сразу всасывается и поступает в воротный кровоток. Ключевыми ферментами, участвующими в расщеплении сложных углеводов, являются α -амилаза и α -глюкозидаза, которые секретируются поджелудочной железой в кишечник. Ингибирование этих ферментов с помощью ряда антидиабетических препаратов приводит к замедлению всасывания глюкозы в кровь, что облегчает функционирование поджелудочной железы и предохраняет ее от истощения, а также уменьшает инсулинорезистентность [13]. Способностью ингибировать α -амилазу и α -глюкозидазу обладают и многие растительные полифенолы (табл. 1). При этом ингибирующее действие некоторых полифенолов (мирицетин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид) может быть сравнимо с действием лекарственного средства, используемого в клинической практике (акарбоза) [140], а его комбинация с полифенольными веществами (эпигаллокатехин галлат (ЭГКГ) в малых концентрациях) позволяет достичь синергического эффекта [15].

Исследования ингибирующей активности различных полифенольных соединений показали, что эффективность ингибирования коррелирует с числом свободных гидроксильных групп, их расположением и длиной углеводородной цепи полифенольной молекулы. Например, среди фенолкарбоновых кислот выраженное ингибирование установлено для кофейной, хлорогеновой и таниновой кислот, которые имеют несколько соседних гидроксигрупп в бензольном кольце. В то же время слабыми ингибиторами оказались феруловая (метоксилированная фенольная группа) и галловая (короткая длина молекулярной цепи) кислоты [16].

Всасывание глюкозы в кишечнике может осуществляться разными способами. При очень низкой концентрации глюкозы энтероциты поглощают ее путем активного транспорта против градиента концентрации при участии натрий-зависимого транспортного белка SGLT1 (sodium glucose transporter 1). Высокие концентрации глюкозы способствуют ее облегченной диффузии в клетки с помощью мембранного белкового транспортера GLUT2. В результате связывания с транспортными белками глюкоза поступает в клетки слизистой оболочки кишечника, которые покидает путем облегченной диффузии через обращенную к кровеносному капилляру мембрану.

В исследованиях *in vitro* было установлено ингибирующее влияние на всасывание глюкозы флавоноидами и фенольными кислотами (табл. 1).

Ингибирование натрий-зависимого переносчика глюкозы SGLT1 отмечено при использовании хлорогеновой, феруловой, кофейной и таниновой кислот, а кверцетин, мирицетин, апигенин вызывали ингибирование транспортера GLUT2. Одновременно ингибировать SGLT1 и GLUT2 способны катехины [7, 011].

Секреция инсулина регулируется глюкозой, которая поступает в β -клетки поджелудочной железы из кровотока. В β -клетках глюкоза подвергается энзиматическим превращениям с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). Его внутриклеточное накопление приводит к закрытию ионных калиевых каналов, деполяризации клеточной мембраны и открытию кальциевых каналов. Приток ионов кальция в клетку способствует высвобождению инсулина, хранящегося в секреторных гранулах, в межклеточное пространство, а затем в кровь [017].

Длительная гипергликемия при СД 2 типа ведет к нарастающей дисфункции β -клеток, проявляющейся в снижении секреции инсулина, уменьшении экспрессии генов, ответственных за выработку инсулина, и, в конечном итоге, потере массы β -клеток, вызванной их апоптозом [180].

Многочисленные испытания с использованием лабораторных животных и клеточных культур свидетельствуют о положительном влиянии различных полифенолов на функцию β -клеток (табл. 1). Показано, что полифенольные вещества могут воздействовать на цепь биохимических реакций высвобождения инсулина. Так, повышение инсулиновой секреции катехин-галлатами сопровождалось ингибированием активности АТФ-чувствительных калиевых каналов, а в случае применения генистеина наблюдалось повышение уровня ионов кальция в клетке. Кроме того, благодаря своим антиоксидантным свойствам полифенольные вещества (апигенин, кверцетин, лютеолин, рутин и др.) защищают β -клетки от действия эндогенных повреждающих факторов (активных форм кислорода, оксида азота, цитокинов), что препятствует нарушениям генной экспрессии и клеточной деструкции [110, 019].

Транспорт глюкозы во все ткани организма осуществляется путем облегченной диффузии, однако в клетках мышечной и жировой ткани регулируется инсулином. В этих клетках глюкозные белки-переносчики (GLUT4 и в меньшей мере GLUT1) почти полностью находятся в везикулах цитоплазмы. Действие инсулина приводит к перемещению везикул к плазматической мембране, их слиянию и встраиванию белковых молекул в мембрану, что обеспечивает поступление глюкозы в клетку [120].

В исследованиях *in vitro* повышение транспорта глюкозы в клетки мышечной и/или жировой ткани вызывали хлорогеновая и феруловая кислоты, катехины, цианидин-3-глюкозид, некоторые флавононы и флавонолы, а также ресвератрол (табл. 1). Установлено, что положительный эффект данных веществ обусловлен их влиянием на различные

клеточные механизмы стимулирования транслокации GLUT4 (в основном посредством активации аденозинмонофосфаткиназы (АМФК) и/или фосфоинозитид-3-киназы) [7, 11, 12]. Следует отметить, что одни полифенольные соединения (кемпферол, кверцетин) повышали потребление глюкозы только в инсулин-стимулированных клетках [020], другие (ресвератрол) были эффективными как в присутствии инсулина, так и в его отсутствие [021].

Печень играет важную роль в поддержании постоянства содержания глюкозы в крови, регулируя процессы ее депонирования и высвобождения. Приблизительно треть глюкозы, поступающей в кровоток при пищеварении из кишечника, запасается в печени в виде полисахарида гликогена (гликогенез). В случае повышения потребности организма в глюкозе печень поставляет ее в кровь посредством расщепления гликогена (гликогенолиз) или синтеза из неуглеводных субстратов (гликонеогенез). Эти процессы регулируются многими гормонами, в том числе инсулином. Глюкозо-стимулированная секреция инсулина угнетает продукцию глюкозы печенью. При СД 2 типа инсулиновый контроль печеночного метаболизма и выработки глюкозы нарушается, что ведет к усугублению гипергликемии [11].

Полифенольные вещества могут влиять на высвобождение глюкозы печени, непосредственно действуя на активность печеночных ферментов. Индуцировать активность печеночной глюкокиназы (фермента гликогенеза) и/или подавлять экспрессию глюконеогенезных ферментов способны феруловая и хлорогеновая кислоты, ЭГКГ, гесперидин, нарингин, изофлавоноиды, ресвератрол (табл. 1). Некоторые из этих соединений (ЭГКГ, ресвератрол) также активируют печеночную АМФК, что угнетает глюконеогенез и уменьшает аккумуляцию липидов в печени [7, 11].

Фармакокинетика полифенольных соединений

После всасывания в разных отделах желудочно-кишечного тракта полифенолы в виде агликонов и их метаболитов поступают в кровеносное русло, где оказывают биологическое действие на органы и ткани, а также подвергаются дальнейшей биотрансформации и выведению из организма. Разные классы полифенолов существенно различаются по биодоступности и метаболизму в организме. Обобщенные данные исследований фармакокинетики полифенолов представлены в табл. 2 [022, 230].

Концентрация полифенольных соединений в крови зависит от степени их всасывания и интенсивности химической модификации в процессе метаболизма в желудочно-кишечном тракте и печени. В желудке полифенолы подвергаются действию сильнокислой среды, однако проведенные эксперименты для таких соединений, как ресвератрол, кверцетин, катехин, антоцианы и проантоцианидины, показали, что они являются стабильными при низких значениях рН

[011, 240]. Более того, в слизистой оболочке желудка уже может начинаться абсорбция некоторых полифенолов. В *in vivo* эксперименте мальвидин-3-глюкозид зафиксирован в плазме крови крыс спустя всего 6 мин после перорального введения, что, как предполагается, связано с наличием в желудочной стенке соответствующих транспортеров [24]. Всасывание в желудке также возможно для других антоциановых соединений и фенолкарбоновых кислот [250].

Большинство полифенолов абсорбируются в тонком кишечнике. Как правило, агликоны полифенолов характеризуются более быстрой абсорбцией ввиду их липофильности, что облегчает их всасывание путем пассивной диффузии. Более полярные гликозиды могут всасываться путем активного транспорта с участием натрий-зависимого глюкозного транспортера SGLT1, однако основная их часть подвергается гидролизу до агликонов под действием кишечных β -глюкозидаз или лактазо-флоризин гидролазы. В виде гликозидов в тонком кишечнике всасываются антоциановые соединения. В целом, наличие гликозидных остатков влияет только на абсорбцию, но не на природу циркулирующих в крови метаболитов [220, 240].

Полифенолы, которые не были абсорбированы в тонком кишечнике, попадают в толстый кишечник, где под действием микрофлоры происходит гидролиз гликозидов, а агликоны разлагаются до различных ароматических кислот [8]. Всасывание после катаболизма кишечной микрофлорой характерно для рутина и флавононов [026].

Наилучшей абсорбцией и, соответственно, наибольшим пиком концентрации характеризуются галловая кислота и изофлавоноиды. Время достижения максимальной концентрации наименьшее для полифенолов, всасывание которых начинается в желудке, и наибольшее – для соединений, которые всасываются после гидролиза кишечной микрофлорой (табл. 2) [220, 026]. Метаболизм полифенольных веществ начинается в клетках слизистой кишечника посредством реакций глюкуронирования, а также метилирования. Из энтероцитов полифенольные соединения поступают в кровоток и по портальной вене транспортируются в печень, где происходит их дальнейший метаболизм [80, 240, 026]. В печени полифенолы подвергаются реакциям, катализируемым ферментами первой фазы метаболизма (окислению, восстановлению, гидролизу), и конъюгации. Последняя включает сульфатирование, метилирование и в меньшей степени глюкуронирование. Реакции конъюгации происходят быстрее, чем окисление, и характеризуются высокой эффективностью, о чем свидетельствуют очень низкие концентрации нативных полифенольных агликонов в плазме крови либо их полное отсутствие. Интенсивный метаболизм полифенолов является причиной, затрудняющей определение их биодоступности.

Таблица 2. Обобщенные данные исследований фармакокинетики различных полифенольных соединений

Наименование соединения	Фармакокинетические параметры, среднее значение (диапазон значений)*				
	T _{max} , ч	C _{max} , мкмоль/л	AUC, мкмоль·ч/л	Почечная экскреция, %	T _{1/2} , ч
Галловая кислота	1,60 ± 0,20 (1,30 – 1,50)	4,00 ± 0,57 (2,57 – 4,70)		37,70 ± 1,00 (36,40 – 39,60)	1,30 ± 0,10 (1,10 – 1,50)
Кофейная кислота	1,40 ± 0,60 (0,70 – 2,00)	0,96 ± 0,26 (0,45 – 1,35)		10,70	
Феруловая кислота	2,00	0,03		27,60 ± 17,60 (3,10 – 61,70)	
Хлорогеновая кислота	1,00	0,26		0,30	
Эпикатехин	1,80 ± 0,10 (0,50 – 2,50)	0,40 ± 0,09 (0,09 – 1,10)	1,10 ± 0,30 (0,50 – 2,00)	18,50 ± 5,70 (2,10 – 55,00)	2,50 ± 0,40 (1,10 – 4,10)
Эпигаллокатехин	1,40 ± 0,10 (0,50 – 2,0)	1,10 ± 0,40 (0,30 – 2,70)	2,00 ± 0,80 (1,00 – 3,60)	11,10 ± 3,50 (4,20 – 15,60)	2,30 ± 0,20 (1,70 – 2,80)
Эпигаллокатехин галлат	2,30 ± 0,20 (1,60 – 3,20)	0,12 ± 0,03 (0,03 – 0,38)	0,50 ± 0,10 (0,20 – 0,90)	0,06 ± 0,03 (0,00 – 0,10)	3,50 ± 0,30 (2,50 – 5,10)
Антоцианы	1,50 ± 0,40 (0,70 – 4,00)	0,03 ± 0,02 (0,001 – 0,20)		0,40 ± 0,30 (0,004 – 5,10)	
Гесперидин	5,50 ± 0,10 (5,40 – 5,80)	0,46 ± 0,21 (0,21 – 0,87)	2,70 ± 0,70 (1,90 – 4,10)	8,60 ± 4,00 (3,00 – 24,40)	2,20
Нарингин	5,00 ± 0,20 (4,60 – 5,50)	0,50 ± 0,33 (0,13 – 1,50)	3,70 ± 1,50 (0,90 – 7,00)	8,80 ± 3,17 (1,10 – 30,20)	2,10 ± 0,40 (1,30 – 2,70)
Глюкозиды кверцетина	1,1 ± 0,3 (0,5 – 2,9)	1,46 ± 0,45 (0,51 – 3,80)	9,8 ± 1,9 (5,7 – 16,0)	2,5 ± 1,2 (0,31 – 6,40)	17,9 ± 2,2 (10,9 – 28,0)
Рутин	6,50 ± 0,70 (4,3 – 9,3)	0,20 ± 0,06 (0,09 – 0,52)	2,90 ± 0,90 (1,60 – 5,50)	0,70 ± 0,30 (0,07 – 1,0)	19,90 ± 8,10 (11,80 – 28,10)
Генистеин	4,10 ± 0,60 (3,00 – 5,20)	2,56 ± 1,00 (1,26 – 4,50)	19,80 ± 6,50 (10,40 – 32,20)	8,60	7,10 ± 0,30 (6,80 – 7,50)
Даидзеин	4,90 ± 1,00 (3,00 – 6,60)	1,57 ± 0,52 (0,76 – 3,00)	12,20 ± 2,90 (7,50 – 17,40)	27,50	8,50 ± 0,80 (7,70 – 9,30)

Примечание: * – данные приведены в пересчете на 50 мг алкилового эквивалента; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; C_{max} – максимальная концентрация; AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»; T_{1/2} – время полувыведения.

Так, согласно проведенным исследованиям абсорбция антоцианов составляет менее 1% от введенного количества. Однако есть указания на то, что данный показатель может быть существенно занижен, так как не все антоциановые метаболиты были идентифицированы [220–240, 026].

Из кровотока полифенольные метаболиты поступают в различные органы и ткани. Так, при пероральном введении лабораторным животным полифенольные соединения обнаруживаются в тканях мозга, эндотелиальных клетках, сердце, почках, селезенке, поджелудочной железе, простате, матке, яичниках, молочной железе, мочевом пузыре и коже. Выведение полифенолов происходит через желчь или почки. Крупные конъюгированные метаболиты в основном элиминируются с желчью, небольшие конъюгаты, такие как моносульфаты, выводятся преимущественно почками. Быстрая экскреция характерна для антоцианов и фенолкарбоновых кислот. Наиболее медленно выводятся и даже способны кумулировать в организме кверцетин и его гликозиды (табл. 2) [80, 220]. Поступая с желчью в кишечный тракт,

конъюгированные метаболиты под действием фермента β-глюкуронидазы кишечной микрофлоры могут гидролизироваться до свободных агликонов и подвергаться реабсорбции [220, 026].

Выводы

В результате проведенного анализа данных литературы установлено:

1. Растительные полифенольные соединения обладают уникальным терапевтическим потенциалом в лечении сахарного диабета и предотвращении развития его осложнений. Благодаря наличию фенольных групп вещества полифенольной структуры способны регулировать уровень глюкозы крови путем взаимодействия с определенными белками-мишенями в различных органах и тканях организма: тонком кишечнике, поджелудочной железе, печени и периферических тканях.
2. Большинство полифенолов характеризуются низкой биодоступностью, что ограничивает возможность их использования в клинической практике. Перспективным методом повышения их

биодоступности является создание пролонгированных лекарственных форм на основе полифенольных субстанций, в первую очередь богатых на фенолкарбоновые кислоты, антоцианы, катехины и флавонолы. Данный подход позволит продлить время нахождения полифенолов в тонком кишечнике, являющимся основной точкой приложения гипогликемического действия в их нативном, неметаболизированном виде, а также будет способствовать поддержанию постоянной концентрации действующих веществ в плазме крови, целевых органах и тканях.

References

1. WHO: Diabetes. Fact sheet № 312 (updated January 2015) [Electronic resource]. – Web-site / World Health Organization. – Media centre. – Fact sheets. – August 10, 2015. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>. – Title from the screen.
2. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. [Electronic resource]. – Web-site / International Diabetes Federation. – Epidemiology and Prevention. – August 10, 2015. – Mode of access: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. – Title from the screen.
3. Defronzo R. A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Text] / R. A. Defronzo // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 773–795.
4. Novel Strategies for Preventing Diabetes and Obesity Complications with Natural Polyphenols [Text] / C. Carpéné, S. Gomez-Zorita, S. Deleruyelle, M. A. Carpéné // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 22. – P. 150–164.
5. Review of plants which exhibit hypoglycemic activity [Text] / L. V. Vronska, N. Z. Tymofteevich, M. A. Ezhned, O. Z. Barchuk // *Pharmaceutical review*. – 2013. – № 2. – P. 142–148.
6. Coman C. Plants and Natural Compounds with Antidiabetic Action [Text] / C. Coman, O. D. Rugină, C. Socaciu // *Not. Bot. Horti Agrobi.* – 2012. – Vol. 40(1). – P. 314–325.
7. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism [Text] / K. Hanhineva, R. Törrönen, I. Bondia-Pons [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010. – Vol. 11. – P. 1365–1402.
8. Polyphenols: food sources and bioavailability [Text] / C. Manach, A. Scalbert, C. Morand [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79(5). – P. 727–747.
9. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis [Text] / S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouysegou // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50. – P. 586–621.
10. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review [Text] / F. F. Anhe, Y. Desjardins, G. Pilon [et al.] // *PharmaNutrition*. – 2013. – Vol. 1. – P. 105–114.
11. Polyphenols in Human Health and Disease [Text] / ed. by R. R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi. – San Diego: Elsevier-Academic Press, 2013. – 1488 p.
12. Hajiaghaalipour F. Modulation of Glucose Transporter Protein by Dietary Flavonoids in Type 2

Diabetes Mellitus [Text] / F. Hajiaghaalipour, M. Khalilpourfarshbafi, A. Arya // *Int. J. Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 11. – P. 508–524.

13. Ametov A. S. Modern methods of type 2 diabetes mellitus therapy [Text] / A. S. Ametov // *Russian Medical Journal*. – 2008. – № 4. – P. 170–177.
14. α -Amylase Inhibitors: A Review of Raw Material and Isolated Compounds from Plant Source [Text] / P. M. Sales, P. M. Souza, L. A. Simeoni, D. Silveira // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 15(1). – P. 141–183.
15. Combined Effects of Green Tea Extracts, Green Tea Polyphenols or Epigallocatechin Gallate with Acarbose on Inhibition against α -Amylase and α -Glucosidase *in Vitro* [Text] / J. Gao, P. Xu, Y. Wang [et al.] // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18. – P. 11614–11623.
16. Xiao J. Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes: Current Insights and Future Perspectives [Text] / J. Xiao, P. Högger // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 22(1). – P. 23–38.
17. Gavrilova A. Ye. Hypoglycemic syndrome: causes, diagnostics [Text] / A. Ye. Gavrilova, V. V. Smirnov // *Lechaschi Vrach Journal*. – 2010. – № 11. – P. 34–41.
18. Chang-Chen K. J. Beta-cell failure as a complication of diabetes [Text] / K. J. Chang-Chen, R. Mullur, E. Bernal-Mizrachi // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2008. – Vol. 9(4). – P. 329–343.
19. Bioactivity of Flavonoids on Insulin-Secreting Cells [Text] / M. Pinent, A. Castell, I. Baiges [et al.] // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. – 2008. – Vol. 7(4). – P. 299–308.
20. Fang X. K. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity [Text] / X. K. Fang, J. Gao, D. N. Zhu // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 82. – P. 615–622.
21. Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase [Text] / C. E. Park, M. J. Kim, J. H. Lee [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 39. – P. 222–229.
22. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies [Text] / C. Manach, G. Williamson, C. Morand [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81 (suppl.). – P. 230S–242S.
23. Makarova M. N. Bioavailability and metabolism of flavonoids [Text] / M. N. Makarova // *Problems of Nutrition*. – 2011. – Vol. 80, № 3. – P. 4–12.
24. Overview of Metabolism and Bioavailability Enhancement of Polyphenols [Text] / U. Lewandowska, K. Szewczyk, E. Hrabec [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2013. – Vol. 61. – P. 12183–12199.
25. Konishi Y. Phenolic acids are absorbed from the rat stomach with different absorption rates [Text] / Y. Konishi, Z. Zhao, M. Shimizu // *J. Agric. Food Chem.* – 2006. – Vol. 54. – P. 7539–7543.
26. Polyphenols, dietary sources and bioavailability [Text] / M. D'Archivio, C. Filesi, R. Di Benedetto [et al.] // *Ann. Ist. super. sanità.* – 2007. – Vol. 43(4). – P. 348–361.

UDC 615.322:615.252.349.7:615.033/034

**PROSPECTS FOR DEVELOPMENT OF
ANTIDIABETIC POLYPHENOL-BASED DRUGS:
MECHANISMS OF HYPOGLYCEMIC ACTION
AND PHARMACOKINETICS**

Ruban E. A., Kolisnyk T. Ye., Slipchenko G. D.

Introduction. Diabetes mellitus is one of the most serious chronic diseases and considered to be non-infectious epidemic worldwide. Persistent hyperglycemia is a major hallmark of diabetes and risk factor for the development of its complications. Therefore, the main therapeutic goal in the treatment of diabetes is to reduce the elevated blood glucose level. Unfortunately, management of diabetes without any side effects is still a challenge to the modern medicine and pharmacy. Among potential alternatives to synthetic antidiabetic drugs plant polyphenols are very promising. However, polyphenol efficiency in diabetes is determined by their chemical structure and hence the affinity to a certain molecular targets in body tissues. Moreover, the bioavailability and other pharmacokinetic parameters of different individual substances may also vary significantly. In this context the present paper is devoted to the analysis of the available data on the hypoglycemic mechanisms and pharmacokinetics of various individual polyphenolic compounds in order to provide the necessary biopharmaceutical requirements in the development of a new blood glucose-lowering drug. **Materials and methods.** A systematic literature search of Pubmed, EMBASE and other databases with no language restrictions was performed until to the end of August 2015. The following terms were used: polyphenols, diabetes mellitus, hypoglycemic action, pharmacokinetics and bioavailability of polyphenols. **Results and discussion.** According to available experimental data various polyphenols may influence carbohydrate metabolism at many levels. The mechanisms by which plant polyphenols exert their hypoglycemic action are mediated primarily by their ability to directly bind to target proteins (or peptides) and include inhibition of carbohydrate digestion and glucose absorption in the intestine, stimulation of insulin secretion from the pancreatic β -cells, modulation of glucose release from the liver, activation of insulin receptors and glucose uptake in the insulin-sensitive tissues. On the other hand, most polyphenols are characterized by low bioavailability mostly due to intensive metabolism. Thus absorption of such polyphenols as anthocyanins, phenolcarboxylic acids and some others appears low, but it is supposed that it could have been underestimated because not all metabolites might have been considered. Besides the absorption rate of these compounds is very rapid and may take place already in stomach. In contrary, rutin and other quercetin glycosides are absorbed only after release of the aglycones by the intestinal microflora. The elimination half-lives of most polyphenols tend to be short, especially in the case of anthocyanins. However, some polyphenolic compounds such as quercetin glycosides may have longer half-lives, and even accumulate in plasma with repeated ingestion. **Conclusions.** Polyphenols have unique therapeutic

potential in the treatment of diabetes mellitus. Nevertheless, the possibility to use polyphenols as hypoglycemic agents in clinical practice is limited by their low bioavailability. Taking into account information reported in the literature on the hypoglycemic mechanisms and pharmacokinetics of polyphenols, promising method of increasing their bioavailability is the development of prolonged-release dosage forms based on polyphenol substances. This approach would extend residence time of polyphenols in the small intestine – the main site of hypoglycemic action in their intact, non-metabolized form, and will help maintain a constant concentration of active substances in the blood plasma, the target organs and tissues.

Key words: polyphenolic compounds, diabetes mellitus, hypoglycemic action, pharmacokinetics, bioavailability