



UO'K: 612.014.1

**FLAVONOIDLAR VA ULARNING DIABETGA QARSHI TA'SIRLARI: HUYAYRA  
MEXANIZMLARI****ФЛАВОНОИДЫ И ИХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ: КЛЕТОЧНЫЕ  
МЕХАНИЗМЫ****FLAVONOIDS AND THEIR ANTIDIABETIC EFFECTS: CELLULAR MECHANISMS****Собирова Гулрух Хасан кизи** 

Ферганский государственный университет, преподаватель кафедры зоологии и общей биологии

**Annotatsiya**

Qandli diabet (QD) butun dunyo bo'ylab keng tarqalgan metabolik kasallik bo'lib, tashvishli kasalliklar darajasi va tibbiyot xodimlariga katta yuk. QD insulin sintezi, sekretsiyasi, retseptorlari bilan bog'lanishi yoki insulin qarshiligining buzilishi tufayli qon glyukozasining ko'tarilishi bilan tavsiflanadi. Semizlik, urbanizatsiya va genetik mutatsiyalar kabi ichki va tashqi omillar QD rivojlanish xavfini oshirishi mumkin. Flavonoidlar meva va sabzavotlarda, shuningdek qo'ziqorinlarda ikkilamchi metabolit sifatida mavjud bo'lgan fenolik birikmalardir. Ularning tuzilishi 15 ta uglerod skeletlari va uchta uglerod zanjiri bilan bog'langan ikkita aromatik halqadan (A va B) iborat. Flavonoidlar yana 6 kichik sinfga bo'linadi: flavonollar, flavonlar, flavanonlar, izoflavonlar, flavanollar va antosiyandinlar. Tabiiy flavonoidlar diabetga qarshi ta'sirga ega. In vitro va hayvonlar modellari tadqiqotlari shuni ko'rsatadiki, ular diabet va uning asoratlarini oldini olish qobiliyatiga ega. Ushbu sharhning maqsadi dietali flavonoidlarning diabetga qarshi ta'siri va tanlangan yo'llar bo'yicha ularning asosiy molekulyar mexanizmlari: glyukoza tashuvchisi, jigar fermentlari, tirozin kinaz inhibitori, AMPK, PPAR va NF-kB bo'yicha mavjud bilimlarni umumlashtirishdir. Flavonoidlar glyukoza almashinuvini, jigar fermentlari faoliyatini va lipid profilini tartibga solish orqali diabet va uning asoratlari patogenezini yaxshilaydi. Ko'pgina tadqiqotlar diabetga xos parhez flavonoidlarining ijobiy rolini ko'rsatadi, ammo ta'sir qilish mexanizmlari va yon ta'siri ko'proq tushuntirishni talab qiladi. Umuman olganda, flavonoidlar yordamida diabetni davolash mexanizmlarini yaxshiroq tushunish uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi.

**Аннотация**

Сахарный диабет (СД) является преобладающим во всем мире метаболическим заболеванием с тревожным уровнем заболеваемости и огромным бременем для медицинских работников. СД характеризуется повышением уровня глюкозы в крови вследствие нарушения синтеза, секреции инсулина, связывания с рецептором или повышения резистентности к инсулину. Внутренние и внешние факторы, такие как ожирение, урбанизация и генетические мутации, могут увеличить риск развития СД. Флавоноиды – это фенольные соединения, существующие в качестве вторичных метаболитов во фруктах и овощах, а также в грибах. Их структура состоит из 15 углеродных скелетов и двух ароматических колец (А и В), соединенных тремя углеродными цепями. Флавоноиды подразделяются на 6 подклассов: флавонолы, флавоны, флаваноны, изофлавоны, флаванолы и антоцианидины. Природные флавоноиды обладают антидиабетическим действием. Как показывают исследования *in vitro* и на животных моделях, они способны предотвращать диабет и его осложнения. Цель этого обзора – обобщить современные знания о противодиабетическом действии пищевых флавоноидов и лежащих в их основе молекулярных механизмах на отдельные пути: транспортер глюкозы, печеночные ферменты, ингибитор тирозинкиназы, AMPK, PPAR и NF-κB. Флавоноиды улучшают патогенез диабета и его осложнений за счет регуляции метаболизма глюкозы, активности печеночных ферментов и липидного профиля. Большинство исследований иллюстрируют положительную роль конкретных пищевых флавоноидов при диабете, но механизмы действия и побочные эффекты требуют большего разъяснения. В целом, необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять механизмы лечения диабета с помощью флавоноидов.

**Abstract**

Diabetes mellitus (DM) is a prevailing global health metabolic disorder, with an alarming incidence rate and a huge burden on health care providers. DM is characterized by the elevation of blood glucose due either to a defect in insulin synthesis, secretion, binding to receptor, or an increase of insulin resistance. The internal and external factors such as obesity, urbanizations, and genetic mutations could increase the risk of developing DM. Flavonoids are phenolic compounds existing as secondary metabolites in fruits and vegetables as well as fungi. Their structure consists of 15 carbon skeletons and two aromatic rings (A and B) connected by three carbon chains. Flavonoids are furtherly classified into 6 subclasses: flavonols, flavones, flavanones, isoflavones, flavanols, and anthocyanidins. Naturally occurring flavonoids possess anti-diabetic effects. As *in vitro* and animal model's studies demonstrate, they have the ability to prevent diabetes and its complications. The aim of this review is to summarize the current knowledge addressing the

## БИОЛОГИЯ

*antidiabetic effects of dietary flavonoids and their underlying molecular mechanisms on selected pathways: Glucose transporter, hepatic enzymes, tyrosine kinase inhibitor, AMPK, PPAR, and NF-κB. Flavonoids improve the pathogenesis of diabetes and its complications through the regulation of glucose metabolism, hepatic enzymes activities, and a lipid profile. Most studies illustrate a positive role of specific dietary flavonoids on diabetes, but the mechanisms of action and the side effects need more clarification. Overall, more research is needed to provide a better understanding of the mechanisms of diabetes treatment using flavonoids.*

**Kalit so'zlar:** diabetes mellitus, flavonoidlar, giperglikemiya, diabetga qarshi, lipogenez

**Ключевые слова:** сахарный диабет, флавоноиды, гипергликемия, противодиабетические средства, липогенез.

**Key words:** diabetes mellitus, flavonoids, hyperglycemia, anti-diabetic, lipogenesis

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из эпидемий, бросающих вызов проблемам общественного здравоохранения во всем мире. Уровень распространенности диабета растет в геометрической прогрессии, и Всемирная организация здравоохранения прогнозирует, что к 2030 году диабет, как ожидается, станет седьмой по значимости причиной смерти во всем мире. Сахарный диабет — это нарушение обмена веществ, характеризующееся повышением уровня глюкозы в крови из-за нарушений действия инсулина, его секреции или того и другого (инсулин недостаточен или неэффективен). Тип 1, тип 2 и гестационный диабет являются тремя основными типами диабета, поражающими детей, взрослых и беременных женщин соответственно. Внутренние и внешние факторы, такие как ожирение, урбанизация, генетические мутации и недостаток физической активности, способствуют патогенезу диабета. Симптомы и признаки диабета включают полиурию (частое мочеиспускание), полифагию (повышенный голод), полидипсию (повышенную жажду), потерю веса и потерю сознания [13]. Диабет может привести к пагубным осложнениям, таким как нефропатия, атеросклероз и сердечная дисфункция, и поражать основные органы организма, такие как сердце, нервы, почки, глаза и кровеносные сосуды. Высокая смертность и заболеваемость диабетом в сочетании с более высоким риском бактериальных или вирусных инфекций или развития рака являются серьезной проблемой эпидемии заболеваний. Хотя в настоящее время не существует лекарства, диабет успешно лечится путем ведения здорового образа жизни в сочетании с применением антидиабетических средств и гипогликемических препаратов, таких как сульфонилмочевины, тиазолидиндионы (ТЗД) и бигуаниды, которые снижают уровень глюкозы в крови [8].

## ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И МЕТОДОЛОГИЯ

Сахарный диабет — пожизненное многофакторное заболевание с микро- и макрососудистыми осложнениями. Это побудило к применению различных фармакологических и нефармакологических терапевтических средств и мер для оказания помощи пациентам с диабетом с целью улучшения качества их жизни. Доступное в настоящее время лечение диабета в основном позволяет снизить и регулировать метаболизм глюкозы [3]. Первой линией вмешательства для пациентов с диабетом является изменение их образа жизни на более здоровое питание и физическую активность. Контролировать диабет непросто, поскольку он требует постоянной поддержки, медицинского внимания и обучения пациентов, чтобы предотвратить серьезные осложнения. Устойчивое ведение диабета является глобальной необходимостью в связи с ростом заболеваемости этим заболеванием. Диабет также может усиливать активацию апоптотических путей за счет снижения активности регуляторных генов апоптоза и каспаз, которые активируют митохондриальную дисфункцию и резистентность к инсулину.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Нутрицевтики — это натуральные продукты, полученные из фруктов и овощей, которые приносят множество преимуществ для здоровья. В течение последних 20 лет научное внимание уделялось природным соединениям, таким как флавоноиды, служащие противодиабетическими средствами [6].

Флавоноиды — это полифенолы, которые повсеместно встречаются в ежедневно потребляемых фруктах, овощах, орехах, какао, чае, семенах зерновых и травах. Они представляют собой большой класс, насчитывающий около 8000 фенольных соединений

[10, 12]. Флавоноиды рассматриваются как класс биологически активных вторичных метаболитов растений, известных как производители пигментов, ответственных за запах и цвет цветов, где они выполняют противовирусные, противоаллергические, антибактериальные и противовоспалительные функции. Структура флавоноидов состоит из 15 углеродных скелетов и двух ароматических колец (А и В), соединенных трехуглеродной цепью, которая обычно представляет собой кислородсодержащее гетероциклическое С-кольцо. На основе общей структуры кольца С, функциональных групп, присутствующих в кольце, и положения, в котором кольцо В присоединено к кольцам С, определяются шесть подклассов флавоноидов: флавоны; флавонолы; флаваноны; флаван-3-олы; изофлавоны; и антоцианоиды [9]. Флавоноиды оказывают множественное положительное влияние на здоровье при нарушениях обмена веществ, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, ожирение и диабет. Исследования и клинические исследования постулировали роль флавоноидов в профилактике и лечении некоторых вирусных заболеваний, таких как грипп. Они также служат антиоксидантами, которые модулируют окислительный стресс в организме, нейтрализуя действие форм азота и кислорода, тем самым предотвращая заболевание. Противодиабетическая активность флавоноидов поддерживает регуляцию переваривания углеводов, передачи сигналов инсулина, секреции инсулина, поглощения глюкозы и отложения жиров. Они нацелены на множество молекул, которые участвуют в регуляции нескольких путей, таких как улучшение пролиферации  $\beta$ -клеток, стимуляция секреции инсулина, снижение апоптоза и улучшение гипергликемии путем регулирования метаболизма глюкозы в печени [1]. Флавоноиды гидролизуют и конъюгируют основные ферменты кишечника, толстой кишки и печени. В кишечнике гидролизованные и конъюгированные ферменты превращают мономерные единицы флавоноидов в О-глюкурониды, сульфатный эфир и О-метилэфир. Конъюгация флавоноидов происходит в две фазы: в тонком кишечнике (первая фаза), а затем в печени, происходит конец первой фазы и начало второй фазы. В печени конъюгированные метаболиты подвергаются дальнейшей обработке с образованием производных сульфата и глюкуронида, где они легко выводятся из организма через желчь и мочу. фигура [1]. Неабсорбированные флавоноиды перемещаются в толстую кишку, где подвергаются гидролизу или ферментации микробиотой толстой кишки. Флавоноиды глюкурониды в печени гидролизуются микробиотой до агликонов, где они далее расщепляются до низкомолекулярных соединений, которые легко усваиваются. Флавонолы характеризуются ненасыщенным углеродным кольцом у углерода 2–3, которое окисляется по С4 и гидроксилируется по С3. Они в изобилии содержатся в салате, винограде, луке, капусте и ягодах [7].

Рутин добывают из растений, таких как апельсины, лимоны, виноград, персики, лаймы и гречка. Рутин также известен как гликозилированный кверцетин, софорин и кверцетин-3-О-рутиноза. Антидиабетическое действие рутина включает снижение всасывания углеводов из тонкого кишечника, улучшение поглощения глюкозы тканями, подавление тканевого глюконеогенеза, активацию секреции инсулина  $\beta$ -клетками, защиту островков Лангерганса от дегенеративных изменений. Рутин также снижает образование активных форм кислорода, предшественников конечных продуктов гликирования, сорбита и провоспалительных цитокинов. В нескольких экспериментальных исследованиях оценивались гиполипидемические и антигипергликемические эффекты рутина. Пероральное или внутрибрюшинное введение рутина (50 мг/кг или 100 мг/кг) в STZ-модель крыс с диабетом 1 типа значительно снижало гликированный гемоглобин (HbA1c) и уровень глюкозы в крови натощак (FBG) [5]. Когда крысам с диабетом давали рутин в дозе 100 мг/кг, происходило значительное повышение уровня инсулина и активности ферментов метаболизма углеводов. Кроме того, результаты показали значительное снижение уровня глюкозы в плазме. Введение рутина активирует печеночные ферменты, участвующие в глюконеогенном и липидном обмене, такие как гексокиназа. Флавоноид также значительно снижает уровень белка в моче, азота мочевины крови, интенсивность окислительного стресса и уровень глюкозы в крови натощак. Лечение рутином показало антиапоптотическое действие за счет повышения уровня активности В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2) и снижения уровня каспазы-3 в диабетической сетчатке. По сравнению с другими флавоноидами, такими как босвеллик, кверцетин и эллаговая кислота, рутин был наиболее активным

## БИОЛОГИЯ

флавоноидом в снижении FBG, сывороточных липидов и улучшении толерантности к глюкозе [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флавоноиды, которые в избытке содержатся во фруктах и овощах, оказывают преимущественно благотворное влияние на диабет. Употребление овощей и фруктов может помочь снизить уровень сахара в крови и снизить вероятность развития диабета. В целом возможно, что их сочетание с другими фитохимическими веществами может усилить антидиабетическое действие, но необходимы дополнительные исследования, чтобы поддержать этот многообещающий способ снижения уровня сахара в крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граф Б.А., Милбери П.Е., Блумберг Дж.Б. Флавонолы, флавоны, флаваноны и здоровье человека: Эпидемиологические данные. *Дж. Мед. Еда*. 2005 г.; 8 : 281–290. doi: 10.1089/jmf.2005.8.281.
2. Дель Рио Д., Калани Л., Скаццина Ф., Джечуи Л., Кордеро К., Бригенти Ф. Биодоступность катехинов из готового к употреблению чая. *Питание*. 2010 г.; 26 :528–533. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.013.
3. Джадхав Р., Пучакаяла Г. Гипогликемическая и противодиабетическая активность флавоноидов: босвеллиевой кислоты, эллаговой кислоты, кверцетина, рутина на крысах с диабетом 2 типа, индуцированным стрептозотоцин-никотинамидом. *Межд. Дж. Фарм. Фарм. наук*. 2012 г.; 4 : 251–256.
4. МакКриммон Р.Дж., Шервин Р.С. Гипогликемия при диабете 1 типа. *Диабет*. 2010 г.; 59 : 2333–2339. doi: 10.2337/db10-0103
5. Нитур НТ, Ансари А.А., Найк С.Р. Антигипергликемическая активность рутина у крыс с диабетом, вызванным стрептозотоцином: эффект, опосредованный цитокинами, антиоксидантами и липидными биомаркерами. *Индийский J. Эксп. Биол.* 2014 г.; 52 :720–727.
6. Онг К.С., Ху Х.Э. Влияние мирацетина на гликемию и метаболизм гликогена у диабетических крыс. *Наука о жизни*. 2000 г.; 67 : 1695–1705. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00758-X.
7. Панче А.Н., Диван А.Д., Чандра С.Р. Флавоноиды: обзор. *Дж. Нутр. наук*. 2016 год; 5 :с47. doi: 10.1017/jns.2016.41.
8. Парик Х., Шарма С., Хаджа Б.С., Джайн К., Джайн Г.С. Оценка гипогликемического и антигипергликемического потенциала *Tridax procumbens* (Linn.) *VMC Complement. Альтернативный. Мед.* 2009 г.; 9:48 . doi: 10.1186/1472-6882-9-48.
9. Скалберт А., Уильямсон Г. Диетическое потребление и биодоступность полифенолов. *Дж. Нутр.* 2000 г.; 130 :2073–2085С. doi: 10.1093/jn/130.8.2073S.
10. Собирова, Г. Х. (2023). ФЕНОЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВАХ. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 3 (11), 463-466.
11. Собирова, Г. Х. (2023). ТИПЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК И ИХ РОЛЬ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 3 (11), 467-469.
12. Собирова, Гулрух Хасан Кизи, & Рахимова, Дилфуза Хасанбаевна (2024). ФЛАВОНОИДЫ И ИХ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social*.
13. Филипп Дж., Ракка Д. Лечение диабета 2 типа: насколько безопасны современные терапевтические средства? *Межд. Дж. Клин. Практика*. 2009 г.; 63 :321–332. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01980.x.