

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© И.А. Яцков*, В.А. Белоглазов, С. Рой

Кафедра внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Согласно данным эпидемиологических исследований, количество пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысячи человек. Число больных продолжает расти, как и показатели распространенности и смертности, в особенности показатель среднего возраста умерших от СД1, в частности для представительниц женского пола за период с 2010 по 2022 гг. этот показатель снизился с 62,1 года до 56,0 лет. Гликирование структурных молекул органов и тканей приводит к их дисфункции и последующей инвалидизации пациента. Несмотря на развитие фармакологической промышленности и повсеместной доступности препаратов инсулина, далеко не все пациенты достигают целевых значений гликированного гемоглобина. Развитие вторичных нарушений, опосредованных дефицитом инсулина и нарушением гликемии, таких как дислипидемия, низкоинтенсивное воспаление, метаболическая эндотоксинемия и окислительный стресс приводит к повреждению стенок сосудистого русла, значительно увеличивая кардиоваскулярный риск у пациентов с СД1. Учитывая весь спектр патогенетических нарушений у пациентов с СД1, перспективным направлением является поиск дополнительных путей регуляции, в том числе с применением биологически активных соединений, содержащихся в растительном сырье, а в частности полифенолов. Данные литературы подтверждают противовоспалительный, антиоксидантный и гипогликемический эффекты полифенолов. Учитывая широкую доступность полифенолов в рационе, их многофакторное воздействие на метаболические пути, данные соединения являются перспективным инструментом влияния на патогенез различных патологий, в том числе СД1. В связи с вышеизложенным данный обзор посвящен влиянию полифенолов растительного происхождения, а в частности полифенолов винограда, на патогенез СД1 и возможные пути применения богатых полифенолами продуктов/препаратов с целью снижения рисков у пациентов с СД1. Путем анализа баз данных MedLine (PubMed) был проведен поиск по ключевым словам: «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» и «dyslipidemia», а также поиск в библиотеке eLibrary по ключевым словам: «диабет 1 типа», «полифенолы», «воспаление» и «дислипидемия». Большинство научных статей, представленных в данном литературном обзоре, опубликовано за последние 5 лет.

Данные, представленные в обзоре, дают право назвать полифенолы винограда потенциальным средством, которое в комбинации с основной терапией заболевания способно воздействовать на основные патогенетические механизмы СД1, приводя к улучшенному контролю гликемии, достижению целевых цифр липидного профиля и снижению оксидативного стресса. Дальнейшее изучение полифенолов, содержащихся в винограде и продуктах его переработки, позволит создать эффективное и, главное, безопасное терапевтическое средство для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1-го типа; полифенолы; дислипидемия; гипергликемия; виноград.

PROSPECTS FOR THE USE OF GRAPE POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Igor A. Yatskov*, Vladimir A. Beloglazov, Sandipan Roy

Department of Internal Medicine №2, «Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

According to epidemiological studies, the number of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in the Russian Federation is 277.1 thousand people. The number of patients continues to grow, as well as the prevalence and mortality rates, especially the negative trend is the average age of those who died from DM1, in particular for the female sex for the period from 2010 to 2022 this indicator decreased from 62.1 to 56.0 years. Glycation of structural molecules of organs and tissues leads to their dysfunction and subsequent disability of the patient. Despite the development of pharmacological industry and widespread availability of insulin preparations, not all patients reach target values of glycated hemoglobin. The development of secondary disorders mediated by insulin deficiency and impaired glycemia, such as dyslipidemia, low-intensity inflammation, metabolic endotoxemia, and oxidative stress leads to vascular channel wall damage, significantly increasing cardiovascular risk in patients with DM1. Taking into account the whole spectrum of pathogenetic disorders in patients with DM1, a promising direction is the search for additional ways of regulation, including the use of biologically active compounds contained in plant materials, and in particular polyphenols. Literature data confirm the anti-inflammatory, antioxidant and hypoglycemic effects of polyphenols. Given the wide availability of polyphenols in the diet, their multifactorial impact on

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



metabolic pathways, these compounds are a promising tool to influence the pathogenesis of various pathologies, including DM1. In view of the above, this review focuses on the influence of plant polyphenols, in particular grape polyphenols, on the pathogenesis of DM1, and possible ways of using polyphenol-rich foods/drugs to reduce risks in patients with DM1. By analyzing the MedLine (PubMed) databases, a search was conducted using the keywords, «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» and «dyslipidemia» and a search of the eLibrary library using the keywords, «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» and «dyslipidemia». Most of the scientific articles presented in this literature review were published in the last 5 years. The data presented in this review suggest that grape polyphenols are a potential agent that, in combination with mainstream disease therapy, can influence the underlying pathogenetic mechanisms of DM1, leading to improved glycemic control, achievement of lipid profile targets, and reduction of oxidative stress. Further study of polyphenols contained in grapes and grapes products will make it possible to create an effective and, most importantly, safe therapeutic agent for the reduction of cardiorespiratory stress.

KEYWORDS: *type 1 diabetes mellitus; polyphenols; dyslipidemia; hyperglycemia; grape.*

Согласно данным эпидемиологического исследования академика И.И. Дедова с соавт., проведенного в 2023 г., количество пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысячи человек [1]. Число пациентов продолжает расти, как и показатели распространенности и смертности, в особенности — среднего возраста умерших от СД1, в частности для представительниц женского пола за период с 2010 по 2022 гг. Этот показатель снизился с 62,1 года до 56,0 лет [1]. Учитывая наличие абсолютного дефицита инсулина у пациентов с СД1, золотым стандартом лечения данной патологии является заместительная терапия препаратами инсулина [2]. Избыточная гликемия приводит к гликированию структурных молекул органов и тканей, приводя к их дисфункции и последующей инвалидизации пациента [2]. Борьба с гликемией представляет собой основную цель в терапии СД1, однако несмотря на развитие фармакологической промышленности и повсеместной доступности препаратов инсулина, далеко не все пациенты достигают целевых значений гликированного гемоглобина [2]. Развитие вторичных нарушений, опосредованных дефицитом инсулина и нарушением гликемии, таких как дислипидемия, низкоинтенсивное воспаление, метаболическая эндотоксинемия и окислительный стресс, приводит к повреждению стенок сосудистого русла, значительно увеличивая кардиоваскулярный риск у пациентов с СД1 [3, 4, 5]. Учитывая весь спектр патогенетических нарушений у пациентов с СД1, перспективным направлением является поиск дополнительных путей регуляции, в том числе с применением биологически активных соединений, содержащихся в растительном сырье, а в частности полифенолов [6]. Данные литературы подтверждают противовоспалительный, антиоксидантный и гипогликемический эффекты полифенолов [7, 8, 9, 10]. Полифенолы повсеместно распространены в пищевых продуктах растительного происхождения, овощах, фруктах, кофе и чае [11]. Полифенолы в зависимости от особенностей химического строения могут быть классифицированы как флавоноиды, стильбены, лигнаны, фенольные кислоты, ресвератрол и т.д. [11]. Учитывая широкую доступность полифенолов в рационе, их многофакторное воздействие на метаболические пути, данные соединения являются перспективным инструментом влияния на патогенез различных патологий, в том числе СД1.

В связи с вышеизложенным данный обзор будет посвящен влиянию полифенолов, а в частности полифенолов винограда, на патогенез СД1 и возможные пути применения богатых полифенолами продуктов/препаратов с целью снижения рисков у пациентов с СД1.

Путем анализа баз данных MedLine (PubMed) был проведен поиск, по ключевым словам: «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» и «dyslipidemia», а также поиск в библиотеке eLibrary по ключевым словам: «диабет 1-го типа», «полифенолы», «воспаление» и «дислипидемия». Большинство научных статей, представленных в данном литературном обзоре, опубликовано за последние 5 лет.

ПОЛИФЕНОЛЫ ВИНОГРАДА

Полифенолы винограда состоят в основном из проантоцианидинов (мономеров, олигомеров и полимеров), антоцианов и небольшого количества других фенольных веществ, таких как фенольные кислоты, ресвератрол и его производные, флавонолы, флаваноны и флавоны [12]. Полифенолы красного вина включают как полифенолы винограда, так и новые фенольные продукты, образующиеся из них в процессе виноделия. Ферментативные и неферментативные реакции начинаются уже в начале изготовления вина (дробление) и продолжаются в течение всего периода ферментации и выдержки. Это приводит к большому разнообразию новых полифенолов и делает полифенольный состав вина более сложным [13]. Кроме того, полифенолы красного вина в основном состоят из свободных проантоцианидинов (мономеров, олигомеров и полимеров), свободных антоцианов, антоцианин-проантоцианидиновых комплексов (прямых или непрямых), пираноантоцианинов, а также небольшого количества других фенольных соединений [13].

Безусловно, полифенолами богат как сам виноград и его части, так и продукты его переработки. Спектр полифенольных соединений во многом варьируется в зависимости от сорта винограда, а также условий, в которых он произрастает, в связи с чем достаточно сложно стандартизировать количественный и качественный состав. В нашей работе в качестве примера мы решили представить показатели, описанные при изучении сортов винограда, выращенных в Республике Крым, а также продуктов их переработки (табл. 1) [14, 15, 16].

КВЕРЦЕТИН

По данным литературы, кверцетин винограда обладает перспективными антиоксидативными, противовоспалительными, антидиабетическими, антибактериальными, кардиоваскулярными и нейропротекторными свойствами [11]. В настоящее время возможные защитные эффекты

Таблица 1. Полифенольный состав сока винограда и продуктов его переработки

Продукт	Качественный состав	Количественный состав (мг/дм ³)
Виноградный сок сорта «Каберне»	Антоцианы	0,72
	Кверцетин-3-О-	0,90
	(+)-D-техин	0,07
	Кафтаровая кислота	49,76
	Сиреневая кислота	1,68
Виноградный сок сорта «Мерло»	Антоцианы	26,19
	Кверцетин-3-О-	3,66
	(+)-D-техин	2,12
	Кафтаровая кислота	104,35
	Галловая кислота	0,23
	Сиреневая кислота	7,70
Вино «Каберне» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	20,3
	Кверцетин-3-О-	8,5
	Кверцетин	2,8
	(+)-D-техин	34,7
	(-)-Эпикатехин	34,5
	Кафтаровая кислота	45,6
	Каутаровая кислота	7,5
	Галловая кислота	39,3
	Сиреневая кислота	7,0
	Олигомерные проантоцианидины	187,0
	Полимерные проантоцианидины	3045,0
Вино «Мерло» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	23,8
	Кверцетин-3-О-	15,9
	Кверцетин	1,6
	(+)-D-техин	44,8
	(-)-Эпикатехин	47,4
	Кафтаровая кислота	58,0
	Каутаровая кислота	10,0
	Галловая кислота	42,6
	Сиреневая кислота	5,3
	Олигомерные проантоцианидины	222,0
	Полимерные проантоцианидины	3723,0
Вино «Саперави» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	23,4
	Кверцетин-3-О-	11,5
	Кверцетин	1,2
	(+)-D-техин	26,8
	(-)-Эпикатехин	29,7
	Кафтаровая кислота	44,3
	Каутаровая кислота	7,4
	Галловая кислота	33,8
	Сиреневая кислота	9,0
	Олигомерные проантоцианидины	200,0
	Полимерные проантоцианидины	3525,0

Продолжение таблицы 1

Продукт	Качественный состав	Количественный состав (мг/дм ³)
Пищевой концентрат «Эноант» ООО «РЕССФУД»	Антоцианы	18,9
	Кверцетин-3-О-	3,1
	Кверцетин	49,6
	(+)-D-техин	177,6
	(-)-Эпикатехин	118,4
	Кафтаровая кислота	11,7
	Каутаровая кислота	1,8
	Галловая кислота	341,1
	Сиреневая кислота	22,6
	Олигомерные проантоцианидины	603,0
	Полимерные проантоцианидины	28 155,0
Пищевой концентрат «Фэнокор» ООО «РЕССФУД»	Кверцетин-3-О-	15,4
	Кверцетин	10,2
	(+)-D-техин	1752,6
	(-)-Эпикатехин	1374,2
	Галловая кислота	1119,2
	Олигомерные проантоцианидины	4598,0
	Полимерные проантоцианидины	172 662,0

кверцетина в отношении пациентов с СД1 в основном изучаются на животных и клеточных моделях. В исследовании Dai с соавт. было выявлено несколько протективных эффектов кверцетина, таких как снижение экспрессии индуцибельных синтаз оксида азота (iNOS), подавление транслокации ядерного фактора-κB (NF-κB) и ингибирование апоптоза β-клеток на фоне повреждения, вызванного цитокинами *in vitro* [17]. Кверцетин способствовал обновлению пула островковых клеток, увеличивая их дифференцировку из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крысы [18]. На стрептозотоциновой (СТЗ) модели СД1 у мышей, кверцетин способствовал пролиферации β-клеток, подавляя экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы p21, который индуцируется окислительным стрессом [19]. На аналогичной животной модели кверцетин повышал экспрессию антиоксидантных генов и увеличивал секрецию инсулина, предотвращая окислительный стресс и повреждение инсулинпродуцирующих клеток [20]. Важной особенностью является способность влияния кверцетина на липидный обмен [21]. Кверцетин увеличивает отток холестерина из макрофагов, ингибируя образование пенистых клеток посредством активации пути PPARγ-ABCA1, подавляет белок-переносчик триглицеридов (MTTP) и снижает образование хиломикрон, а также увеличивает селективный захват ЛПВП гепатоцитами [22, 23].

АНТОЦИАНЫ И ПРОЦИАНИДИНЫ

Антоцианы и процианидины, содержащиеся в продуктах переработки винограда, благотворно влияют на патогенетические механизмы СД1. Например, цианидин-3-глюкозид защищал β-клетки поджелудочной железы от повреждения, вызванного окислительным стрессом, *in vitro*, а также снижал уровень гликемии

и повышал толерантность к глюкозе у мышей с СТЗ-индуцированным диабетом [24]. На молекулярном уровне цианидин-3-глюкозид подавлял окислительный стресс, стимулируя экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1), опосредованную ядерным фактором E2 (Nrf2), через активацию сигнальных путей ERK1/2 и PI3K/AKT [25]. Кроме того, антоцианы протектируют и поддерживают функционирование островков поджелудочной железы после трансплантации [26]. Jeon с соавт. исследовали влияние экстракта черноплодной рябины, во многом сходного с полифенольным составом винограда, на модели СТЗ-индуцированного диабета. Авторы сообщили о снижении повышенного уровня глюкозы в крови на фоне приема полифенольного экстракта, а также о наличии у концентрата протективного действия на β-клетки поджелудочной железы [27]. Также отмечено влияние антоцианов на липидный профиль. Применение антоцианов влияет на моделирование липопротеинов, ингибируя переносчик эфиров холестерина (CETP), что сопровождается снижением концентрации ЛПНП и ЛПОНП [28].

ЭПИКАТЕХИНЫ И ГАЛЛОВАЯ КИСЛОТА

В исследовании Zhang и соавт. показано, что эпигалокатехин-3-галлат (EGCG), содержащийся в косточках винограда, предотвращает вызванную провоспалительными цитокинами гибель островковых клеток и восстанавливает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, путем подавления сверхэкспрессии iNOS и выработки NO [29]. Инкубация жировых клеток с EGCG способствовала регенерации ткани поджелудочной железы у крыс с СД1 через регуляцию антиоксидантной сигнализации ROS/sirtuin-1 (SIRT1) [30]. Сообщается, что применение 0,05% EGCG эффективно задерживает начало СД1 у NOD мышей, повышая уровень циркулирующего

противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) [31]. Также имеются данные о возможности EGCG изменять баланс между Th1/Th17 и Treg-клетками, преобразуя сигнал и активатор транскрипции 3 (STAT3)-опосредованный ROR γ t, что может протектировать мышей от развития СД1 [32]. В дополнение к этому эпикатехин может устранять нарушения липидного обмена и атеросклероз путем ингибирования сигнального пути SCAP/SREBP-1c [33]. Исследование Garud с соавт. показало существенное снижение уровня циркулирующего трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1) и снижение экспрессии ТФР- β 1 в почках на фоне применения галловой кислоты, замедляя развитие нефропатии при СД1 [34]. Также лечение галловой кислотой на модели СТЗ-индуцированного СД1 значительно снижало уровень глюкозы натощак, предотвращало развитие гиперлипидемии, гипертонии, брадикардии и структурных изменений в ткани сердца [35].

РЕСВЕРАТРОЛ

Ресвератрол винограда обладает иммуносупрессивными свойствами и проявляет защитные эффекты при аутоиммунных заболеваниях, например при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и СД1 [36]. Также ресвератрол повышает секрецию инсулина путем блокирования K_{ATP} - и K_v -каналов, восстанавливает функцию островковых клеток, усиления антиоксидантной способности и ингибирует клеточную инфильтрацию поджелудочной железы [37–40]. Ресвератрол также оказывает защитное действие против цитокин-индуцированной цитотоксичности, выработки NO и экспрессии iNOS в β -клетках поджелудочной железы. Как сообщалось, активированная ресвератролом SIRT1 гистоновая/белковая деацетилаза III класса может подавлять сигнальный путь NF- κ B, тем самым предотвращая вызванное цитокинами повреждение панкреатических β -клеток и поддерживая функцию β -клеток [41]. У крыс с СД1, вызванным СТЗ, введение ресвератрола также снижает оксидативный стресс и подавляет повреждение β -клеток поджелудочной железы и печеночную травму [38, 39]. Кроме того, ресвератрол оказывает иммунорегулирующее действие при СД1, снижая экспрессию хемокинового рецептора 6 (CCR6) на ИЛ-17-продуцирующих клетках и CD11b+F4/80hi макрофагах, тем самым блокируя их миграцию в ткань поджелудочной железы [40]. Примечательно, что эффективность и безопасность ресвератрола были предварительно изучены у пациентов с СД1. Movahed с соавт. провели исследовательское клиническое испытание, в котором приняли участие 13 пациентов с СД1, все пациенты получали ресвератрол в капсулах по 500 мг дважды в день в течение 60 дней и продемонстрировали, что прием ресвератрола оказывает сильное антидиабетическое и антиоксидантное действие у пациентов с СД1 [42]. Транс-ресвератрол приводил к нормализации уровней экспрессии ряда генов: подавленных при СД1 — каспазы 8 (CASP8), p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38 α MAPK), янус-киназы (JNK) и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1 (ERK1) и снижал до нормального уровня каспазы 3 (CASP3) и каспазы 9 (CASP9), цитохромов и регулятора апоптоза Bcl-2 на модели диабета у крыс [43]. Ресвератрол снижал СД1-индуцированный окислительный стресс и апоптоз

в яичках мышей с СД1 путем Akt-опосредованной активации Nrf2 через p62-зависимую деградацию Keap1 [44]. Также ресвератрол ослаблял перекисное окисление липидов и повреждение ДНК сперматозоидов у крыс с СД1, что положительно отражалось на фертильности мужских особей [45]. В дополнение к противодиабетическим эффектам ресвератрол может способствовать оттоку холестерина в ЛПВП, блокируя рецепторы ABCA1 или ABCG1 на макрофагах, тем самым активируя обратный транспорт холестерина (RCT), препятствуя образованию пенных клеток и увеличивая вывод холестерина с желчью [46].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ПРИ СД1 И ПОЛИФЕНОЛЫ

Недавние исследования фекальной метапротеомики доказали взаимосвязь между кишечным дисбалансом, повышенной кишечной проницаемостью и иммунными реакциями у пациентов с СД1 [47]. Так, у пациентов с СД1 выявлен высокий уровень воспаления в кишечнике, провоцирующий увеличение воспалительных белков (галектин-3 и фибриллин-1), а также усиление кишечной проницаемости из-за усиленного разрушения муцина и недостаточной продукции бутирата [47]. Следствием этого является микробная транслокация в кровеносную систему, что приводит к прямому и опосредованному иммунному поражению β -клеток поджелудочной железы [48]. Наблюдения показали, что некоторые микробные токсины оказывают негативное воздействие на β -клетки поджелудочной железы, что приводит к уменьшению размеров островков и снижению массы клеток [49]. В эксперименте доказано, что инъекция токсина *Streptomyces* и бафиломицина A1 вызывает нарушения в толерантности к глюкозе. Предполагается прямое взаимодействие между микробными токсинами и β -клетками поджелудочной железы [50]. Поражение же экзокринной части поджелудочной железы снижает экскрецию в кишечный тракт пищеварительных ферментов и ряда антимикробных пептидов, тем самым подавляя защиту от инфекций, нарушая регуляцию микробной флоры и модуляцию иммунной системы [51].

В экспериментах на животных было показано, что кателицидин оказывает влияние на стволовые клетки кишечника и β -клетки поджелудочной железы, улучшая их функции и снижая интенсивность воспаления [52]. Дисрегуляция связанного с кателицидином антимикробного пептида может привести к нарушениям микробиоты толстой кишки, что способствует развитию СД1 у мышей [53].

Известно, что повышенная кишечная проницаемость у пациентов с СД1 может возникнуть еще на ранних стадиях заболевания, даже до его клинических проявлений [54]. Это явление, вероятно, связано с активацией зонулина и не зависит от продолжительности СД1 или уровня гликированного гемоглобина [55]. Также было обнаружено, что уровни зонулина в крови повышены не только у пациентов с СД1, но и у их родственников, а также у людей с положительными аутоантителами, даже в отсутствие клинических проявлений заболевания [56].

Введение блокатора зонулина AT1001 на экспериментальной модели у крыс с естественно развившимся СД1 корректирует дефект кишечного барьера и снижает риск заболевания диабетом, что указывает на механистическую роль зонулин-зависимой модуляции кишечного

барьера в развитии СД1 [57]. Эти исследования подтверждают предполагаемую причинную связь повышенной проницаемости кишечника в патогенезе СД1, а не рассматривают его как побочное явление.

Полифенолы способны модулировать количественный и качественный состав микробиома кишечника. Механизм данного влияния не до конца известен, однако имеются частичные представления о непосредственном воздействии полифенолов на микробиом. Например, EGCG проявляет антибактериальную активность, повреждая липидный бислой клеточной мембраны стафилокок-

ка, снижает выработку слизи и ингибирует образование биопленки. EGCG также связывается и нейтрализует энтеротоксин В, обладает синергическим эффектом в сочетании с β -лактамами или карбапенемами [58]. Кроме того, EGCG убивает *Streptococcus pyogenes* и *Bacillus* spp. Флаван-3-олы обладают антибактериальным действием против различных штаммов бактерий, таких как *Clostridium* spp., *Salmonella typhi* и энтерогеморрагическая кишечная палочка [59]. Антоцианы и их метаболиты способствуют росту *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Enterococcus* spp., в то же время подавляя патогенную флору, ингибируя

Таблица 2. Влияние полифенолов на микробиом кишечника

Полифенол	Микробиота	Эффект
Кверцетин	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↑
	<i>Salmonella</i>	↓
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓
	<i>Flavobacterium</i> sp.	Не ингибирует
	Firmicutes	↓
Антоцианы	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↑
	<i>Helicobacter pylori</i>	↓
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
Эпигалокатехин-3-галлат	<i>Lactobacillus</i>	Не ингибирует
Катехины и эпикатехины	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Salmonella</i>	↓
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓
	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
Галловая кислота	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓
	<i>Flavobacterium</i> sp	Не ингибирует
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
	<i>Lactobacillus</i>	↑
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
Ресвератрол	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Prevotella</i>	↓
	Ruminococcaceae	↓
	<i>Bacteroides</i>	↑
	<i>Helicobacter pylori</i>	↓
	Firmicutes	↓
	<i>Lactobacillus</i>	↑
	<i>Bifidobacterium</i>	↑

Примечание: ↑ — способствует росту культуры бактерий, ↓ — ингибирует рост бактерий.

ферменты в реакции с сульфгидрильными группами или в результате более неспецифических взаимодействий с белками, приводящими к инактивации мембранного белка и потере его функции [60]. Вероятными мишенями в микробной клетке являются поверхностные адгезии, полипептиды клеточной стенки и мембраносвязанные ферменты. Антоцианидины также могут делать субстраты недоступными для микроорганизмов, как и некоторые олигоэлементы [61]. Полный спектр воздействия полифенолов на состав микрофлоры кишечника представлен в таблице 2 [62–64].

Таблица 3. Эффекты полифенолов винограда

Полифенол	Точка приложения	Эффект
Кверцетин	iNOS	↓
	NF-κB	↓
	апоптоз β-клеток	↓
	окислительный стресс	↓
	MTTP	↓
	образование хиломикронов	↓
	дифференцировка β-клеток	↑
	экспрессия антиоксидантных генов	↑
	секреция инсулина	↑
	отток (эффлюкс) холестерина из макрофагов	↑
	селективный захват ЛПВП гепатоцитами	↑
Антоцианы	уровень гликемии	↓
	окислительный стресс	↓
	ЛПНП и ЛПОНП	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
Эпигалокатехин-3-галлат	iNOS	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
	Th1/Th17	Th1 ↑ Th17 ↓
	регенерация ткани ПЖ	↑
Эпикатехины	SCAP/SREBP-1c	↓
Галловая кислота	ТФР-β1	↓
	уровень гликемии	↓
	секреция инсулина	↑
Ресвератрол	клеточная инфильтрация ПЖ	↓
	iNOS	↓
	NF-κB	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
	CCR6	↓
	окислительный стресс	↓
	апоптоз β-клеток	↓
	отток (эффлюкс) холестерина из макрофагов	↑
Транс-ресвератрол	CASP8, p38αMAPK, JNK и ERK1	↑
	CASP3, CASP9, цитохромы и Bcl-2	↓

Примечание: iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота, NF-κB — ядерный фактор каппа би, MTTP — белок-переносчик триглицеридов, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ПЖ — поджелудочная железа, Th1 — Т-хелперы 1-го типа, Th17 — Т-хелперы 17-го типа, SCAP/SREBP-1c — белок, активирующий расщепление SREBP /стерол-регуляторный элемент 1c, ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста-бета 1, CCR6 — C-C-рецептор хемокина 6, CASP8 — каспаза 8, p38αMAPK — p38 митоген-активируемые протеинкиназы, JNK — янус-киназы, ERK1 — внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 1, CASP3 — каспаза 3, CASP9 — каспаза 9, Bcl-2 — регулятор апоптоза Bcl-2.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ

Учитывая многогранный эффект полифенолов винограда (табл. 3), перспективным направлением является использование комбинаций и концентратов полифенолов для потенцирования их эффектов и воздействия сразу на несколько звеньев патогенеза при СД1.

Примером таких продуктов могут служить полифенольные концентраты «Эноант» и «Фэнокор», изготавливаемые из продуктов переработки винодельной промышленности в Республике Крым. Продукты

Таблица 4. Гликемический индекс винограда и продуктов его переработки [68]

Продукт	Гликемический индекс (%)	Количество сахаров на 100 г продукта (г)
Виноград	56	15,5
Изюм	65	59,2
Сок виноградный	70	14,2–27,8
Виноградный уксус	15	до 4
Сухое красное вино	44	до 2
«Фэнокор»	не рассчитан	до 4

имеют ряд отличий. Так, для «Эноанта» сырьем является и кожица винограда, и косточки, в то время как для производства «Фэнокора» используются только косточки винограда [16]. «Фэнокор» содержит высокие концентрации флавонов (кверцетин3-О и кверцетина), флаван-3-олов ((+)-Д-техина и (-)-Эпикатехина), галловой кислоты и проантоцианидинов, однако полностью лишен антоцианов кожицы винограда [15]. Сырье, безусловно, влияет на полифенольный состав, но и дает ряд возможных преимуществ, в том числе перед переработанным виноградом, изюмом и вином, содержащими сахара (табл. 4). Умеренный гликемический индекс и содержание сахаров делает ограниченным применение винограда, изюма и виноградного сока у пациентов с СД1 [65]. Несмотря на низкое содержание сахаров, алкоголь является ограничительным компонентом для применения сухих и крепленых вин. «Фэнокор» же практически полностью лишен сахаров или содержит их в следовых количествах (до 4 г на 100 мл продукта), что позволяет применять его у пациентов с СД1. Также «Фэнокор» лишен аллергенов кожицы винограда, что делает возможным использование препарата у пациентов с аллергией на виноград и продукты его переработки. Сообщается об антиоксидантных и цитопротекторных свойствах «Фэнокора», продемонстрированных на модели кобальт-индуцированной гистотоксической гипоксии и повреждения миокарда крыс [66]. На модели метаболического синдрома (МС) у крыс Таримовым с соавт. проведен сравнительный анализ эффективности богатых полифенолами продуктов на морфофункциональное состояние сердечной мышцы и крупных сосудов. При коррекции МС ресвератролом и «Фэнокором» отсутствовало стромально-сосудистое ожирение сердца, а также имела место нормализация строения среднего слоя

стенки аорты [67]. В связи с этим исследование препарата «Фэнокор» у пациентов с СД1 является перспективным и многообещающим направлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное дает право назвать полифенолы винограда потенциальным средством, которое в комбинации с основной терапией заболевания способно воздействовать на основные патогенетические механизмы СД1, приводя к улучшенному контролю гликемии, достижению целевых цифр липидного профиля и снижению оксидативного стресса. Дальнейшее изучение полифенолов, содержащихся в винограде и продуктах его переработки, позволит создать эффективное и, что главное, безопасное терапевтическое средство для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052, <https://rscf.ru/project/24-25-20052/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Яцков И.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Белоглазов В.А. — сбор и систематизация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Рой С. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1-S4. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>

3. Huang Q, Yang D, Deng H, et al. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):93-103. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0240>

4. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>

5. Okorokov PL, Anikhovskaia IA, Volkov IE, Yakovlev Mlu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011;37(2):247-249. doi: <https://doi.org/10.1134/S0362119711020137>

6. Li B, Pan LL, Pan X, et al. Opportunities and challenges of polyphenols and polysaccharides for type 1 diabetes intervention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(10):2811-2823. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2126962>

7. Feldman F, Koudoufio M, Desjardins Y, et al. Efficacy of Polyphenols in the Management of Dyslipidemia: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients*. 2021;13(2):672. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020672>
8. Overman A, Bumrungpert A, Kennedy A, et al. Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):800-808. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.2009.296>
9. Sarkhosh-Khorasani S, Sangsefidi ZS, Hosseinzadeh M. The effect of grape products containing polyphenols on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr J*. 2021;20(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00686-5>
10. Dragan S, Andrica F, Serban MC, Timar R. Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes. *Curr Med Chem*. 2015;22(1):14-22. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140826115422>
11. Luca SV, Macovei I, Bujor A, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(4):626-659. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
12. Santos-Buelga C, González-Paramás AM, Oludemi T, et al. Plant phenolics as functional food ingredients. *Adv Food Nutr Res*. 2019;90:183-257. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.012>
13. Li L, Sun B. Grape and wine polymeric polyphenols: Their importance in enology. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(4):563-579. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1381071>
14. Черноусова И.В., Мосолкова В.Е., Зайцев Г.П., и др. Полифенолы виноградной грозди, качественный и количественный состав, технологический запас. // *Химия растительного сырья*. — 2022. — №3 — С.291-300. [Chernousova IV, Mosolkova VE, Zajcev GP, et al. Polifenoly' vinogradnoj grozdi, kachestvenny' j i kolichestvenny' j sostav, tehnologicheskij zapas. // *Ximiya rastitel' nogo sy' r' ya*. 2022;(3):291-300. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2022039811>
15. Авидзба А.М., Кубышкин А.В., Гугучкина Т.И., и др. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда «Каберне-Совиньон», «Мерло», «Саперави». // *Вопросы питания*. — 2016. — Т.85. — №1 — С.99-109. [Avidzba AM, Kubyshkin AV, Guguchkina TI, et al. Antioksidantnaya aktivnost' produktov pererabotki krasnyh sortov vinograda \»Kaberne-Sovin'on\», \»Merlo\», \»Saperavi\». *Voprosy pitaniya*. 2016;85(1):99-109. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00013>
16. Зайцев Г.П., Мосолкова В.Е., Гришин Ю.В., и др. Фенольные компоненты винограда сорта Каберне-Совиньон винодельческих хозяйств Крыма // *Химия растительного сырья*. — 2015. — №2. — С.187-193. [Zaitsev GP, Mosolkova VE, Grishin YV, et al. Fenol'nye komponenty vinograda sorta Kaberne-Sovin'on vinodel'cheskih hozyajstv Kryma. *Ximiya rastitel' nogo syr' ya*. 2015;(2):187-193. (In Russ).]
17. Dai X, Ding Y, Zhang Z, et al. Quercetin and quercitrin protect against cytokine-induced injuries in RINm5F β -cells via the mitochondrial pathway and NF- κ B signaling. *Int J Mol Med*. 2013;31(1):265-271. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1177>
18. Miladpour B, Rasti M, Owji AA, et al. Quercetin potentiates transdifferentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into the beta cells in vitro. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):513-521. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0592-8>
19. Kobori M, Takahashi Y, Sakurai M, et al. Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(2):300-12. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500595>
20. Bagheri A, Ebrahimpour S, Nourbakhsh N, et al. Protective effect of quercetin on alteration of antioxidant genes expression and histological changes in the dental pulp of the streptozotocin-diabetic rats. *Arch Oral Biol*. 2021;125:105088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105088>
21. Ji X, Shi S, Liu B, et al. Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109338>
22. Ren K, Jiang T, Zhao GJ. Quercetin induces the selective uptake of HDL-cholesterol via promoting SR-BI expression and the activation of the PPAR γ /LXR α pathway. *Food Funct*. 2018;9(1):624-635. doi: <https://doi.org/10.1039/c7fo01107e>
23. Sun L, Li E, Wang F et al. Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10854-10860
24. Sun CD, Zhang B, Zhang JK, et al. Cyanidin-3-glucoside-rich extract from Chinese bayberry fruit protects pancreatic β cells and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Med Food*. 2012;15(3):288-98. doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.1806>
25. Li C, Yang B, Xu Z, et al. Protective effect of cyanidin-3-O-glucoside on neonatal porcine islets. *J Endocrinol*. 2017;235(3):237-249. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0141>
26. Liu Y, Wang Q, Wu K, et al. Anthocyanins' effects on diabetes mellitus and islet transplantation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(33):12102-12125. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2098464>
27. Jeon YD, Kang SH, Moon KH, et al. The Effect of Aronia Berry on Type 1 Diabetes In Vivo and In Vitro. *J Med Food*. 2018;21(3):244-253. doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3939>
28. 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):485-492. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27814>
29. Zhang Z, Ding Y, Dai X, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway. *Eur J Pharmacol*. 2011;670(1):311-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.033>
30. Chen T-S, Liao W-Y, Huang C-W, Chang C-H. Adipose-Derived Stem Cells Preincubated with Green Tea EGCG Enhance Pancreatic Tissue Regeneration in Rats with Type 1 Diabetes through ROS/Sirt1 Signaling Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(6):3165. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063165>
31. Fu Z, Zhen W, Yuskavage J, Liu D. Epigallocatechin gallate delays the onset of type 1 diabetes in spontaneous non-obese diabetic mice. *Br J Nutr*. 2011;105(8):1218-1225. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114510004824>
32. Tan J, Liu H, Huang M, et al. Small molecules targeting ROR γ t inhibit autoimmune disease by suppressing Th17 cell differentiation. *Cell Death Dis*. 2020;11(8):697. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02891-2>
33. Cheng H, Xu N, Zhao W, et al. (-)-Epicatechin regulates blood lipids and attenuates hepatic steatosis in rats fed high-fat diet. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(11). doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700303>
34. Garud MS, Kulkarni YA. Gallic acid attenuates type 1 diabetic nephropathy in rats. *Chem Biol Interact*. 2018;282:69-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.01.010>
35. Patel SS, Goyal RK. Cardioprotective effects of gallic acid in diabetes-induced myocardial dysfunction in rats. *Pharmacognosy Res*. 2011;3(4):239-245. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-8490.89743>
36. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:35. doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0038-6>
37. Chen WP, Chi TC, Chuang LM, Su MJ. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K(ATP) and K(V) channels of beta cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;568(1-3):269-277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.062>
38. Kaur G, Padiya R, Adela R, et al. Garlic and Resveratrol Attenuate Diabetic Complications, Loss of β -Cells, Pancreatic and Hepatic Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Front Pharmacol*. 2016;7:360. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00360>
39. Sedlak L, Wojnar W, Zych M, et al. Effect of Resveratrol, a Dietary-Derived Polyphenol, on the Oxidative Stress and Polyol Pathway in the Lens of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Nutrients*. 2018;10(10):1423. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101423>
40. Lee SM, Yang H, Tartar DM, et al. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(5):1136-1146. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2064-1>
41. Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Diabetes*. 2009;58(2):344-351. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1795>
42. Movahed A, Raj P, Nabipour I, et al. Efficacy and Safety of Resveratrol in Type 1 Diabetes Patients: A Two-Month Preliminary Exploratory Trial. *Nutrients*. 2020;12(1):161. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010161>

43. Al-Hussaini H, Kittaneh RS, Kilarkaje N. Effects of trans-resveratrol on type 1 diabetes-induced up-regulation of apoptosis and mitogen-activated protein kinase signaling in retinal pigment epithelium of Dark Agouti rats. *Eur J Pharmacol*. 2021;904:174167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174167>
44. Zhao Y, Song W, Wang Z, et al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. *Redox Biol*. 2018;14:609-617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.007>
45. Simas JN, Mendes TB, Fischer LW, et al. Resveratrol improves sperm DNA quality and reproductive capacity in type 1 diabetes. *Andrology*. 2021;9(1):384-399. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12891>
46. Francisco V, Figueirinha A, Costa G, et al. The Flavone Luteolin Inhibits Liver X Receptor Activation. *J Nat Prod*. 2016;79(5):1423-1428. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00146>
47. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, et al. Intestinal Metaproteomics Reveals Host-Microbiota Interactions in Subjects at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2178-2186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0777>
48. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, et al. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14650. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>
49. Calabrese CM, Valentini A, Calabrese G. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Frontiers in Nutrition*. 2021;7. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.612773>
50. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;9(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12673>
51. Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, et al. Orail-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metabolism*. 2017;25(3):635-646. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.007>
52. Wang S, Kai L, Zhu L, et al. Cathelicidin-WA Protects Against LPS-Induced Gut Damage Through Enhancing Survival and Function of Intestinal Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685363>
53. Liang W, Enée E, Andre-Vallee C, et al. Intestinal Cathelicidin Antimicrobial Peptide Shapes a Protective Neonatal Gut Microbiota Against Pancreatic Autoimmunity. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1288-1302.e16. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.272>
54. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*. 2011;12(6):449-458. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2010.00845.x>
55. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *Diabetes*. 2006;55(5):1443-1449. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1593>
56. Wood-Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(5). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3309>
57. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020;9:69. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
58. Cui Y, Oh YJ, Lim J, et al. AFM study of the differential inhibitory effects of the green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Food Microbiology*. 2012;29(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2011.08.019>
59. Vance SH, Tucci M, Benghuzzi H. Evaluation of the antimicrobial efficacy of green tea extract (EGCG) against streptococcus pyogenes in vitro. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 2011;47:177–182
60. Lacombe A, Wu VCH, et al. Antimicrobial action of the American cranberry constituents; phenolics, anthocyanins, and organic acids, against Escherichia coli O157:H7. *International Journal of Food Microbiology*. 2010;139(1-2):102–107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2010.01.035>
61. Puupponen-Pimiä R, Nohynek L, Alakomi H-L, Oksman-Caldentey K-M. The action of berry phenolics against human intestinal pathogens. *BioFactors*. 2005;23(4):243–251. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.5520230410>
62. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Nutr*. 2019;6:188. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00188>
63. Hervet-Hernández D, Goñi I. Dietary Polyphenols and Human Gut Microbiota: a Review. *Food Reviews International*. 2011;27(2):154 — 169. doi: <https://doi.org/10.1080/87559129.2010.535233>
64. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int*. 2015;2015:905215. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/905215>
65. Moodi V, Abedi S, Esmaeilpour M, et al. The effect of grapes/grape products on glycemic response: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2021;35(9):5053-5067. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.7135>
66. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Кубышкин А.В., Сатаева Т.П. Эффективность применения концентрата полифенолов винограда «Фэнкор» при гипоксическом повреждении миокарда. // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т.16. — №3 — С.34-42. [Zadniptyanyj IV, Tret'yakova OS, Kubyshekin AV, Sataeva TP. Protective effect of grapes polyphenol concentrate "Fenokor" in terms of hypoxic myocardial injury. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):34-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-34-42>
67. Таримов К.О., Субботкин М.В., Куланова А.А., и др. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме. // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т.17. — №2 — С.208-219. [Tarimov KO, Subbotkin MV, Kulanova AA, et al. Comparative analysis of cardiovascular system morphofunctional disorders' correction in a simulated metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):208-219. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12296>
68. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(5):1625-1632. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab233>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яцков Игорь Анатольевич**, к.м.н. [Igor A. Yatskov, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, ул. Бульвар Ленина, д. 5/7 [address: 5/7 Lenin Boulevard street, 295051 Simferopol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; Scopus Author ID: 7007129056; eLibrary SPIN: 7455-2188; e-mail: biloglazov@gmail.com

Рой Сандипан, студент [Sandipan Roy, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6717-3857>; e-mail: ordarulit21@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Рой С. Перспективы применения полифенолов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т.22. — №2. — С. 123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13128>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yatskov IA, Beloglazov VA, Roy S. Prospects for the use of polyphenols in patients with type 1 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13128>