

УДК 615.322 + 616.379-008.64](479.25)

Фруктозоиндуцированная токсичность: рациональность применения фитосбора

Л. М. Сукиасян

*Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: диетическая фруктоза, нейротоксичность, редокс-баланс, митохондриальный стресс, нейрональная пластичность, фитосбор

Настоящая статья является результатом обзора мировой литературы, посвященной фундаментальным исследованиям современной медицинской проблемы -- токсичности фруктозосодержащих диет. В статье освещается рациональность применения фитосбора в качестве поливалентного органопротектора. Известно, что длительное употребление фруктозы негативно сказывается на функциональном состоянии различных органов и систем организма. На сегодняшний день в научной литературе накоплено большое количество данных, свидетельствующих о кардио-, вазо-, нейро-, гепато-, нефротоксичности, индуцированных фруктозой. Исходя из этого изыскание методов цито- и органопротекции становится перспективным мультидисциплинарным научным направлением и динамично развивающейся отраслью профилактической медицины.

Согласно данным ВОЗ, среди населения мира в XXI веке наблюдается стремительный подъем заболеваемости сердечно-сосудистого, эндокринологического и неврологического генеза [1]. Более того, коморбидность эндокринологического профиля является предиктором неблагоприятного прогноза среди пациентов с сердечно-сосудистыми, неврологическими и другими распространенными заболеваниями, ухудшающими как прогноз таких пациентов, так и качество жизни. В силу того, что сахарный диабет (СД) является наиболее распространенной коморбидностью среди пациентов как кардиологического, неврологического профиля, так и пациентов с высоким гериатрическим индексом, оптимальная курация СД рассматривается в качестве стратегического компонента в маршрутизации таких пациентов [4].

В данном контексте следует отметить, что на сегодняшний день изменились взгляды в отношении безопасности длительного применения фруктозосодержащих диет в качестве заместительного режима питания у

диабетических пациентов. Еще 10 лет назад фруктоза считалась практически безвредным широко применяемым сахарозаменителем. Однако результаты современных исследований продемонстрировали, что данный изомер глюкозы из класса кетогексоз наряду с его широким применением является этиологическим фактором, запускающим развитие порочного круга, приводящего к дестабилизации гомеостаза организма в целом [17].

Таким образом, обогащенная фруктозой диета способствует развитию в организме различных патологических процессов, основные патогенетические звенья которых затрагивают развитие окислительного стресса и воспалительного процесса в различных органах и тканях [36].

Биохимические аспекты метаболизма фруктозы

Фруктоза (β -D-фруктофураноза) -- это эпимер глюкозы, широко встречающийся в пищевых продуктах, особенно во фруктах и меде [26]. Фруктоза является пятиуглеродным моносахаридом кетозой, поскольку имеет кетогруппу в положении второго углерода. Это основная структурная разница с глюкозой, являющейся альдозой, шестиуглеродным моносахаридом с альдегидной группой в положении первого углерода. Особенностью фруктозы является то, что в отличие от глюкозы, используемой практически всеми клетками организма для выработки энергии и имеющей для мозга исключительное значение, основным органом метаболизма фруктозы является печень. После всасывания в кишечнике фруктоза поступает в портальное кровообращение, достигает печени, поглощается гепатоцитами посредством GLUT2-опосредованного процесса и немедленно превращается с помощью кетогексокиназы-С (КГК-С) во фруктозо-1-фосфат (Ф-1-Ф). КГК-С является белковым продуктом одной из двух альтернативно сплайсированных изоформ гена КГК. Она отличается от изоформы КГК-А взаимоисключающим экзоном. КГК-С имеет высокое сродство к фруктозе и также значительно экспрессируется в почках и тонкой кишке, тогда как все другие ткани экспрессируют КГК-А без высокого сродства к фруктозе [12]. Основное различие между метаболизмом печеночной фруктозы и глюкозы заключается в том, что КГК-С-опосредованное фосфорилирование фруктозы и ее распад до триозофосфатов дигидроксиацетонфосфата (ДГАФ) и глицеральдегид-3-фосфата (Г-3-Ф) под действием фермента альдолазы В [33], которые затем либо превращаются в глюкозу посредством глюконеогенеза, либо в триацилглицеролы (ТАГ), является энергетически нерегулируемым процессом, в то время как гликолиз четко регулируется в соответствии с энергетическим состоянием клетки на уровне фосфофруктокиназы (ФФК) [18]. В результате фруктоза может непрерывно поступать в процесс гликолиза, в то время как метаболизм глюкозы регулируется ФФК по принципу обратной отрицательной связи. Таким образом, повышенное усвоение и метаболизм фруктозы способны вызывать снижение уровня печеночно-клеточной АТФ, что при-

водит к беспрепятственному усиленному гликолитическому пути из-за отсутствия ингибирования ФФК. Более того, постпрандиальные уровни Ф-1-Ф также могут аллостерически активировать белок, регулирующий глюкокиназу, который усиливает поглощение глюкозы, индуцируя челночную доставку глюкокиназы из ядра в цитоплазму и активируя процесс фосфорилирования, т. е. накопление глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) [37]. Примечательно также, что эксперименты на кроликах, вскармливаемых фруктозой, выявили повышение внутриклеточного уровня фруктозы-2,6-бисфосфата, мощного активатора ФФК. Наконец, повышенные уровни Ф-1-Ф также вызывают индукцию пируваткиназы печеночного типа. Таким образом фруктоза, очевидно, способна стимулировать поглощение глюкозы и процесс гликолиза в печени, минуя гормональную регуляцию, и опосредовать изменения в результате модификации различных альтернативных путей глюкозопревращающего метаболизма [31] (рисунок).

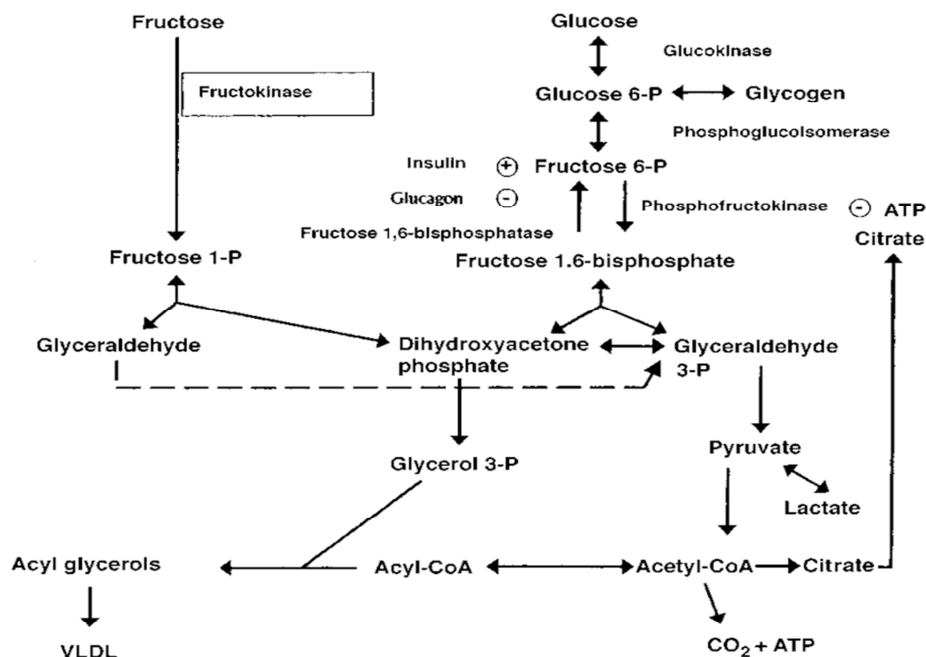


Рисунок. Биохимические аспекты метаболизма фруктозы [14]

Роль фруктозы в дестабилизации окислительно-восстановительного (редокс) баланса

Поддержание редокс-потенциала клетки является критически важным для обеспечения ее нормального функционирования [20]. Нарушение редокс-потенциала известно как окислительный стресс, развитие которого наблюдается на фоне дестабилизации антиоксидантной и прооксидантной систем и чревато окислительным взрывом, запускающим механизмы

клеточной гибели, как запрограммированного апоптоза, так и других видов смерти клетки, коими являются аутофагия и некроз [11]. В современной научной литературе достаточно сведений, свидетельствующих о том, что окислительным стрессом опосредованы такие патологические процессы, как атеросклероз, гипертензия, нейродегенеративные заболевания, диабет, бесплодие, синдром хронической усталости, процессы старения и т.д. В то же время следует отметить, что окислительный стресс в норме имеет критически важное значение для развертывания иммунно-протективных процессов в организме млекопитающих, путем образования активных радикалов, таких как АФК и АФА [30]. К тому же АФК рассматриваются как клеточные молекулы-мессенджеры, обеспечивающие нормальную синаптическую пластичность в функционировании мозга. Таким образом, этим радикалам характерна двоякая роль, определяемая дозозависимым эффектом [41]. Регуляция редокс-баланса осуществляется с помощью функционирования антиоксидант-прооксидантной системы. Антиоксидантная система включает вещества, ингибирующие генерацию АФК благодаря лимитации радикалообразующих реакций, таких как реакции Фентона, Габера-Вейса и других, или активно нейтрализующие уже образованные радикалы в результате физиологических и патологических процессов в организме. Известно, что основными антиоксидантами являются супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты глутатионовой системы. Результаты исследований по токсичности фруктозы свидетельствуют о том, что в плазме крови получающих фруктозу грызунов отмечается достаточно высокое содержание ТАГ [22]. В печени высокая концентрация ТАГ приводит к увеличению бета-окисления и повреждению клеток, т.е. к окислительному стрессу. В то же время прекращение потребления фруктозы в экспериментальной группе животных демонстрирует улучшение этих параметров, доказывая возможность обратимости фруктозоиндуцированных повреждений тканей. Это вполне может провоцировать высокий риск развития гипертонии при прогрессирующем увеличении потребления фруктозы [23]. Таким образом, обогащенная фруктозой диета способствует развитию окислительного стресса и воспалительного процесса в различных органах и тканях [24]. Кроме того, чрезмерное поглощение и фосфорилирование фруктозы в печени также может привести к истощению внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и в итоге к увеличению продукции мочевой кислоты, которая, в свою очередь, провоцирует метаболические осложнения. Гиперурикемия патогенетически связывается с гипертонией, диабетом, метаболическим синдромом, заболеваниями почек и ССЗ [21]. Следует отметить, что в случае фруктозоиндуцированной токсичности окислительный стресс является и следствием фруктации и накопления в инсулиннезависимых тканях патогенетических факторов -- конечных продуктов гликирования (AGEs) [8]. Все эти данные свидетельствуют о токсическом эффекте фруктозы при упот-

реблении в больших количествах и/или длительном ее воздействии на организм.

Нейротоксичность фруктозы

На основе систематизированного анализа недавно проведенных исследований следует отметить, что патогенетические пути реализации токсикогенного воздействия фруктозы могут происходить как непосредственно – путем дестабилизации редокс-потенциала, так и опосредованно – путем индуцирования образования глиоксаля и метилглиоксаля [25].

На сегодня одним из весьма очевидных проявлений токсичности фруктозы, и в то же время актуальной проблемой нейробиохимии и медицины, является негативное воздействие фруктозы на морфофункциональные характеристики нервной ткани организма, описанное как нейротоксичность [42]. Доказано, что диета с высоким содержанием фруктозы способна запускать повреждающее воздействие через многоступенчатый механизм, с промежуточными метаболитами, такими как глицеральдегид, глицеральдегид-3-фосфат и дигидроксиацетонфосфат, и путем образования высокореактивных альдегидов с последующей индукцией выраженного окислительного стресса [5]. С другой стороны, окислительный стресс способствует нарушению процессов возбудимости через модификацию мембраносвязанных каналов, обеспечивающих процессы реполяризации и последующей деполяризации, вызывая сбой нейрональной деятельности, что вполне может провоцировать и усугублять нейродегенеративные болезни [6]. Например, свидетельствуется, что у крыс диетиндуцированные эффекты ухудшают синаптическую пластичность гиппокампа и пространственную память [38]. Такое индуцированное окислительным стрессом воздействие проявляется и в изменении активности ацетилхолинэстеразы и нарушении митохондриальной функции различных структур головного мозга [16]. При этом следует отметить, что патофизиологические механизмы церебральных проявлений еще не полностью выяснены и требуют дальнейшего изучения в клинических испытаниях. Благодаря некоторым проведенным в данном направлении исследованиям, оценивающим влияние высоких уровней фруктозы в головном мозге крыс (индуцированного путем ее острого введения), был определен биохимический профиль спинномозговой жидкости и сыворотки крови, а также активность митохондриальных ферментов цикла Кребса в нейронах коры головного мозга [27]. Результаты исследования указали на повышенные уровни молочной кислоты в сыворотке крови и малатдегидрогеназы (МДГ) в клетках гиппокампа в экспериментальной модели животных. Как известно, МДГ задействована в окончательном этапе цикла Кребса, восстанавливая уровень оксалоацетата для непрерывного окисления ацетил-КоА в митохондриях, в процессе которого высвобождаются восстановительные эквиваленты NADH, окисляемые в комплексе дыхательной цепи I

[13]. МДГ также участвует в малатаспартатном челночном механизме, транслоцируя электроны из цитозольного NADH в митохондриальный матрикс для окисления в дыхательной цепи, так как митохондриальные мембраны непроницаемы для этого кофермента. Повышенные уровни лактата и МДГ свидетельствуют о митохондриальной дисфункции, определяемой как митохондриальный стресс, ровно как и об окислительном стрессе в целом [35]. Таким образом, острое введение фруктозы способно вызывать окислительное повреждение липидов и белков и изменение ферментативной антиоксидантной защиты в коре головного мозга, а как известно, окислительный стресс рассматривается в качестве одного из ключевых молекулярных механизмов метаболических дефектов, вызванных фруктозой [39].

Повышенная активность МДГ без параллельного увеличения активности других ферментов цикла может способствовать увеличению соотношения NADH / NAD⁺ и полному блокированию цикла, поскольку NAD⁺ также обеспечивает активность изоцитратдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. Более того, фруктозо-ассоциированный окислительный стресс опосредован также активацией альтернативного полиольного пути через продукцию NADH и тем, что альдозоредуктаза, конкурируя с глутатионредуктазой за NADPH, приводит к снижению глутатиона [19]. Доказано, что такая модификация биоэнергетики может лежать в основе нарушений когнитивных функций, синаптической пластичности, плотности дендритного пучка и нейрогенеза в гиппокампе, а также потере нейронов [29]. Таким образом, очевидно, что фруктоза оказывает нейротоксическое действие на кору головного мозга крыс в модели индуцированной фруктоземии, а токсичность фруктозы может играть важную роль в неврологических симптомах у больных, применяющих диеты с высоким содержанием фруктозы.

Рациональность применения фитосбора

Наряду с современными нетрадиционными методами профилактики и лечения различных заболеваний, предполагающими назначение синтетических препаратов, в последнее время все большее распространение и актуальность получают лекарственные растительные составы, являясь альтернативным или комплексным составляющим терапевтического потенциала. Некоторые растительные экстракты были оценены на предмет их возможного применения в качестве терапевтического потенциала в предотвращении прогрессирования заболеваний, в частности для предупреждения инсулинорезистентности и окислительного стресса, вызванного диетой с высоким содержанием фруктозы [28]. Одним из таких претендентов на высокую терапевтическую эффективность является фитосбор, зарекомендовавший себя с достаточно хорошей стороны и полу-

чающий все большую признательность и применение среди населения нашей страны [3].

В качестве такой фитотерапии использование фитосбора, включающего листья гидропонической *Stevia rebaudiana Bertoni* (стевия), *Lycium barbarum* (годжи), *Leonurus cardiac Lamiacea* (пустырник сердечный), *Melissa officinalis Lamiacea* (мелисса), а также представителей флоры Арцаха – *Sambucus nigra* (бузина черная), *Ganoderma Lucidum* (тутовник лакированный), рассматривается вполне рациональным подходом, обеспечивающим разнонаправленное протективное действие на организм. Приводим краткое описание составных компонентов фитосбора в свете их доказанных лекарственных морфофункциональных эффектов на организм.

Lycium barbarum в традиционной медицине еще издавна известен как эффективное природное средство для лечения сахарного диабета [40], так как имеет выраженный антигипергликемический эффект, отмеченный в результате усиления метаболизма глюкозы и повышения чувствительности инсулиновых рецепторов. Кроме того, *Lycium barbarum* проявляет активность в регуляции экспрессии факторов активации кровеносных сосудов для модуляции вазоконстрикции, дилатации и неоваскуляризации, таких как эндотелин-1 (ЕТ-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). *Lycium barbarum* может перестроить кровеносный сосуд и модулировать гемодинамику, воздействуя на клетки, связанные с кровеносными сосудами, и активирующие факторы.

Stevia rebaudiana Bertoni благодаря содержанию в листьях дитерпеновых гликозидов широко используется в качестве заменителя сахара, а природные фенольные соединения (флавоноиды) в листьях стевии характеризуются малой токсичностью, высокой и разносторонней активностью. Широкий спектр активности стевии включает, в частности, противодиабетическую, антиоксидантную, противовоспалительную [2]. Некоторые флавоноиды в ее составе являются даже более сильными антиоксидантами, чем β -каротин, витамины С и Е. Их антиоксидантная активность проявляется благодаря их синергизму с витаминами. Природные полифенолы могут модулировать редоксчувствительную сигнализацию, определяя степень окислительных потенциалов, регулируя ферменты, генерируя супероксид, перекись водорода и оксид азота и регулируя активацию транскрипционных факторов, чувствительных к окислителям. Гликозиды листьев стевии не только снижают экспрессию генов глюко-неогенеза в печени [7], повышают секрецию и активность инсулина, чувствительность клеток к действию инсулина на экспериментальной мышинной модели инсулинорезистентности, вызванной фруктозой, проявляя значительную гипогликемическую активность, но и снижают уровень окислительного стресса печени. Таким образом, известное гипогликемическое воздействие стевии оказывает посредством стимуляции выде-

ления инсулина, повышения толерантности к глюкозе и уменьшения выброса глюкагона. Кроме того, исследования показали, что растительные фитостеролы, структурно сходные с холестерином, конкурируют с холестерином за всасывание и, таким образом, играют значимую роль в поддержании здорового уровня холестерина. Таким образом, стевия благодаря содержащимся в ней стевиозидам и другим биологически активным веществам оказывает выраженное антиоксидантное, иммуномодуляторное и противоопухолевое воздействие [9], а эфирные масла в свою очередь обеспечивают противовоспалительное и заживляющее действие. Стевиозид воздействует как антагонист кальция, благодаря чему снижает артериальное давление и усиливает натрийурез. Показано также, что содержащиеся в стевии биологически активные вещества ускоряют процессы метаболизма стволовых клеток костного мозга, расширяют компенсаторные возможности организма, а изостевиол в составе стевии оказывает выраженное нейропротективное воздействие на ишемизированный мозг. Растительные NADPH-оксидазы, также известные как гомологи оксидазы респираторного взрыва, являются наиболее тщательно изученными ферментативными АФК-генерирующими системами, которые могут служить важными молекулярными звеньями во время АФК-опосредованной сигнализации в растениях [10]. Исследованиями на экспериментальной модели сахарного диабета II типа, вызванного интенсивным потреблением пищевой фруктозы, показано, что стевия проявляет мембраностабилизирующую роль путем снижения повышенного уровня общих фракций изоформ NADPH-оксидазы из тканей центральной нервной системы и регулирования NADPH-зависимой кислородпродуцирующей активности.

Leonurus cardiac обладает антибактериальной, антиоксидантной, противовоспалительной и обезболивающей активностью, а также используется в качестве дополнительного средства для улучшения работы сердца и кровообращения. Поскольку механизмы фруктозоиндуцированной нейротоксичности затрагивают нарушения митохондриальной функции и энергетического гомеостаза через митохондриальную генерацию АФК, сниженная продукция АФК предлагается в качестве возможного механизма нейропротекции и мембранопротекции в целом от воздействия патогенных факторов.

Sambucus nigra является хорошим источником белка, свободных и конъюгированных форм аминокислот, ненасыщенных жирных кислот, фракций клетчатки, витаминов, антиоксидантов и минералов. Компоненты с высокой биологической активностью в составе бузины, в первую очередь, включают полифенолы – соединения с потенциальными антиоксидантными свойствами. Противодействуя окислительному стрессу, повышая активность антиоксидантных ферментов глутатионовой системы в плазме крови и снижая уровень мочевой кислоты, это растение оказывает регулирующее влияние на артериальное давление, гликемию, а также

иммуностимулирующий, противоопухолевый и мембранопротекторный эффект [32].

Полисахариды гриба *G. lucidum* (GL-PSs) проявляют широкий спектр биологической активности, включая противовоспалительное, гипогликемическое, противоязвенное, противоопухолевое и иммуностимулирующее действие [15], а также различные биологически активные пептидогликаны с противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а терпены в их составе определяют гиполипидемическое и антиоксидантное действие.

Melissa officinalis еще издавна известна в традиционной медицине (более чем 2000 лет) и широко применяется как седативное, а также снижающее частоту сердечных сокращений, антибактериальное, противовоспалительное, антивирусное, спазмолитическое, антиоксидантное, нейротерапевтическое средство, периферический анальгетик, а также как средство, имеющее высокое сродство к холинергическим рецепторам [34]. Авиценна рекомендовал ее в качестве тонизирующего и седативного средства для лечения неврологических расстройств, благодаря наиболее важным ингредиентам в растении, коими являются фенольные соединения, флавоноиды, холинергические кислоты и производные терпенов.

Заключая краткий обзор составных компонентов данного фитосбора, можно констатировать, что последние, обладая вышеотмеченными протективными свойствами, уже в отдельности представляют собой уникальность в смысле их терапевтического потенциала. Интересным и необходимым является рассмотрение комплексного разностороннего воздействия фитосбора на отдельные функции органов и систем и на организм в целом с учетом качественных и количественных соотношений и взаимодействий составляющих общего.

Подводя итог обсуждаемой в настоящей статье теме, посвященной токсическому эффекту и действенным механизмам воздействия широко применяемых сегодня фруктозосодержащих диет, а также потенциальным возможностям натурального растительного лекарственного сырья в качестве фитотерапии, можно сделать следующее заключение:

- Фруктоза является углеводом с высоким токсическим эффектом, проявляющимся на уровне различных органов и систем организма.
- Фруктозу следует воспринимать в качестве инициатора, а также промотора заболеваний сердечно-сосудистого, неврологического и другого профилей.
- Стоит пересмотреть концепцию безопасности употребления фруктозы в качестве альтернативного заменителя глюкозы в рационе питания диабетических больных.

- Проведение преклинических испытаний на предмет определения рациональности применения данного фитосбора выглядит вполне оправданным с патофизиологической точки зрения.

Поступила 31.07.20

Ֆրուկտոզ-ասոցացված տոքսիկություն. դեղաբուսական հավաքածուի օգտագործման ռացիոնալությունը

Լ. Մ. Սուքիասյան

Հոդվածը ժամանակակից բժշկության արդի խնդիրներից մեկի՝ ֆրուկտոզի բարձր պարունակությամբ սննդակարգերի տոքսիկությանը վերաբերող համաշխարհային գրականության առկա հիմնարար հետազոտությունների տվյալների վրա կատարված ամփոփում է: Հոդվածում լուսաբանվում է պոլիվալենտ օրգանապրոտեկտոր դեղաբուսական հավաքածուի օգտագործման ռացիոնալությունը (նպատակահարմարությունը) կանխարգելիչ և համալիր թերապևտիկ ռազմավարությունների իրագործման ընթացքում: Հայտնի է, որ ֆրուկտոզի երկարատև օգտագործումը բացասաբար է անդրադառնում օրգանիզմի տարբեր օրգանների և համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա: Միտո-անոթային, էնդոկրին, արտազատական և այլ համակարգերի վրա ապացուցված ազդեցության հետ մեկտեղ, վերջին ուսումնասիրություններն ընդգծում են նման սննդակարգերի արտահայտված նեյրոտոքսիկությունը, որը դրսևորվում է սինապտիկ պլաստիկության գործընթացների խախտմամբ և ուղեկցվում է գլխուղեղի ճանաչողական, հոգեհուզական և այլ գործունեության դիսֆունկցիայով: Ֆրուկտոզ-ինդուցված տոքսիկության հիմնարար մեխանիզմները ներառում են օքսիդատիվ-վերականգնողական պոտենցիալի խանգարումները, ինչպես նաև միտոքոնդրիալ սթրեսը և, որպես հետևանք, ուղեղի տարբեր կառույցներում մորֆոֆունկցիոնալ փոփոխությունները: Ներկայացված դեղաբուսական հավաքածուի համապարփակ, համընդգրկուն ազդեցության դիտարկումը և վերջինիս ռացիոնալ կիրառումը օրգանների և համակարգերի առանձին գործառույթների, ինչպես նաև ամբողջ օրգանիզմի կարգավորման նպատակով, հաշվի առնելով բաղադրիչների որակական և քանակական հարաբերակցությունները և փոխազդեցությունները, կարող են դառնալ ֆրուկտոզ-հարուցված ախտաբանությունների և մասնավորապես ֆրուկտոզ-ասոցացված նեյրոտոքսիկության դեպքում կարևոր կանխարգելիչ և բուժական ուղղություններից մեկը:

Fructose-induced Toxicity: Rational Application of Herbal Collection

L. M. Sukiasyan

This article is the result of a review of the world literature devoted to fundamental research of modern medical problems, the toxicity of high fructose containing diets. The article highlights the rationality of the use of the herbal collection submitted as a polyvalent organoprotector and stabilizer in preventive medicine and complex therapeutic strategies. It is known that long-term use of fructose negatively affects the functional state of various organs and systems of the organism. Along with the proven impacts on the cardio-vascular, endocrine, excretory and other systems, recent studies underscore significant neurotoxicity of such diets manifested as impairment in the processes of synaptic plasticity and realized in dysfunction of cognitive, emotional and other types of activity of the brain. The fundamental mechanisms of the fructose-induced toxicity include impact of the redox potential, as well as mitochondrial stress and the mediated morpho-functional changes in different structures of the brain. Consideration of the complex multi-faceted effects of the submitted herbal collection on individual functions of organs and systems and on the body as a whole, taking into account the qualitative and quantitative relationships and interactions of its components can become one of the most important preventive and therapeutic directions in the fructose-induced pathologies, and the fructose-neurotoxicity in particular.

Литература

1. Глобальный доклад по диабету ВОЗ 2018 [Global report on diabetes]. ISBN 978-92-4 456525. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1>.
2. Каххорова Сохиба Ихтиёр Кизи, Кароматов Иномжон Джураевич (2017). Пищевое и лекарственное растение стевия (обзор литературы). Биология и интегративная медицина.(11), 107-125.-i
3. Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Аветисян Р.А. и др. Экспериментально-клиническое изучение влияния фитосбора Арцаха и диабета в комплексном лечении сахарного диабета. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX , 1, с. 95-101.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017, 16(6), с.5-56.
5. Adams SH, Stanhope KL, Grant RW, Cummings BP, Havel PJ. Metabolic and endocrine profiles in response to systemic infusion of fructose and glucose in rhesus macaques. Endocrinology, 2008, 149(6):3002-3008.
6. Agrawal R, Noble E, Vergnes L, Ying Z, Reue K, Gomez-Pinilla F. Dietary fructose aggravates the pathobiology of traumatic brain injury by influencing energy homeostasis and plasticity. J Cereb Blood Flow Metab., 2016, 36(5):941-953.

7. *Ahmad U, Ahmad RS.* Anti-diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med.*, 2018, 18(1):179. Published 2018, Jun 11. doi:10.1186/s12906-018-2245-2.
8. *Aragno M, Mastrocola R.* Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients.* 2017, 9(4):385.
9. *Babakhanyan M, Hovhannisian L, Gulyan A, et al.* The introduction of a new technical culture of sweet-herb (*Stevia Rebaudiana*Bertoni) in RA and NKR: a promising and profitable offer for public and private investments. *Journal Agroscience.* 2012, 5–6:296–302.
10. *Chavushyan VA, Simonyan KV, Simonyan RM, et al.* Effects of stevia on synaptic plasticity and NADPH oxidase level of CNS in conditions of metabolic disorders caused by fructose. *BMC Complement Altern Med.*, 2017, 17(1):540. Published 2017 Dec 19. doi:10.1186/s12906-017-2049-9
11. *Cheng SM, Cheng YJ, Wu LY, et al.* Activated apoptotic and anti-survival effects on rat hearts with fructose induced metabolic syndrome. *Cell Biochem Funct.*, 2014, 32(2):133-141.
12. *Diggle C.P., Shires M., Leitch D., et al.* Ketohexokinase; expression and localization of the principle fructose metabolizing enzyme. *J. Histochem. Cytochem.*, 2009, 57:763-774.
13. *Dupourque D and Kun E.* Malate dehydrogenases of ox kidney 2 Two substrate kinetic and inhibition analyses. *Eur J Biochem.*, 1969, 7: 247-252.
14. *Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ.* Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr.*, 2002, 76(5):911-922.
15. *Gao Y, Gao H, Chan E, et al.* Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice. *Immunol Invest.*, 2005, 34(2):171-198.
16. *Guimarães CA, Biella MS, Lopes A, et al.* In vivo and in vitro effects of fructose on rat brain acetylcholinesterase activity an ontogenetic study. *An Acad Bras Cienc.*, 2014, 86: 1919-1926.
17. *Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA.* Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.*, 2018, 128(2):545-555.
18. *Havel PJ.* Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.*, 2005, 63(5):133-157.
19. *Jarukamjorn K, Jearapong N, Pimson C, Chatuphonprasert W.* A High-Fat, High-Fructose Diet Induces Antioxidant Imbalance and Increases the Risk and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 2016:5029414.
20. *Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al.* Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.*, 2018, 68(5):1063-1075.
21. *Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, Sowers JR.* Fructose and uric acid: is there a role in endothelial function? *Curr Hypertens Rep.*, 2014, 16(6):434.
22. *Khan TA, Sievenpiper JL.* Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr.*, 2016, 55(Suppl 2):25-43.
23. *Khitan Z, Kim DH.* Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab.*, 2013, 2013:682673. doi:10.1155/2013/682673
24. *Lopes A, Vilela TC, Taschetto L, et al.* Evaluation of the effects of fructose on oxidative stress and inflammatory parameters in rat brain. *Mol Neurobiol.*, 2014, 50(3):1124-1130.
25. *Macongonde E.A., Costa N.L.F., Ferreira B.K., et al.* Neurotoxic effects of fructose administration in rat brain: implications for fructosemia. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 2015, 87:2.
26. *Mayes PA.* Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr.*, 1993, 58(5 Suppl):754-765.

27. *Monteiro AA, Biella MS, Bristot SF, et al.* Characterization of the biochemical profile in serum of young rats submitted to high concentrations of fructose. *Revista Inova Saúde*, 2012, 1: 116-129.
28. *Mudassir H.A., Qureshi.S.A.* Centratherrum anthelminticum minimizes the risk of insulin resistance in fructose-induced type 2 diabetes. *J App Pharm Sci.*, 2015, 5(Supplement 1): 074-078.
29. *Rafati A, Anvari E and Noorafshan A.* High fructose solution induces neuronal loss in the nucleus of the solitary tract of rats. *Folia Neuropathol.*, 2013, 51: 214-221.
30. *Roberts CK, Sindhu KK.* Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.*, 2009, 84(21-22):705-712.
31. *Rutledge AC, Adeli K.* Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev.*, 2007, 65:13-23.
32. *Salehi B, López MD, Martínez-López S, et al.* Stevia rebaudiana Bertonio bioactive effects: From in vivo to clinical trials towards future therapeutic approaches. *Phytother Res.*, 2019, 33(11):2904-2917.
33. *Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, et al.* Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr.*, 2010, 49(1):1-9.
34. *Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B.* Melissa officinalis L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.*, 2016, 188:204-228.
35. *Shi Q and Gibson GE.* Up-regulation of the mitochondrial malate dehydrogenase by oxidative stress is mediated by miR-743a. *J Neurochem.*, 2011, 118: 440-448.
36. *Soares E, Prediger RD, Nunes S, et al.* Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. *Neuroscience*, 2013, 250:565-577.
37. *Stanhope KL, Havel PJ.* Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.*, 2008, 19:16-24.
38. *Stranahan AM, Norman ED, Lee K, et al.* Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*. 2008, 18(11):1085-1088.
39. *Tran LT, Yuen VG and Mcneill JH.* The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2009, 332: 145-159.
40. *Wang H, Lau BW, Wang NL, et al.* Lycium barbarum polysaccharides promotes in vivo proliferation of adult rat retinal progenitor cells. *Neural Regen Res.* 2015, 10(12):1976-1981.
41. *Yoshihara E, Masaki S, Matsuo Y, Chen Z, Tian H, Yodoi J.* Thioredoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol.*, 2014, 4:514.
42. *Yukitoshi Izumi and Charles F. Zorumski.* Glial-Neuronal Interactions Underlying Fructose Utilization in Rat Hippocampal Slices. *Neuroscience.*, 2009, Jul 7; 161(3): 847-854.