

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ФИТОАДАПТОГЕНОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Дзампаева Ж.В., Нартикоева М.И.

*Лаборатория хронопатофизиологии и фитофармакологии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: dzhanaeva\_1991@mail.ru*

Метаболический синдром, известный также как синдром X, резистентность к инсулину, определяется ВОЗ как патологическое состояние, характеризующееся ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени, дислипидемией и сахарным диабетом 2-го типа. При этом повышается риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта миокарда. Поскольку в основе патогенеза метаболического синдрома лежат нарушения всех видов обмена веществ, единой схемы лечения для него не существует. Некоторые современные препараты для лечения метаболического синдрома или его компонентов широкодоступны, однако они дорогостоящие и могут вызывать побочные эффекты, в особенности со стороны ЖКТ. Поэтому возросла необходимость в дополнительных и альтернативных подходах, включая доступное и высокоэффективное растительное сырье. Целью написания данного обзора является анализ литературы за последние 10 лет в базах данных e-library и Pub-med, касающейся фитоадаптогенов – солодки голой, родиолы розовой и элеутерококка колючего, которые могут быть использованы в профилактике и лечении метаболического синдрома и связанных с ним осложнений. Обсуждаются потенциальные механизмы их воздействия на этиологию, факторы риска и звенья патогенеза метаболического синдрома.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, ожирение, солодка голая, родиола розовая, элеутерококк колючий.

## PROSPECTS OF COMPLEX PHYTOADAPTOGENES APPLICATION IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF METABOLIC SYNDROME

Dzampaeva Zh.V., Nartikoeva M.I.

*Department of chronopathology and phytopharmacology, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mail: dzhanaeva\_1991@mail.ru*

Metabolic syndrome, also known as syndrome X, insulin resistance, is defined by the WHO as a pathological condition characterized by obesity, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. The risk of coronary heart disease, stroke, and myocardial infarction increases. Since the pathogenesis of the metabolic syndrome is based on violations of all types of metabolism, there is no single treatment regimen for it. Some modern drugs for the treatment of metabolic syndrome or its components are widely available, but they have a high cost and can cause side effects. Therefore, the demand for additional and alternative approaches, including affordable and highly effective plant raw materials, has increased. The purpose of writing this review is to analyze the literature over the past 10 years in the e-library and Pub-med systems concerning phytoadaptogenes – *Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea* and *Acanthopanax senticosus*, that can be used in the prevention and treatment of metabolic syndrome and related complications. The potential mechanisms of their influence on the etiology, risk factors and links of the pathogenesis of the metabolic syndrome are discussed.

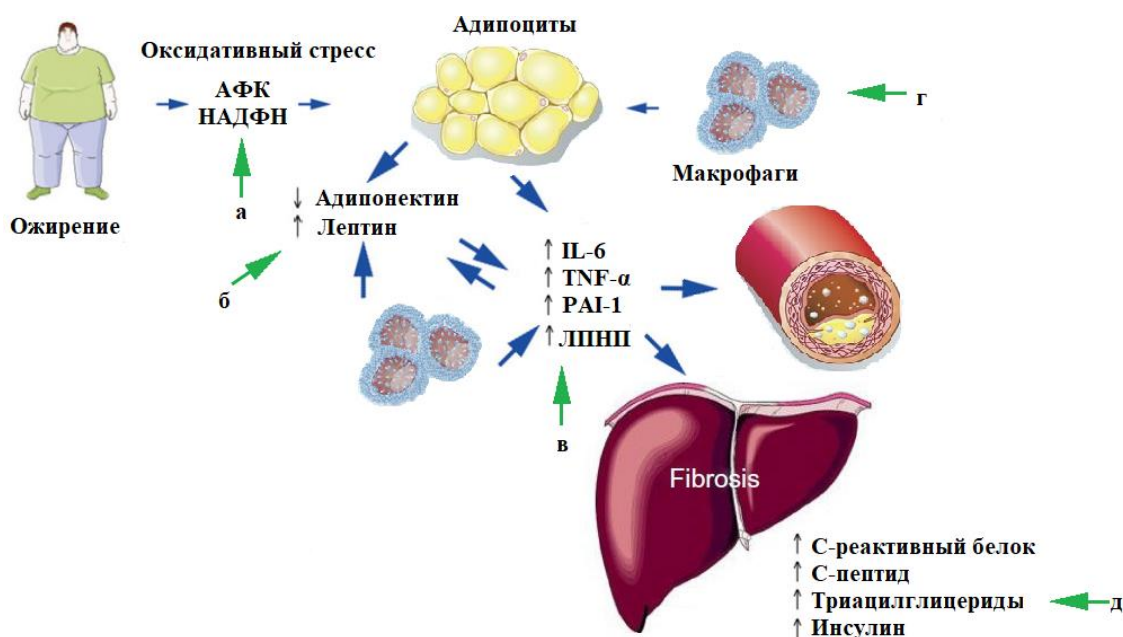
Keywords: abdominal obesity, *acanthopanax senticosus*, insulin resistance, *glycyrrhiza glabra*, metabolic syndrome, obesity, *rhodiola rosea*.

Метаболический синдром (МС) и ассоциированное с ним ожирение относятся к числу наиболее распространенных заболеваний во всем мире как среди взрослых, так и детей. По оценке ВОЗ, более 1 млрд человек имеют избыточную массу тела, а более 300 млн человек – ожирение. За последние 10 лет потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, их лечения, а также нахождения работников из-за этого на больничных составила 8,2 трлн рублей. Осложнения, связанные с лишним весом и ожирением,

обходится российским страховым компаниям в сумму от 21,6 до 22,1 млрд рублей в год. По данным Mc Kinsey Global Institute, экономический ущерб от ожирения в мире составляет около 2 трлн долларов [1].

Ожирение можно рассматривать как болезнь и как следствие воздействия современной цивилизации. Дети, подростки предпочитают высококалорийную пищу, много времени проводят у телевизора, компьютера, игровых приставок и др. У них не остается времени, а часто и желания на умственную и физическую активность, необходимую для нормального роста и развития [2].

Важную роль в возникновении массового ожирения на планете играют производство консервов, полуфабрикатов с длительным сроком хранения, фаст-фуд [3]. Повышенное потребление фруктозы с безалкогольными напитками, соками и предварительно упакованными продуктами питания увеличивает риск возникновения метаболического синдрома [4, 5]. Гормональные препараты и их аналоги применяют в птицеводстве и скотоводстве для сокращения сроков роста и созревания молодняка, а также стимуляции процессов яйцеобразования у птиц. При потреблении такого мяса у человека нарушается естественный баланс гормонов и, как следствие, появляется лишний вес [5].



*Рис. 1. Схема роли медиаторов воспаления и окисления в патогенезе атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме. Зелеными стрелками обозначены возможные механизмы лечебных эффектов фитоадаптогенов*

Также важным фактором в развитии эпидемии ожирения является недостаточная продолжительность сна, следовательно, снижение выработки мелатонина, который влияет на все виды обмена, в том числе и липидный [6].

Метаболический синдром, или синдром-X, характеризуется резистентностью к инсулину, гипергликемией, дислипидемией, гипертонией и ожирением; на его фоне увеличивается риск развития диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Также повышается риск повреждения и возникновения неалкогольной жировой болезни печени [7], так как в силу своего стратегического положения (между кишечником и системой кровообращения) печень выступает в роли буферного органа для регуляции метаболических процессов [8]. При патологических состояниях происходит быстрое повышение в печени маркеров окислительного стресса. Например, при гипергликемическом состоянии печень подвергается повреждению, опосредованному повышенной выработкой активных форм кислорода (АФК) [9].

Избыточная масса висцерального жира обуславливает высокое содержание циркулирующих свободных жирных кислот и способствует поглощению их клетками. Снижение высвобождения адипонектина из разрастающейся белой жировой ткани брюшной полости уменьшает поглощение и окисление митохондриями жирных кислот во многих тканях [9, 10]. Несмотря на повышенную выработку лептина висцеральным жиром, который обычно усиливает окисление жирных кислот, устойчивость тканей к лептину дополнительно способствует накоплению жирных кислот в цитозоле. В результате накапливается избыток внутриклеточных жирных кислот и их метаболитов (ацетил-КоА, диацилглицерида), что вызывает резистентность к инсулину [10, 11].

МС является провоспалительным и протромботическим состоянием, при этом жировая ткань играет основную роль в его возникновении [12, 13]. Жировая ткань в настоящее время считается биологически активным эндокринным и паракринным органом. Усиливается глюконеогенез в печени и снижается поглощение глюкозы скелетными мышцами; последнее повышает содержание глюкозы в плазме и стимулирует высвобождение инсулина поджелудочной железой, что приводит к гиперинсулинемии [7]. Повышение содержания глюкозы в плазме в сочетании с высоким уровнем инсулина замыкают порочный круг, происходит дальнейший липогенез. Адипоциты подвергаются гипертрофии и гиперплазии в ответ на избыток питательных веществ, и, как следствие, клетки начинают испытывать гипоксию. Гипоксия может привести к некрозу клеток с инфильтрацией макрофагами и продукцией адипоцитокинов, которые включают провоспалительные медиаторы интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), а также ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) (рис. 1). Эти цитокины вызывают воспалительную реакцию и повышают резистентность адипоцитов к инсулину [4].

При отсутствии лечения ожирение быстро прогрессирует с развитием метаболических нарушений и возникновением сопутствующих заболеваний. Поэтому актуальными являются

исследования по поиску новых способов лечения и профилактики метаболического синдрома, снижению риска возникновения побочных эффектов от проводимой терапии. Сложность патогенеза метаболического синдрома диктует необходимость разработки лекарственных препаратов широкого спектра фармакологической активности, которые бы воздействовали на несколько патогенетических звеньев и этиологических факторов данной патологии. Применение лекарственных растений с адаптогенными свойствами может стать значительным шагом в профилактике и лечении метаболического синдрома. Биологически активные вещества фитоадаптогенов (ФА), или модификаторы биологического ответа, воздействуют на центральные и местные регуляторные механизмы, модулируют состояние центральной нервной и эндокринной систем, чувствительность клеточных рецепторов к действию нейромедиаторов и гормонов [14–16]. ФА регулируют гомеостатические реакции через нейроэндокринную систему, контролируют стресс-активированные молекулярные шапероны (Hsp70), фактор транскрипции белка DAF-16. Адаптогены в условиях стресса повышают функциональную активность эпифиза [17]. ФА обладают индивидуальной терапевтической активностью и переносимостью, возрастающей с течением времени. ФА, применяемые в комплексе, модулируют биологические процессы. Среди известных и широко используемых фитоадаптогенов – солодка голая, родиола розовая, элеутерококк колючий (*Glycyrrhiza glabra*, *Rhodiola rosea*, *Acanthopanax senticosus*).

Целью исследования является обзор литературы за последние 10 лет в системах e-library и Pub-med, касающейся применения лекарственных растений в лечении и профилактике метаболического синдрома и ожирения.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы базы данных PubMed и e-library за период 2011–2021 гг. с использованием ключевых слов: «абдоминальное ожирение», «инсулинорезистентность», «метаболический синдром», «ожирение», «*Acanthopanax senticosus*», «*Glycyrrhiza glabra*», «*Rhodiola rosea*».

**Результаты исследования и их обсуждение.** *Элеутерококк колючий* (*Acanthopanax senticosus*) (AS) – лекарственное растение, относящееся к семейству аралиевых, произрастающее в России, Китае, Корее и Японии. Ранее из AS были выделены различные химические соединения, в том числе тритерпеноидные сапонины, хлорогеновая кислота, изофраксидин, элеутерозид В, элеутерозид Е и флавоноиды [18]. AS оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, стресс-лимитирующее действие [15, 18, 19].

Ряд исследователей доказали, что AS эффективен в качестве профилактического средства против ожирения и диабета [19, 20]. Введение экстракта AS крысам, которые находились на диете с высоким содержанием жиров в течение 4 недель, значительно уменьшило прирост массы по сравнению с контрольными крысами, которые содержались на

стандартной диете вивария [20], что указывает на его возможную роль в улучшении липидного профиля и предотвращении отложения жира в организме. Доказано, что потребление листьев AS позволяет регулировать уровень триглицеридов (ТГ) и холестерина в плазме крови мышей [21]. Предполагают, что уровень липидов в крови снижается за счет пищевых волокон в листьях AS, содержащих значительное количество клетчатки [21]. Было показано, что пищевые волокна снижают уровень ТГ в плазме и уровень холестерина, ингибируя всасывание пищевого холестерина или реабсорбцию желчных кислот [22]. Кроме того, Парнелл и Реймер выявили, что пищевые волокна увеличивали экскрецию желчных кислот с калом за счет повышения уровня экспрессии мРНК  $7\alpha$ -гидроксилазы холестерина (CYP7a1), ограничивающей скорость биосинтеза фермента желчных кислот в печени [21].

Эффект, оказываемый AS на липидный метаболизм тучных мышей, обусловлен потенциальной активностью антоцианов, входящих в его состав [22]. Антоцианы уменьшают накопление липидов в печени и улучшает чувствительность к инсулину за счет 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) в периферических тканях [22]. В печени активация АМФК ингибирует синтез жирных кислот и холестерина посредством фосфорилирования и дезактивации ацетил-КоА карбоксилазы и 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА, ответственных за усиление окисления жира [2, 19]. Экстракт AS повышает активность антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, в печени экспериментальных мышей с ожирением / диабетом 2-го типа. Было обнаружено, что экстракт AS уменьшает накопление АФК (супероксиданион радикал и  $H_2O_2$ ) [23]. Кроме того, активация АМФК в печени подавляет экспрессию гена липогенного фермента Fasn [24, 25], а также повышает экспрессию Cyp7a1 – биосинтетического фермента, ограничивающего скорость превращения холестерина в желчные кислоты [21].

Исследования последних лет показывают, что увеличение выработки активных форм кислорода из накопленной жировой массы приводит к повышенному системному окислительному стрессу, способствующему развитию хронических заболеваний, связанных с ожирением [13, 26]. АФК – побочные продукты митохондриального дыхания и ферментативных оксидаз – вызывают повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, а также могут выступать в качестве важных сигнальных молекул для общей клеточной функции [10, 11]. Кроме того, вызванный ожирением окислительный стресс в жировой ткани способен привести к увеличению воспалительных сигналов, нарушению регуляции адипокинов и резистентности к инсулину [27]. Поэтому очень важным при лечении ожирения является применение антиоксидантов. А одним из наиболее известных антиоксидантов растительного происхождения является *родиола розовая* [17].

*Rhodiola rosea* – двудомное многолетнее травянистое растение, относящееся к семейству толстянковых. Это растение в основном распространено в горных районах по всей северной части Азии и Европы и обычно используется в качестве травы в этих районах [17].

Было обнаружено, что спиртовой экстракт корневищ родиолы розовой оказывает ингибирующее действие на липазу в изолированной мышинной плазме *in vitro* [24, 25]. Родиола розовая повышает активность эндогенного антиоксидантного ферментативного ответа. Применение экстракта родиолы ингибирует активность пролин-дегидрогеназы (PDH) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PDH). Ингибирование активности PDH и G6PDH родиолой, вероятно, предотвращает окисление пролина, необходимого для образования АТФ, которое связано с эндогенным антиоксидантным ферментативным ответом через PPP, что приводит к ингибированию адипогенеза [25, 28].

Экстракт родиолы и ее основное биологически активное вещество тирозол повышают активность супероксиддисмутазы, что приводит к снижению содержания активных форм кислорода во время адипогенеза [17].

Еще один представитель фитоадаптогенов – солодка голая. *Glycyrrhiza glabra* (семейство бобовых), а именно лакрица, является хорошо известным лекарственным растением с тысячелетней историей фитотерапии. Традиционно источником биоактивных соединений считались только корни этого растения [17, 29].

Глицирризин, основной компонент корня солодки голой, улучшает резистентность к инсулину, предотвращает гипергликемию, дислипидемию и ожирение у крыс с метаболическим синдромом [29].

Лечение глицирризином снижало окислительный стресс, воспаление печени и предотвращало гибель апоптотических клеток у крыс, которых кормили фруктозой. Имеются данные о том, что глицирризин обладает терапевтическим потенциалом в отношении повреждения клеток печени при метаболическом синдроме [30]. Активные метаболиты глицирризина снижают уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови и печени крыс. Эффект связан с рецептором  $\gamma$ , активированным пероксисомными пролифераторами (PPAR $\gamma$ ) [31–33].

Повышенный уровень свободных жирных кислот активирует сигнализацию НАДФН-оксидазы и увеличивает выработку АФК. Снижение концентрации свободных жирных кислот глицирризином, возможно, связано с ингибированием образования АФК при метаболическом синдроме, что, в свою очередь, уменьшает окислительное повреждение кардиолипина и других ферментов, что приводит к улучшению функций митохондрий [29].

Стресс является важным этиологическим фактором развития метаболического синдрома. Неконтролируемый стресс изменяет характер питания, а также значимость и

потребление сладких продуктов; со временем это может привести к изменениям аллостатической нагрузки и вызвать нейробиологические адаптации. Эта связь может быть опосредована изменениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, метаболизмом глюкозы, чувствительностью к инсулину и другим гормонам, связанным с аппетитом, и гипоталамическим нейропептидам [2].

На уровне нейросхем хронический стресс может повлиять на мезолимбическую дофаминергическую систему и другие области мозга, участвующие в схемах стресса/мотивации. Вместе они могут синергетически потенцировать чувствительность к вознаграждению, предпочтения в еде, желание и поиск богатых фруктозой и сахарозой продуктов, а также вызывать метаболические изменения, которые способствуют набору жировой массы [2, 9].

Понимание связей и взаимодействий между стрессом, нейробиологическими адаптациями и ожирением важно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. Фитоадаптогены обладают выраженным стресс-лимитирующим эффектом [32]. ФА модулируют синтез кортизола и адренкортикотропного гормона при стрессе, повышают уровень нейрогомонов («гормонов радости» – эндорфинов, дофамина), проявляют нейропротекторную активность, продлевают стадию резистентности триады Селье [34, 35]; вторичные метаболиты ФА включают адаптацию клеток к стрессу, которая называется феноменом гермезиса или прекоондиционирования (ashormesisor preconditioning) [36]. Глицирризин *Glycyrrhiza glabra* значительно снижает секрецию фактора некроза опухолей- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, уменьшает образование АФК, индуцируя фосфорилирование АМРК (АМР-активируемую протеинкиназу), что приводит к усилению активности антиоксидантных ферментов [37].

**Заключение.** На основании вышеизложенного можно заключить, что фитоадаптогены при длительном применении формируют «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости» организма к неблагоприятному воздействию факторов внешней среды, т.е. происходит перестройка на более устойчивый уровень регуляции, что и объясняет системность их эффектов. Фитоадаптогены воздействуют на этиологию и патогенетические звенья метаболического синдрома по нескольким механизмам, поэтому они являются перспективными препаратами в комплексной борьбе с лишним весом. Применять их в комплексе более целесообразно в связи с модулированием биологических эффектов, в отличие от монотерапии, и, что не менее важно, нежелательные побочные эффекты развиваются редко [16, 38]. Поиск наиболее эффективных комбинаций фитоадаптогенов для коррекции метаболических нарушений позволит создать новые методы долговременной профилактики и комплексной терапии метаболического синдрома.

## Список литературы

1. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018. vol. 20. no. 2. P. 12-16.
2. Xu H., Li X., Adams H., Kubena K., Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *International Journal of Molecular Science*. 2018. vol. 20. no. 1. P. 128-131.
3. Pan Y., Kong L.D. High fructose diet-induced metabolic syndrome: Pathophysiological mechanism and treatment by traditional Chinese medicine. *Pharmacological Research*. 2018. vol. 20. no. 130. P. 438-450.
4. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinical Dermatology*. 2018. vol. 36. no. 1. P. 14-20.
5. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. vol.20. no. 960. P. 1-17.
6. Shetty A., Hsu J.W., Manka P.P., Syn W.K. Role of the Circadian Clock in the Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018. vol. 63. no. 12. P. 3187-3206.
7. Asrih M., Jornayvaz F.R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015. vol. 418. no. 1. P. 55-65.
8. Cariou B., Byrne C.D., Loomba R., Sanyal A.J. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021. vol. 23. no. 5. P. 1069-1083.
9. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017. vol. 11. no. 8. P. 215-225.
10. Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Capó X., Bouzas C., Mateos D., Pons A., Tur J.A., Sureda A. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants (Basel)*. 2020. vol. 9. no. 3. P. 236.
11. Tian C., Hao L., Yi W., Ding S., Xu F. Polyphenols, Oxidative Stress, and Metabolic Syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. vol. 2020. P. 7398453.
12. Zafar U., Khaliq S., Ahmad H.U., Manzoor S., Lone K.P. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018. vol. 17. no. 3. P. 299-313.



13. Aboonabi A., Meyer R.R., Singh I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. *Journal of Human Hypertension*. 2019. vol. 33. no. 12. P. 844-855.
14. Пovyдыш М.Н., Лужанин В.Г., Ивкин Д.Ю., Белоусов М.В., Яковлев Г.П. Перспективы использования фитотерапевтических средств при нарушениях жирового и углеводного обменов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 3. Вып. 24. С. 130-135.
15. Sekhon-Loodu S., Rupasinghe H.P.V. Evaluation of Antioxidant, Antidiabetic and Antiobesity Potential of Selected Traditional Medicinal Plants. *Frontiers in Nutrition*. 2019. vol. 25. no. 6. P. 53.
16. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology. *Phytomedicine*. 2018. vol. 50. no. 4. P. 257-284.
17. Арушанян Э.Б., Бейер Э. Растительные адаптогены. Ставрополь. 2009. 232 с.
18. Saito T., Nishida M., Saito M., Tanabe A., Eitsuka T., Yuan S.H., Ikekawa N., Nishida H. The fruit of *Acanthopanax senticosus* improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation by modulation of liver adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and lipogenic gene expression in high-fat diet-fed obese mice. *Nutrition Research*. 2016. vol. 36. no. 10. P. 1090-1097.
19. Ahn J., Um M.Y., Lee H., Jung C.H., Heo S.H., Ha T.Y. Eleutheroside E, An Active Component of *Eleutherococcus senticosus*, Ameliorates Insulin Resistance in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013. vol. 2013. P. 934183.
20. Nishida M., Kondo M., Shimizu T., Saito T., Sato S., Hirayama M., Konishi T., Nishida H. Antihyperlipidemic effect of *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim) Harms leaves in high-fat-diet fed mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2016. vo. 196. no. 11. P. 3717-3722.
21. Cha Y.S., Rhee S.J., Heo Y.R. *Acanthopanax senticosus* extract prepared from cultured cells decreases adiposity and obesity indices in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *Journal of Medical Food*. 2004. vol. 7. no. 4. P. 422-429.
22. Park S.H., Lee S.G., Kang S.K., Chung S.H. *Acanthopanax senticosus* reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Archives of Pharmaceutical Research*. 2006. vol. 29. no. 9. P. 768-776.
23. Hong J.H., Cha Y.S., Rhee S.J. Effects of the Cellcultured *Acanthopanax senticosus* Extract on Antioxidative Defense System and Membrane Fluidity in the Liver of Type 2 Diabetes Mouse. *Journal of Clinical Biochemical Nutrition*. 2009. vol. 45 no. 1. P. 101-109.
24. Lee Y.H., Hsu H.C., Kao P.C., Shiao Y.J., Yeh S.H., Shie F.S., Hsu S.M., Yeh C.W., Liu H.K., Yang S.B., Tsay H.J. Augmented Insulin and Leptin Resistance of High Fat Diet-Fed APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> Transgenic Mice Exacerbate Obesity and Glycemic Dysregulation. *International Journal of Molecular Science*. 2018. vol. 19. no. 8. P. 2333.

25. Kobayashi K., Yamada K., Murata T., Hasegawa T., Takano F., Koga K., Fushiya S., Batkhuu J., Yoshizaki F. Constituents of *Rhodiola rosea* showing inhibitory effect on lipase activity in mouse plasma and alimentary canal. *Planta Medica*. 2008. vol. 74. no. 14. P. 1716-1719.
26. Guembe M.J., Fernandez-Lazaro C.I., Sayon-Orea C., Toledo E., Moreno-Iribas C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2020. vol. 22. no. 1. P. 195.
27. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2018. vol. 40. no. 2. P. 215-224.
28. Lee O.H., Kwon Y.I., Apostolidis E., Shetty K., Kim Y.C. *Rhodiola*-induced inhibition of adipogenesis involves antioxidant enzyme response associated with pentose phosphate pathway. *Phytotherapy Research*. 2011. vol. 25. no. 1. P. 106-115.
29. Zheng Y., Lee J., Lee E.H., In G., Kim J., Lee M.H., Lee O.H., Kang I.J. A Combination of Korean Red Ginseng Extract and *Glycyrrhiza glabra* L. Extract Enhances Their Individual Anti-Obesity Properties in 3T3-L1 Adipocytes and C57BL/6J Obese Mice. *Journal of Medical Food*. 2020. vol. 23. no. 3. P. 215-223.
30. Liou C.J., Lee Y.K., Ting N.C., Chen Y.L., Shen S.C., Wu S.J., Huang W.C. Protective Effects of Licochalcone A Ameliorates Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Via Promotion of the Sirt-1/AMPK Pathway in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cells*. 2019. vol. 8. no. 5. P. 447.
31. Hasan M.K., Ara I., Mondal M.S.A., Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra*. *Heliyon*. 2021. vol. 7. no. 6. P. e07240.
32. Alizadeh M., Namazi N., Mirtaheri E., Sargheini N., Kheirouri S. Changes of Insulin Resistance and Adipokines Following Supplementation with *Glycyrrhiza glabra* L. Extract in Combination with a Low-Calorie Diet in Overweight and Obese Subjects: a Randomized Double Blind Clinical Trial. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2018. vol. 8. no. 1. P. 123-130.
33. Ahn J., Lee H., Jang J., Kim S., Ha T. Anti-obesity effects of glabridin-rich supercritical carbon dioxide extract of licorice in high-fat-fed obese mice. *Food Chemical Toxicology*. 2013. vol. 51. no. 4. P. 439-45.
34. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine*. 2019. vol. 60. no. 2. P. 1528 -1581.
35. Dinel A.L., Guinobert I., Lucas C., Blondeau C., Bardot V., Ripoche I., Berthomier L., Pallet V., Layé S., Joffre C. Reduction of acute mild stress corticosterone response and changes in stress-responsive gene expression in male Balb/c mice after repeated administration of a *Rhodiola rosea* L. root extract. *Food Science & Nutrition*. 2019. vol. 7. no. 11. P. 3827-3841.

36. Panossian A.G., T. Efferth, A. N. Shikov, O. N. Pozharitskaya, K. Kuchta, P. K. Mukherjee, S. Banerjee, M. Heinrich, W. Wu, D. Guo, Wagner H. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. *Medical Research Reviews*. 2020. vol. 41. no. 1. P. 630–703.
37. Li Z., Chen C., Zhu X., Li Y., Yu R., Xu W. Glycyrrhizin Suppresses RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Oxidative Stress Through Inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPK and Activating AMPK/Nrf2. *Calcified Tissue International*. 2018. vol. 11. no. 3. P. 324-327.
38. Бочарова О.А., Барышников А.Ю., Давыдов М.И. Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2018. 224 с.