



© И. И. Новикова, А. С. Огудов, И. Г. Шевкун, Е. В. Серенко, Н. Ф. Чуенко,
С. М. Гавриш, М. В. Семенихина, Н. Ю. Крючкова

DOI: [10.15293/2658-6762.2105.08](https://doi.org/10.15293/2658-6762.2105.08)

УДК 613.26+613.03+616.08+378

Противовоспалительный, гипогликемический и гиполипидемический эффект экстракта листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* на экспериментальной модели сахарного диабета и ожирения у лабораторных животных

И. И. Новикова, А. С. Огудов (Новосибирск, Россия), И. Г. Шевкун (Москва, Россия),
Е. В. Серенко, Н. Ф. Чуенко, С. М. Гавриш, М. В. Семенихина (Новосибирск, Россия),
Н. Ю. Крючкова (Омск, Россия).

Проблема и цель. В работе представлены результаты экспериментальных исследований по оценке противовоспалительного, гипогликемического и гиполипидемического эффекта экстракта листьев *Stevia rebaudiana Bertoni*.

Цель исследования: оценить возможность использования экстрактов листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* в рационе в качестве природного сахарозаменителя при организации питания

Новикова Ирина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, директор, «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: novik_ir70@rambler.ru

Огудов Александр Степанович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии с санитарно-химической лабораторией, «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Шевкун Ирина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, начальник, Управление санитарного надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: Shevkun_IG@gsen.ru

Серенко Евгений Владимирович – младший научный сотрудник, отдел токсикологии с санитарно-химической лабораторией, «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: serenko_ev@niig.su

Чуенко Наталья Федоровна – младший научный сотрудник, отдел токсикологии с санитарно-химической лабораторией, «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

людей с избыточной массой тела и с сахарным диабетом, в том числе в детских образовательных организациях, на модели индуцированного сахарного диабета и острой гиперлипидемии у лабораторных животных.

Методология. Исследование проводилось на экспериментальной модели «цинкового» диабета у белых крыс-самцов линии Wistar и в условиях острой гиперлипидемии, вызванной детергентом Твин 80. Выводы сделаны в результате оценки биохимических показателей сыворотки крови, определения уровня глюкозы в крови, липидной формулы и реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Результаты. Данные, полученные в результате этого исследования, и результаты зарубежных и отечественных литературных источников позволяют предложить возможность использования экстрактов листьев *Stevia rebaudiana* Bertoni в качестве природного сахарозаменителя в рационе людей с избыточной массой тела и с сахарным диабетом, а также в целях профилактики у здоровых людей и при организации питания в детских образовательных организациях.

Заключение. Наличие иммуномодулирующего эффекта и отсутствие побочных эффектов экстракта листьев *Stevia rebaudiana* Bertoni позволяет использовать его в повседневном питании населения.

Ключевые слова: *Stevia rebaudiana* Bertoni; стевия; Твин 80; дитизон; сахарный диабет; здоровое питание; гигиена питания; гиперлипидемия; ожирение; гиперчувствительность замедленного типа.

Постановка проблемы

Численность больных сахарным диабетом в Российской Федерации составляет более

4,5 млн человек (3,1 % населения России), у 92,4 % из них – сахарный диабет 2-го типа¹. Сахарный диабет развивается в результате

Гавриш Степан Михайлович – младший научный сотрудник, организационно-методический отдел, «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: gavrish_sm@niig.su

Семенихина Мария Вячеславовна – младший научный сотрудник, отдел гигиенических исследований с лабораторией физических факторов, «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

E-mail: semenikhina_mv@niig.su

Крючкова Наталья Юрьевна – директор, Центр повышения квалификации работников здравоохранения.

E-mail: k-denyu@mail.ru

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th Edition. 2015.; Standards of Medical Care in Diabetes-2017 // Summary of Revisions. Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40 (1). – P. 4–5. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-S003>;

Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 504 с.; Сахарный диабет типа 2: от теории к практике / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 571 с.

нарушения секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и характеризуется снижением чувствительности глюкозозависимых тканей к инсулину (инсулинорезистентностью)². 20 декабря 2006 г. на 61 Генеральной ассамблее ООН принята резолюция о необходимости объединения усилий всех стран в профилактике сахарного диабета, уровни регистрируемой заболеваемости признаны эпидемическими.

В Российской Федерации отмечается стабильный рост заболеваемости сахарным диабетом детей и подростков. В процессе проводимого Роспотребнадзором мониторинга питания детей было установлено, что на окончание 2020/21 учебного года распространенность сахарного диабета составляла среди обучающихся 1–4 классов 89,6 на 100 тыс., 5–9 классов – 120,3 на 100 тыс. и 10–11 классов – 114,6 на 100 тыс. населения. Это требует особого внимания при организации питания детей, больных сахарным диабетом, в образовательных учреждениях и включения в их рацион блюд, содержащих безопасные сахарозаменители³ [1].

Независимо от механизма развития сахарного диабета, общей чертой всех его типов является стойкое повышение уровня глюкозы в крови и нарушение метаболизма тканей организма, неспособных более усваивать глюкозу. Патогенез осложнений сопровождается неспособностью тканей использовать глюкозу, что приводит к катаболизму жиров и белков, развитию кетоацидоза; повышением концентрации глюкозы в крови, осмотиче-

ского давления, что обуславливает потерю организмом воды и электролитов с мочой, развитием диабетической нефропатии; снижением реактивности иммунной системы⁴.

Решение вопроса рационализации питания людей с сахарным диабетом, а также его профилактики привели к тому, что в большинстве развитых стран активно проводится замена сахаросодержащих продуктов подсластителями природного происхождения. Их привлекательность связана с наличием сладкого вкуса на фоне существенного сокращения калорийности рациона [2–4]. На сегодняшний день одним из широко используемых подсластителей природного происхождения является экстракт листьев *Stevia rebaudiana Bertoni*.

Исследования, проведенные на людях, продемонстрировали ряд положительных эффектов экстракта листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* [5–11]. Снижение уровня глюкозы в крови на 35 % наблюдалось у пациентов с диабетом после перорального приема экстракта стевии [11].

Так, был получен эффект от введения экстракта стевии в тестах на толерантность к глюкозе, что сопровождалось выраженным снижением концентрации глюкозы в плазме [5]. Также в ранее проведенных исследованиях было показано, что и стевиол, и стевиозид могут оказывать прямое воздействие на β -клетки поджелудочной железы [6; 7]. В эксперименте было установлено, что стевиозид оказывает прямое инсулинотропное действие на β -клетки в островках Лангерганса поджелудочной железы мышей клональных линий

² International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th Edition. 2015.

³ Заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2018 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы; часть IX. – М., 2019.;

Общая заболеваемость детского населения России (15–17 лет) в 2018 году: статистические материалы; часть X. – М., 2019.

⁴ Михайлов В. В. Основы патологической физиологии: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 704 с.

(INS-1 и INS-1E) [8], обладает антигипергликемическим эффектом [9; 10]. В исследовании, опубликованном в журнале *Nature Communications* в марте 2017 г., группой канадских ученых под руководством К. Philippaert приводятся сведения о том, что регулярное употребление стевииола-гликозидов улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина *in vitro* и *in vivo*. Ежедневное пероральное введение стевииозидов предотвращало развитие диабетической гипергликемии у мышей, в то время как его отмена приводила к нарушению толерантности к глюкозе [8].

Национальные и международные агентства по безопасности пищевых продуктов пришли к выводу, что стевиио-гликозиды, в том числе широко используемые подсластители стевииозид и ребаудиозид А, не обладают генотоксичными свойствами [12].

В США экстракты листьев стевии в 2008 г. получили статус *Generally Recognized As Safe (GRAS)*, т. е. общепризнаны безопасными и одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) [11].

Вопрос замены сахара на экстракт листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* в привычном ежедневном рационе в рамках перехода на формулу здорового питания и сокращение калорийности ежедневного рациона не нашел до настоящего времени однозначного решения. Несмотря на проблему высокой распространенности ожирения и избыточной массы тела, заболеваний системы кровообращения, сахарного диабета, традиции использования сахара при изготовлении блюд и напитков достаточно сильны. Цель исследования: оценить

возможность использования экстрактов листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* в рационе в качестве природного сахарозаменителя при организации питания людей с избыточной массой тела и с сахарным диабетом, в том числе в детских образовательных организациях, на модели индуцированного сахарного диабета и острой гиперлипидемии у лабораторных животных.

Методология исследования

Объект исследования – крысы-самцы линии Wistar 2,5-месячного возраста, массой 250–280 г ($n = 68$) условно-здоровые, с индуцированным сахарным диабетом и острой гиперлипидемией.

Животные содержались в условиях лабораторного вивария по 10 особей в клетке. На протяжении 2 недель до начала эксперимента животные находились на стандартной диете, им был обеспечен свободный доступ к воде, обычный световой режим.

Эксперимент проводился в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных научных целей (Страсбург, 1986 г.)⁵.

Для исследования иммуномодулирующего, гипогликемического и гиполлипидемического эффекта экстракта листьев стевии использовались подготовленные растворы различной концентрации, включающие в себя растительный экстракт листьев стевии. Расчет терапевтической дозы был подобран с учетом результатов исследований, представленных в 2009 г. на заседании Объединенного экспертного комитета ФАО / ВОЗ по пищевым добав-

⁵ Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в

иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 года.
URL: <https://docs.cntd.ru/document/901909691>

кам (JECFA), исходя из рекомендуемой терапевтической дозы для человека⁶, а также с учетом особенностей метаболизма лабораторных животных и площади поверхности тела животного. Терапевтическая доза для проведения эксперимента составила 0,64 мг/сутки на 1 кг веса [13].

Животных разделили на 6 групп по 10–12 особей. Контрольные группы запаивали дистиллированной водой, опытные группы получали экстракт *Stevia rebaudiana* Bertoni: 1 и 2 – контрольные и опытные группы животных (условно здоровые); 3 и 4 – контрольные и опытные группы животных с моделированной гиперлипидемией; 5 и 6 – контрольные и опытные группы животных с моделью сахарного диабета.

Моделирование гиперлипидемии (группы 3 и 4) проводилось в соответствии с рекомендациями по изучению специфической активности новых веществ гипополипидемического действия и/или антиатеросклеротического действия путем однократного внутрибрюшинного введения поверхностно-активного вещества Твин 80 в дозе 200 мг/100 г веса [14].

Для модели сахарного диабета (группы 5 и 6) использовали цинк-связывающее вещество дитизон (1,5-дифенилтиокарбазон). Исследованиями было подтверждено, что цинк тесно связан с выработкой инсулина, образуя непосредственно в секреторных гранулах панкреатических β -клеток специфические нерастворимые комплексы депонированного гормона. Вещества, вступающие в соединения с

цинком и нарушающие его связь с инсулином, как правило, обладают диабетогенным действием⁷ [15].

Дитизон вводился лабораторным животным внутрибрюшинно в водном растворе аммиака в объеме 50 мг/кг. Осуществлялось предварительное голодание животных в течение 24 часов, что существенно повышало чувствительность к дитизону. Согласно исследованиям, через 5 минут после введения дитизон соединяется с цинком в β -клетках островков Лангерганса, образуя стойкое соединение дитизон-цинк. Дитизон быстро мигрирует из сосудистого русла, и через 20 минут в крови остаются только его следы (1,2–5,28 мкг/мл). В первые сутки после введения дитизона происходит трехфазное колебание сахара в крови, аналогичное при аллоксановом диабете. Первые изменения сопровождаются опустошениями цитоплазмы уже через 15 минут после введения дитизона. С помощью электронной микроскопии удалось установить, что к концу суток значительная часть β -клеток полностью разрушается, что, по-видимому, и является морфологической основой, возникающей к этому периоду инсулиновой недостаточности [15].

Спустя сутки у всех животных производилась оценка гипогликемического и гипополипидемического эффекта с помощью биохимического анализа сыворотки крови. Определяли показатели глюкозы крови, триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Коэффициент атерогенности – показатель, отражающий степень

⁶ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Compendium of Food Additive Specifications. Monograph 5. Steviol glycosides. – 2008. URL: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/details.html?id=898>

⁷ Okamoto K. Experimental pathology of diabetes mellitus // Tohoku J. Exp. Med. – 1955. – Vol. 61. – P. 1–11.;

Maske H. Role of zinc in insulin secretion // *Experientia*. – 1955. – Vol. 11 (3). – P. 122–128.;

Мейрамова А. Г. Диабетогенные цинк связывающие в – цитотоксические соединения // *Проблемы эндокринологии*. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 8–16.

риска развития заболевания сердца и сосудов, рассчитывался на основании показателей липидного обмена: коэффициент атерогенности = (холестерол общий – липопротеиды высокой плотности) / липопротеиды высокой плотности.

Параметры клеточного иммунного ответа оценивали по высоте реакции гиперчувствительности замедленного типа. Для этого лабораторных животных иммунизировали внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (0,5 % – 0,5 мл.). На четвертые сутки вводили под апоневроз задней стопы разрешающую дозу указанного антигена (50 % – 0,05 мл.). Формирование реакции гиперчувствительности замедленного типа оценивали через 24 часа после разрешающей инъекции по степени опухания лапы (изменения ее толщины по сравнению с позитивно-контрольной задней лапой того же животного, в которую была введена среда RPMI – 1640). Индекс реакции определялся для каждого животного отдельно по формуле: индекс реакции = $(P_{\text{опыт}} - P_{\text{контроль}}) / P_{\text{контроль}}$ – и выражается в процентах [27]. Статистическая обработка результатов производилась с использованием непараметрических методов (применение парного критерия Манна – Уитни). Использовалась компьютерная программа «Statistica 10.0». Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценивался гипогликемический эффект применения в рационе питания высокоочищенного экстракта стевии в норме, на моделях сахарного диабета и острой гипергликемии. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке и приведены на рисунке 1.

Результаты исследования показали стойкое снижение концентрации глюкозы в крови

экспериментальных животных после недельного запаивания разведенного высокоочищенного экстракта листьев стевии. Опытная и контрольная группы содержались на стандартной диете, контрольная группа получала также дистиллированную воду в объеме разведенного экстракта листьев стевии. В эксперименте использовали методику введения в цинк-индуцированный сахарный диабет с помощью хелатирующего агента – дитизон. Условия разрушения β -островков Лангерганса и прекращения синтеза инсулина максимально достигались на третьи сутки после введения разрешающей дозы дитизона.

На втором этапе эксперимента отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы в крови при моделировании сахарного диабета у животных.

На третьем этапе исследования, на модели острой гиперлипидемии, вызванной однократным введением детергента Твин 80, на второй день после введения детергента в крови лабораторных животных не было обнаружено стойкого, достоверного изменения концентрации глюкозы по сравнению с контрольной группой, хотя тенденция к снижению уровня глюкозы в плазме крови присутствует.

При определении параметров функциональной активности иммунной системы, а именно гиперчувствительности замедленного типа, который отвечает за клеточный иммунный ответ, кровь отбирали на пятые сутки после иммунизации на биохимический анализ. Как показал второй этап исследования при моделировании сахарного диабета с помощью хелатирующего цинк-связывающего агента дитизона наблюдалось достоверное снижение содержания глюкозы в крови. При активации воспалительного процесса снижение глюкозы сохранялось.

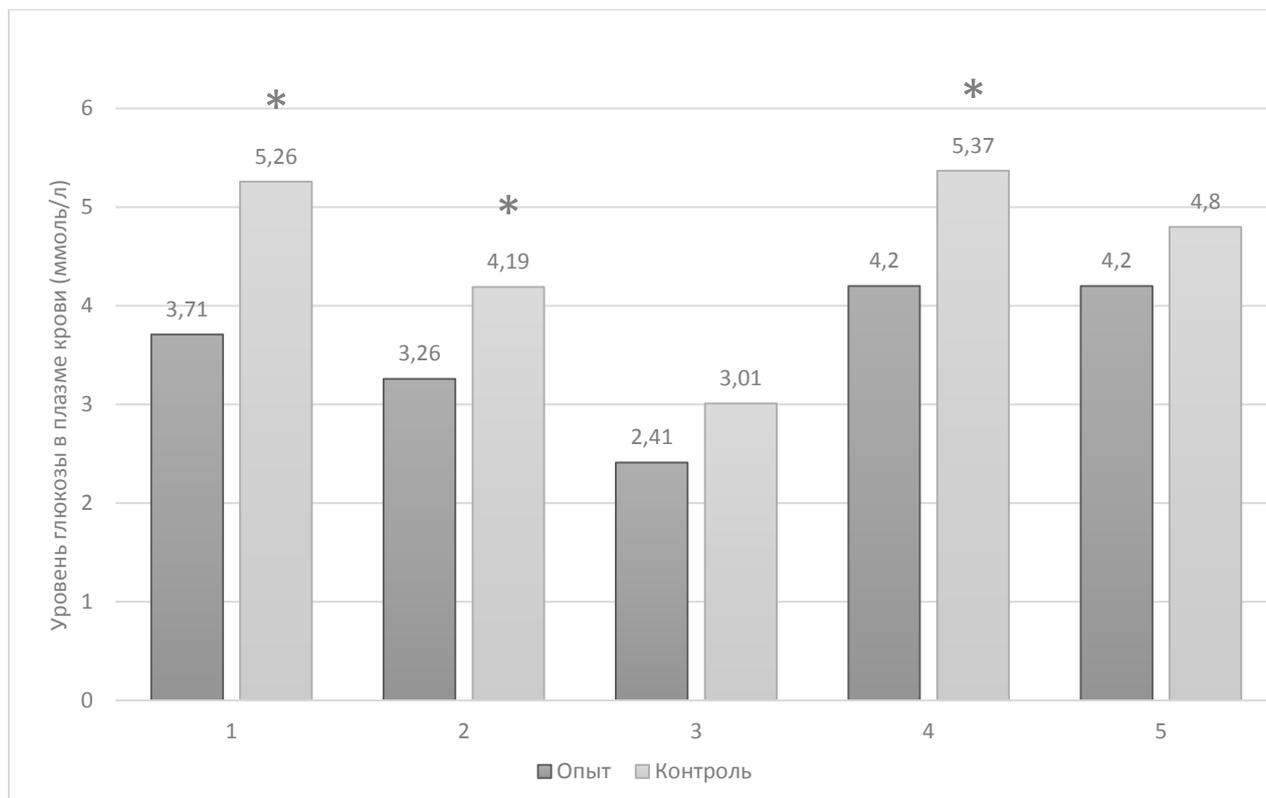


Рис. 1. Результаты экспериментальной оценки гипогликемического эффекта
Fig. 1. Results of experimental evaluation of the hypoglycemic effect

Прим.: 1 – условно здоровые лабораторные животные; 2 – модель дитизон индуцированного сахарного диабета; 3 – модель острой гиперлипидемии; 4 – модель «цинкового» сахарного диабета при индукции клеточного иммунного ответа; 5 – модель острой гиперлипидемии при индукции клеточного иммунного ответа; * – $p < 0,05$ между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах животных.

Note: 1 – conditionally healthy laboratory animals; 2 – model of dithizone-induced diabetes mellitus; 3 – model of acute hyperlipidemia; 4 – model of "zinc" diabetes mellitus in the induction of cellular immune response; 5 – model of acute hyperlipidemia upon induction of cellular immune response; * – $p < 0.05$ between the corresponding indicators in the control and experimental groups of animals.

На модели острой гиперлипидемии, вызванной введением детергента Твин 80, и после иммунизации эритроцитами барана в крови лабораторных животных не обнаруживались достоверные изменения концентрации глюкозы по сравнению с контрольной группой. Следовательно, высокоочищенный сухой экстракт листьев стевии может использоваться в качестве естественного сахарозаменителя при сахарном диабете для стабильного

снижения уровня глюкозы в крови. Экспериментальные данные в контексте с литературными источниками демонстрируют стимулирующее воздействие на инсулин-продуцирующие клетки поджелудочной железы, выраженное в повышении его секреции. Использование природного сахарозаменителя вместе со стандартной поддерживающей терапией сахарного диабета может улучшить и облегчить течение заболевания. Использование в профи-

лактических мероприятиях высокоочищенного сухого экстракта листьев стевии в качестве естественного сахарозаменителя может снизить риск формирования сахарного диабета.

Для оценки иммуномодулирующего эффекта анализировались реакции, клеточного

звена иммунного ответа (сенсibilизированные лимфоциты и макрофаги). Исследование проводилось на условно здоровых лабораторных животных, на модели дитизон индуцированного «цинкового» сахарного диабета, а также на модели острого гиперлипидемического состояния (рис. 2).

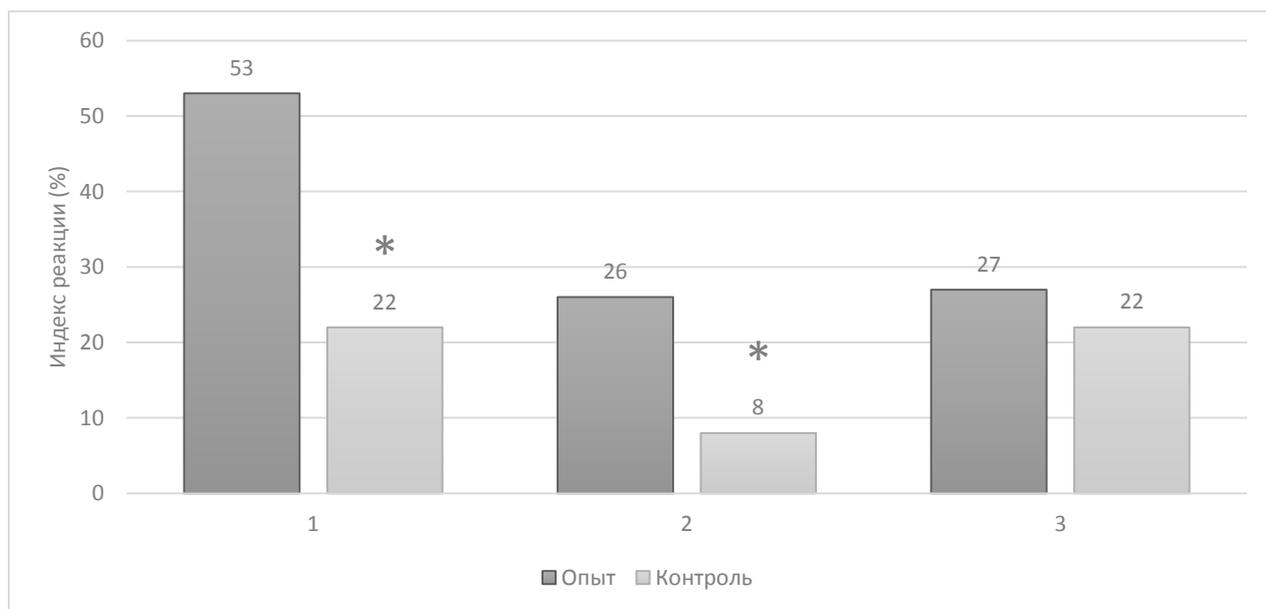


Рис. 2. Результаты эксперимента по оценке клеточного иммунного ответа

Fig. 2. Results of an experiment to assess the cellular immune response

Прим.: 1 – условно здоровые лабораторные животные; 2 – модель дитизон индуцированного сахарного диабета; 3 – модель острой гиперлипидемии; * – $p < 0,05$ между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах животных.

Note: 1 – conditionally healthy laboratory animals; 2 – model of dithizone-induced diabetes mellitus; 3 – model of acute hyperlipidemia; * – $p < 0.05$ between the supplier indicators in the control and experimental groups of animals.

Результаты показали, что при дитизон индуцированном сахарном диабете использование экстракта стевии в опытной группе увеличивает клеточный иммунный ответ, что выражается в гиперчувствительности замедленного типа по сравнению с контрольной группой. Аналогичный эффект наблюдается у условно здоровых экспериментальных животных.

Оценка липидного профиля у экспериментальных животных после использования экстракта листьев стевии проводилась на группах: условно здоровых; моделях сахарного диабета в норме и при активации клеточного иммунного ответа; моделях острой гиперлипидемии в норме и при активации клеточного иммунного ответа.

По результатам эксперимента отмечается достоверное снижение уровня триглицеридов и холестерина в плазме крови опытной группы на модели дитизон индуцированного сахарного диабета в условиях активации клеточного звена иммунного ответа.

По результатам эксперимента отмечается достоверное снижение уровня триглицеридов (опыт – $1,03 \pm 0,21$; контроль – $1,31 \pm 0,11$; $p < 0,002^{**}$) и холестерина (опыт – $3,53 \pm 1,07$; контроль – $4,40 \pm 1,07$; $p < 0,01^{**}$) в плазме крови опытной группы на модели дитизон индуцированного сахарного диабета в условиях активации клеточного звена иммунного ответа.

При оценке условно здоровых лабораторных животных наблюдается статистически значимое повышение липопротеидов высокой плотности опытной группы. Повышение липопротеидов высокой плотности на фоне снижения липопротеидов низкой плотности и холестерина снижает риски развития атеросклероза и развития болезней сердечно-сосудистой системы. По экспериментальным данным установлена тенденция снижения липопротеидов низкой плотности, холестерина и повышения липопротеидов высокой плотности, подтверждающая наличие гиполипидемического эффекта высокоочищенного экстракта листьев стевии.

Заключение

В настоящее время ключевыми звеньями патогенеза сахарного диабета 2-го типа являются инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина, а также повышение продукции глюкозы печенью. При индуцировании модели сахарного диабета на экспериментальных животных установлен эффект выраженного снижения содержания глюкозы в плазме крови, наличие стимулирующего эффекта клеточного звена иммунной системы.

Исследование, проведенное на условно здоровых животных, также установило наличие выраженного гипогликемического эффекта ($p \leq 0,05$).

Исследуя иммуномодулирующий эффект *Stevia rebaudiana* Bertoni, установлено, что использование высокоочищенного сухого экстракта листьев стевии в качестве естественного сахарозаменителя может выступать как иммуномодулирующее средство, воздействуя на клеточное звено иммунной системы. При дитизон индуцированном сахарном диабете и у условно здоровых особей постоянное использование экстракта листьев стевии приводит к стимуляции реакции гиперчувствительности замедленного типа, что указывает на иммуномодулирующий эффект и стимуляцию пролиферации Т- и В-клеток, повышающую клеточный иммунитет. Тот же эффект наблюдается и при нормальных условиях, различия в опытной и контрольной группах статистически значимы ($p \leq 0,05$). Эффект индукции клеточного иммунного ответа дает основание для использования экстракта листьев стевии в профилактике острых респираторных заболеваний.

Гиполипидемический эффект экстракта листьев стевии регистрировался по группе дитизон индуцированный сахарный диабет по показателям содержания холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности.

Таким образом, результаты исследования показали эффективность использования высокоочищенного сухого экстракта *Stevia rebaudiana* Bertoni в качестве иммуномодулирующего, гипогликемического и гиполипидемического средства в норме и патологических состояниях, таких как сахарный диабет и ожирение.

Данные, полученные в результате этого исследования, согласуются с результатами зарубежных и отечественных исследований и

позволяют использовать экстракт листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* в качестве природного сахарозаменителя в рационе людей с избыточной массой тела и с сахарным диабетом, а также в целях профилактики у здоровых людей. Были выявлены иммуномодулирующий эффект и отсутствие побочных эффектов, поэтому экстракт листьев *Stevia rebaudiana Bertoni* дает возможность использовать его в повседневном питании населения. Полученные

данные послужили основанием для включения в разрабатываемые методические рекомендации «Сборник рецептов блюд и типовых меню для организации питания обучающихся 1–4-х классов в общеобразовательных организациях» для детей с диагнозом «сахарный диабет» горячих и холодных напитков, содержащих в своем составе экстракт листьев стевии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сунцов Ю. И., Петеркова В. А., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю., Кураева Т. Л., Сухарева О. Ю. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 2–48. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18763323>
2. Chattopadhyay S., Raychaudhuri U., Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review // Journal of food science and technology. – 2014. – Vol. 51 (4). – P. 611–621. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1>
3. Goyal S. K., Samsher G. R. K., Goyal R. K. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: a review // International Journal of Food Sciences and Nutrition. – 2010. – Vol. 61 (1). – P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3109/09637480903193049>
4. Lemus-Mondaca R., Vega-Gálvez A., Zura-Bravo L., Ah-Hen K. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener. A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects // Food chemistry. – 2012. – Vol. 132 (3). – P. 1121–1132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.140>
5. Jeppesen P. B., Gregersen S., Poulsen C. R., Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K⁺-channel activity // Metabolism. – 2000. – Vol. 49 (2). – P. 208–214. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)91325-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)91325-8)
6. Jeppesen P. B., Gregersen S., Rolfsen S. E., Jepsen M., Colombo M., Agger A., Xiao J., Kruhøffer M., Ørntoft T., Hermansen K. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat // Metabolism. – 2003. – Vol. 52 (3). – P. 372–378. DOI: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50058>
7. Gregersen S., Thomsen J. L., Brock B., Hermansen K. Endothelin-1 stimulates insulin secretion by direct action on the islets of Langerhans in mice // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39 (9). – P. 1030–1035. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00400650>
8. Philippaert K., Pironet A., Mesuere M., Sones W., Vermeiren L., Kerselaers S., Pinto S., Segal A., Antoine N., Gysemans C., Laureys J., Lemaire K., Gilon P., Cuypers E., Tytgat J., Mathieu C., Schuit F., Rorsman P., Talavera K., Voets T., Vennekens R. Steviol glycosides enhance pancreatic beta-cell function and taste sensation by potentiation of TRPM5 channel activity // Nature Communications. – 2017. – Vol. 8 (1). – P. 14733. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms14733>



9. Choi E. M., Hwang J. K. Effects of *Morus alba* leaf extract on the production of nitric oxide, prostaglandin E2 and cytokines in RAW 264.7 macrophages // *Fitoterapia*. – 2005. – Vol. 76. – P. 608–613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.05.006>
10. Rulis A. M., Levitt J. A. FDA'S food ingredient approval process // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 53 (1). – P. 20–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.10.003>
11. Chen J., Bendix P., Reziwanggu J., Stig A., Dyrskog E. U., Colombo M., Hermansen K. Kjeld Hermansen Stevioside does not cause increased basal insulin secretion or β -cell desensitization as does the sulphonylurea, glibenclamide: Studies in vitro // *Life sciences*. – 2006. – Vol. 78 (15). – P. 1748–1753. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.012>
12. Soejarto D. D., Kinghorn A. D., Farnsworth N. R. Potential sweetening agents of plant origin. III. Organoleptic evaluation of *Stevia* leaf herbarium samples for sweetness // *Journal of Natural Products*. 1982. – Vol. 45 (5). – P. 590–599. DOI: <https://doi.org/10.1021/np50023a013>
13. Рыбакова А. В., Макарова М. Н., Кухаренко А. Е., Вичаре А. С., Рюффер Ф. Р. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2018. – Т. 8, № (4). – С. 207–217. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36565540>
14. Айрапетова К. А., Сергеева Е. О., Компанцева Е. В., Терехов А. Ю., Саджая Л. А. Изучение гиполипидемического действия экстракта лука медвежьего (черемши) (*ALLIUMURSINUM*) // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2011. – Т. 13, № 1–4. – С. 758–760. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17305184>
15. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизиновый диабет // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2013. – № 4. – С. 5–10. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21078313>
16. Сорокина Н. С., Михневич Н. В. Влияние тактивина и миелопида на иммунную систему при формировании зависимости от морфина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 5. – С. 759–760. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25949054>



DOI: [10.15293/2658-6762.2105.08](https://doi.org/10.15293/2658-6762.2105.08)

Irina Igorevna Novikova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Novosibirsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1105-471X>

E-mail: novikova_ii@niig.su

Aleksandr Stepanovich Ogudov

Candidate of Medical Sciences, Head,
Department of Toxicology with a Sanitary and Chemical Laboratory,
Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Novosibirsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8242-0321>

E-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Irina Gennadyevna Shevkun

Candidate of Medical Sciences, Head,
Department of Sanitary Supervision of the Federal Service for Surveillance
on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian
Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-360X>

E-mail: Shevkun_IG@gsen.ru

Evgeny Vladimirovich Serenko

Junior Researcher,
Department of Toxicology with a Sanitary and Chemical Laboratory,
Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Novosibirsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7461-592X>

E-mail: serenko_ev@niig.su

Natalya Fedorovna Chuenko

Junior Researcher,
Department of Toxicology with a Sanitary and Chemical Laboratory,
Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Novosibirsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1961-3486>

E-mail: natali01/26/1983@yandex.ru

Stepan Mikhailovich Gavrish

Junior Researcher,
Organizational and Methodological Department,
Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Novosibirsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-1844>

E-mail: gavrish_sm@niig.su



Maria Vyacheslavovna Semenikhina

Junior Researcher,

Department of Hygienic Research with Laboratory of Physical Factors,
Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Novosibirsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8405-4847>

E-mail: semenikhina_mv@niig.su

Natalya Yurievna Kryuchkova

Director,

Budgetary Institution of Continuing Professional Education of the Omsk
region «Center for the Advanced Training of Healthcare Workers», Omsk,
Russian Federation.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7772-6972>

E-mail: k-denyu@mail.ru

Anti-inflammatory, hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Stevia rebaudiana bertonii* leaf extract in an experimental model of diabetes mellitus and obesity in laboratory animals

Abstract

Introduction. *The paper presents the results of experimental studies focused on assessing the anti-inflammatory, hypoglycemic and hypolipidemic effects of Stevia rebaudiana Bertonii leaf extract. The study was conducted on an experimental model of "zinc" diabetes in white male Wistar rats and under conditions of acute hyperlipidemia caused by the Tween-80 detergent.*

The aim of the study was to evaluate the feasibility of using Stevia rebaudiana Bertonii leaf extracts in the diet as a natural sweetener for the organizing nutrition of overweight and diabetic people, including educational settings for children, on the model of induced diabetes mellitus and acute hyperlipidemia in laboratory animals.

Materials and Methods. *In order to solve the research problem, the authors utilized the following techniques: assessing the biochemical parameters of blood serum, determining the level of glucose in the blood, lipid formula and delayed-type hypersensitivity reaction. Theoretical methods involved reviewing and analyzing Russian and international academic articles.*

Results. *The findings of this study suggest that it is possible to use Stevia rebaudiana Bertonii leaf extracts as a natural sugar substitute in the diet of people with overweight and diabetes mellitus, as well as for prophylaxis in healthy people, including meals for children in educational settings.*

Conclusions. *The article concludes that an immunomodulatory effect and the absence of side effects of the Stevia rebaudiana Bertonii leaf extract confirm its usage in the daily diet of the population.*

Keywords

Stevia rebaudiana Bertonii; Stevia; Tween-80; Dithizon; Diabetes mellitus; Healthy eating; Food hygiene; Hyperlipidemia; Obesity; Delayed-type hypersensitivity.

**REFERENCES**

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Suntsov Yu. I., Peterkova V. A., Galstyan G. R., Mayorov A. Yu., Kuraeva T. L., Sukhareva O. Yu. Federal targeted programme "prevention and management of socially significant diseases (2007-2012)": results of the "diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*, 2013, no. 2, pp. 2–48. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18763323>
2. Chattopadhyay S., Raychaudhuri U., Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *Journal of Food Science and Technology*, 2014, vol. 51 (4), pp. 611–621. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1>
3. Goyal S. K., Samsher G. R. K., Goyal R. K. Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener: A review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2010, vol. 61 (1). pp. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3109/09637480903193049>
4. Lemus-Mondaca R., Vega-Gálvez A., Zura-Bravo L., Ah-Hen K. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener. A comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. *Food Chemistry*, 2012, vol. 132 (3), pp. 1121–1132. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.140>
5. Jeppesen P. B., Gregersen S., Poulsen C. R., Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K⁺-channel activity. *Metabolism*, 2000, vol. 49 (2), pp. 208–214. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)91325-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(00)91325-8)
6. Jeppesen P. B., Gregersen S., Rolfsen S. E., Jepsen M., Colombo M., Agger A., Xiao J., Kruhøffer M., Ørntoft T., Hermansen K. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *Metabolism*, 2003, vol. 52 (3), pp. 372–378. DOI: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50058>
7. Gregersen S., Thomsen J. L., Brock B., Hermansen K. Endothelin-1 stimulates insulin secretion by direct action on the islets of Langerhans in mice. *Diabetologia*, 1996, vol. 39 (9), pp. 1030–1035. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00400650>
8. Philippaert K., Pironet A., Mesuere M., Sones W., Vermeiren L., Kerselaers S., Pinto S., Segal A., Antoine N., Gysemans C., Laureys J., Lemaire K., Gilon P., Cuypers E., Tytgat J., Mathieu C., Schuit F., Rorsman P., Talavera K., Voets T., Vennekens R. Steviol glycosides enhance pancreatic beta-cell function and taste sensation by potentiation of TRPM5 channel activity. *Nature Communications*, 2017, vol. 8 (1), pp. 14733. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms14733>
9. Choi E. M., Hwang J. K. Effects of *Morus alba* leaf extract on the production of nitric oxide, prostaglandin E2 and cytokines in RAW 264.7 macrophages. *Fitoterapia*, 2005, vol. 76, pp. 608–613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.05.006>
10. Rulis A. M., Levitt J. A. FDA'S food ingredient approval process. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2009, vol. 53 (1), pp. 20–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.10.003>
11. Chen J., Bendix P., Reziwanggu J., Stig A., Dyrskog E. U., Colombo M., Hermansen K. Stevioside does not cause increased basal insulin secretion or β -cell desensitization as does the sulphonylurea, glibenclamide: Studies in vitro. *Life Sciences*, 2006, vol. 78 (15), pp. 1748–1753. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.012>
12. Soejarto D. D., Kinghorn A. D., Farnsworth N. R. Potential sweetening agents of plant origin. III. Organoleptic evaluation of Stevia leaf herbarium samples for sweetness. *Journal of Natural Products*, 1982, vol. 45 (5), pp. 590–599. DOI: <https://doi.org/10.1021/np50023a013>
13. Rybakova A. V., Makarova M. N., Kukharenko A. E., Vichare A. S., Ruffer F. R. Current requirements for and approaches to dosing in animal studies. *Bulletin of the Scientific Center for*



- Expertise of Medicinal Products*, 2018, vol. 8 (4), pp. 207–217. (In Russian) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36565540>
14. Airapetova K. A., Sergeeva E. O., Kompantseva E. V. Terekhov A. Yu., Sadzhaya L. A. Studying of hypolipidemic action of bear s onion extract (ramson) (*allium ursinum* l.) *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2011, vol. 13 (1-4), pp. 758–760. (In Russian) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17305184>
 15. Mozheyko L. A. Experimental models for studying diabetes mellitus part ii. Surgically, streptozotocin and dithizone-induced diabetes. *Journal of Grodno State Medical University*, 2013, no. 4, pp. 5–10. (In Russian) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21078313>
 16. Sorokina N. S., Mikhnevich N. V. Influence of tactivin and myelopid on immune system during development of morphine dependence. *International Journal of Applied and Basic Research*, 2016, no. 5, pp. 759–760. (In Russian) URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25949054>

Submitted: 19 August 2021

Accepted: 10 September 2021

Published: 31 October 2021



This is an open access article distributed under the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. (CC BY 4.0).