

# Опыт применения мангиферина при метаболическом синдроме

*Шишкин Александр Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, alexshishkin@bk.ru, 89216413330*

*Худякова Наталья Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, natalia\_temnaja@mail.ru*

*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии  
Санкт-Петербург, 199106, 21-я линия Васильевского острова, 8А.*

Цель исследования. Изучить влияние мангиферина (М) на показатели углеводного, липидного обмена и параметры гуморального иммунитета у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Пациенты и методы. В исследование было включено 20 пациентов с МС. Рассматривались две группы: основная - пациенты с МС до лечения М и группа сравнения – после лечения М 250мг 2 раза в сутки per os в течение 4 недель. Всем больным кроме подробного сбора анамнеза, объективного осмотра и оценки антропометрических данных были проведены следующие лабораторные исследования: липидограмма, коагулограмма, определение уровней лептина, С-пептида, инсулина, гликированного гемоглобина, тощаковой и постпрандиальной гликемии, суммарных иммуноглобулинов класса А (IgA), G (Ig G), M (Ig M) в сыворотке крови.

Результаты. У больных основной группы атерогенность плазмы, проявляющаяся повышением уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности была достоверно выше, чем в группе сравнения:  $6,20 \pm 0,20$  ммоль/л и  $5,70 \pm 0,20$  ммоль/л;  $3,94 \pm 0,20$  ммоль/л и  $3,52 \pm 0,20$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). С-пептид был достоверно ниже у пациентов с МС после лечения М по сравнению с больными с МС до приема препарата:  $812,04 \pm 122,60$  пмоль/л и  $1221,27 \pm 128,40$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень суммарного IgA в сыворотке крови в группе сравнения был достоверно выше по сравнению с пациентами с МС до лечения М:  $2,52 \pm 0,60$  и  $1,30 \pm 0,50$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Заключение. Применение мангиферина при МС ассоциировано с гиполипидемическим и иммуномодулирующим эффектами, а также со снижением уровня инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, мангиферин, лечение.

## The experience of Mangiferin in metabolic syndrome

**A.N. Shishkin , N.V. Hudiakova**

*Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University  
St. Petersburg 199106, 21st line of Vasilievsky island, 8A*

In this study we investigated the experience of Mangiferin in patient with metabolic syndrome (MS).

A total of 20 patients were selected and divided into two groups (the mean age was  $50,34 \pm 0,9$  years), i.e. MS before treatment (BT) and MS with mangiferin treatment at 250 mg orally twice a day for 4 weeks (AT). We analyzed data of lipid profile, coagulogram, leptin, insulin, C-peptid, HbA1c and levels of total immunoglobulins A (IgA), G (Ig G), M (Ig M) in plasma.

Mean levels of total cholesterol and low density lipoproteins were significantly higher in patients with MS and BT as compared to MS and AT group ( $6,20 \pm 0,20 \text{ mmol/l}$  vs  $5,70 \pm 0,20 \text{ ммоль/л}$ ;  $p < 0,05$ ,  $3,94 \pm 0,20 \text{ ммоль/л}$  vs  $3,52 \pm 0,20 \text{ ммоль/л}$ ;  $p < 0,05$  respectively). Mean values of C-peptid was also higher in subjects with MS and BT than in subjects with MS and AT ( $1221,27 \pm 128,40$  vs  $812,04 \pm 122,60 \text{ pmol/l}$ ;  $p < 0,05$ ). Mean levels of total IgA was significantly higher in patient with MS and AT as compared to MS and BT group ( $2,52 \pm 0,60 \text{ g/l}$  vs  $1,30 \pm 0,50 \text{ g/l}$  ( $p < 0,05$ )).

The treatment with Mangiferin was associated with hypolipidemic, immunomodulatory effects and decline of insulin resistance level in patients with MS.

**Key words:** *menopausal metabolic syndrome, mangiferin, treatment.*

### ВВЕДЕНИЕ

История лечения препаратами растительного происхождения исчисляется тысячелетиями. Несмотря на большие успехи, достигнутые в медицине в настоящее время, в поддержании здоровья населения фитотерапия продолжает играть важную роль. В последние годы интерес к лечению средствами, полученными из растительного сырья, возрастает как среди пациентов, так и в медицинском, и фармацевтическом сообществах. Благоприятные лечебные свойства растений побуждают исследователей искать и открывать новые точки приложения и терапевтические возможности фитопрепаратов. Особое внимание сегодня уделяется природным ксантонам, обладающим множественными плейотропными эффектами [1,2,3]. Наиболее изученным ксантоновым гликозидом является мангиферин (М), который первоначально был выделен из манго и травянистого многолетника *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. Наличие С-глюкозильной связи и полигидроксильных групп в структуре М обуславливают его антиоксидантные свойства. Более того, способность регулировать транскрипционные факторы, такие как нуклеарный фактор каппа В, Nrf-2 и модулирование экспрессии провоспалительных сигнальных посредников фактора некроза опухолей α (ФНО-α), циклооксигеназы-2 и др. определяет его противовоспалительные, антионкологические, противодиабетические эффекты. Посредством активации макрофагов М обеспечивает иммуностимулирующее действие [2,3]. Особый интерес в на-

стоящее время представляет поиск эффективного и безопасного лечения у коморбидных пациентов, в частности при метаболическом синдроме (МС), который сегодня является острой медико-социальной проблемой современности и рассматривается не только как часто встречающаяся патология, но и как жизнеугрожающее состояние, поскольку сердечно-сосудистые осложнения МС являются основной причиной смерти во всем мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4]. Как известно, в основе этиопатогенеза МС лежит массивное системное воспаление, оксидативный стресс, иммуносупрессия, связанные с высокими рисками формирования сахарного диабета 2 типа (СД2), канцерогенеза и других клинических ассоциированных состояний [4,5]. С учетом выявленных благоприятных эффектов М изучение терапевтических возможностей его применения при метаболических нарушениях с целью предотвращения формирования, прогрессирования и развития осложнений МС является актуальным вопросом в современной медицинской практике, однако клинических исследований, освещающих эти вопросы, на сегодняшний момент недостаточно. В связи с чем, целью нашей работы стала оценка влияния М на показатели углеводного, липидного обменов и параметры гуморального иммунитета у пациентов с МС.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.

В исследование было включено 20 человек с МС. Рассматривались две группы: основная — пациенты с МС

до терапии М и группа сравнения — после лечения М. Вышеуказанное средство назначалось в виде биологически активной добавки, препарата «Манго Флю Иммуно» фирмы Фармакор Продакшн (Россия) по 250 мг два раза в сутки в течение 4 недель.

У всех больных до лечения и через 4 недели после начала приема препарата проводился подробный сбор данных анамнеза, объективный осмотр, антропометрия — определение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, массы тела, роста, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). ИМТ вычислялся как отношение массы тела в кг к квадрату величины роста в м<sup>2</sup>. Масса тела оценивалась как нормальная при ИМТ, не превышающем 24,9 кг/м<sup>2</sup>, избыточная при ИМТ 25–29,9, диагноз ожирение ставили — при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. Основные клинические характеристики обследованных больных представлены в таб. 1.

Основными биохимическими показателями, определяемыми в обеих группах являлись: липидный спектр, коагулограмма. Показатели липидограммы оценивались ферментативными методами с использованием диастикумов для определения липопротеидов сыворотки крови человека на биохимическом анализаторе «Интегра +» фирмы «Roche» (Швейцария). Показатели коагулограммы оценивались с помощью коагулометра «Diamed-Cd-2» (Швейцария).

Всем пациентам с помощью биохимического анализатора «Интегра 400 +» фирмы Roche (Швейцария) глюкозооксидазным методом определялся гликированный гемоглобин (HbA1c). Данное исследование выполнялось на биохимическом анализаторе с использованием реактивов фирмы «Biomerika» (США). Целевым уровнем HbA1 для включения в исследование считалось цифровое значение 6,9 % и меньше. Всем пациенткам без нарушений углеводного обмена дополнительно выполнялся тест на толерантность к глюкозе (ОГТТ). Содержание

глюкозы при проведении ОГТТ определялось в капиллярной крови глюкозооксидазным методом. Тест проводился на фоне обычного питания без ограничения приема углеводов. Интерпретация результатов проводилась согласно критериям ВОЗ от 1999 года.

Исследования уровней С-пептида (298–1324 пмоль/л) и инсулина (3–25 мкЕд/л) в крови проводились с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора «Интегра» фирмы «Roche» (Швейцария). Для определения инсулинорезистентности использован расчетный метод оценки гомеостатического индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR).  $\text{НОМА-IR} = (\text{Инсулин натощак мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак ммоль/л}) / 22,5$ ). Нормой считали  $\text{НОМА-IR} < 2,7$ .

Исследование лептина (1,1–27,6 нг/мл) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Методом иммунотурбидиметрии на аппарате «Cobas 6000» фирмы «Roche Diagnostics» определяли суммарные иммуноглобулины класса А (IgA) (0,7–4,0 г/л), суммарные иммуноглобулины класса G (Ig G) (7,0–16 г/л), суммарные иммуноглобулины класса М (Ig M) в сыворотке крови (0,4–2,3 г/л).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS 22 и программы Microsoft Excel 14.0. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (rs). Направленность связей оценивалась по знаку коэффициента корреляции. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Критерием включения в группу исследования являлось наличие МС диагностированного по критериям, предложенным в 2009 году Международной Федерацией диабета при участии Американского национального института сердца, легких и крови, Американской

Таблица 1

Основные клинические параметры обследованных больных (n=20)

Параметр	Основная группа	Группа сравнения
Возраст обследуемых, лет	50,34±0,9	50,34±0,9
Пол (Женщины/Мужчины)	17/3	17/3
Индекс массы тела (ИМТ)	33,20±1,3	31,50±0,8
Объем талии (ОТ), см	101,18±2,9	99,90±3,0
Объем бедер (ОБ), см	113,80±3,9	110,00±2,9
Отношение ОТ/ОБ	0,91±0,0	0,88±0,0

Примечание. \*  $P \leq 0,05$ ; \*\*  $P \leq 0,01$

ассоциации сердца, Мировой федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международного общества по изучению ожирения, согласно которым МС может быть диагностирован при наличии любых трех из пяти нижеперечисленных признаков:

- гипертриглицеридемия ( $\geq 150$  мг/дл или 1,7 ммоль/л);
- гипоальфахолестеринемия ( $< 50$  мг/дл или 1,3 ммоль/л);
- НТГ или сахарный диабет 2 тип по критериям ВОЗ от 1999 года;
- абдоминально — висцеральное ожирение (окружность талии  $> 80$  см у женщин и  $> 94$  см у мужчин, европеоидная раса);
- АГ (АД  $> 130/85$  мм рт.ст. или гипотензивная терапия) [6].

Критериями исключения были тяжелые соматические заболевания — почечная, печеночная, сердечная, дыхательная недостаточность, указания в анамнезе на наличие инсульта, инфаркта, онкологических заболеваний, первичных иммунодефицитных состояний, пациенты с нецелевыми показателями гликированного гемоглобина (6,9 % и более), сахарный диабет на инсулинотерапии, пациентки с ранее диагностированными макрососудистыми осложнениями сахарного диабета, нарушения функции щитовидной железы, первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические артериальные гипертензии, применение гиполипидемических, сахароснижающих, иммуномодулирующих препаратов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что пациенты с метаболическими нарушениями были сопоставимы по возрасту, полу, но отличались по параметрам МС. При анализе полученных данных обращает на себя внимание высокая встречаемость всех компонентов МС, однако преобладающими составляющими являлись ожирение/избыточная масса тела и дислипидемия, выявленные в 95,0 % (19 человек) и 90,0 % случаев (18 человек) соответственно. АГ и нарушения обмена углеводов обнаружены в 85,0 % (17 человек) и 75,0 % случаев (15 человек) соответственно. Полученные результаты согласуются с данными литературы [5].

При оценке параметров липидного обмена в группах выявлены достоверные различия. Из представленных в табл. 2 данных следует, что у пациентов с МС такие показатели как общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА) имеют значения вне референтных. Дислипидемия при метаболических нарушениях зачастую обусловлена дисбалансом цитокинов, наличием инсулинорезистентности и высокой частотой выявления сопутствующей патологии гепатобилиарного тракта в данной группе пациентов [7].

У больных основной группы атерогенность плазмы, проявляющаяся повышением уровней общего холестерина

Данные показателей липидограммы в группах

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Общий холестерин, ммоль/л	6,20±0,20*	5,70±0,20
ТГ, ммоль/л	2,06±0,10	1,91±0,10
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,05	1,28±0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,94±0,20*	3,52±0,20
ЛПОНП, ммоль/л	0,90±0,11	0,81±0,11
Коэффициент атерогенности	3,80±0,20	3,50±0,20

Примечание. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

и ЛПНП была достоверно выше, чем в группе сравнения:  $6,20 \pm 0,20$  ммоль/л и  $5,70 \pm 0,20$  ммоль/л;  $3,94 \pm 0,20$  ммоль/л и  $3,52 \pm 0,20$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий между группами по уровню триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПОНП), КА получено не было. Согласно полученным результатам М обладает гиполипидемическими свойствами. Данные литературы указывают на то, что вышеуказанный эффект может быть обусловлен как непосредственным влиянием М на обмен липидов, так и опосредованным воздействием на процессы преобразования углеводов и формирования активных форм кислорода. Экспериментально было доказано, что М модулирует экспрессию мРНК рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом типа а (PPAR-а), карнитин-пальмитилтрансферазы-1 (СРТ-1) и жирных кислот (CD 36) при этом снижает активность мРНК связывающего стерол-регуляторного элемента-1с (SREBP-1с), диацилглицерола-ацилтрансферазы-2, микросомального триглицерид-переносящего белка и ацетил КоА карбоксилазы в печени. Кроме того, выявлено стимулирующее действие М на экспрессию мРНК СРТ-1, PPAR-а, липопротеидлипазы и CD 36 в мышцах [8]. Вышеуказанные механизмы обуславливают непосредственное влияние М на липогенез. Также при введении М выявлено усиление процессов окисления глюкозы, пирувата и торможение истощения НАДФН-зависимых субстратов,

самопроизвольной НАДФН оксидации [9,10], что оказывает опосредованное влияние на метаболизм липидов. F. Guo и соавторы в своем исследовании, проведенном на хомяках, указали на снижение уровней свободных жирных кислот в сыворотке крови, мышцах, печени, более низкие значения сывороточных, печеночных ТГ и массы печени, висцеральной жировой ткани при введении М [8]. Аналогичные результаты были получены Y. Niu и соавторами [11].

Таким образом, у пациентов с метаболическими нарушениями М оказывал гиполипидемический эффект, что согласуется с данными литературы [8–11].

При анализе уровней лептина, выявлено его повышение в обеих группах, что, вероятно, связано с избыточным количеством жировой ткани при метаболических нарушениях, а также с наличием «лептинорезистентности» [12,13]. Однако межгрупповых различий по значениям адипоцитокина у пациентов с МС до и после лечения не выявлено ( $29,45 \pm 3,00$  нг/мл и  $28,08 \pm 3,15$  нг/мл соответственно). Данное обстоятельство, вероятно, может быть связано с тем, что в данных группах ОТ, ОБ, ИМТ достоверно не отличался, и, кроме того, для получения статистической значимости по данному показателю, вероятно, необходимы более длительные исследования с участием большего количества пациентов. У всех обследуемых выявлены положительные корреляции между уровнем лептина и инсулина, С-пептида: в основной группе rs 0,8 и 0,5, в группе

сравнения rs 0,8 и 0,6 соответственно, что показывает влияние данного адипоцитокина на показатели углеводного обмена и косвенно отражает отягчающее взаимное воздействие вне зависимости от введения М.

Все показатели коагулограммы в группах не выходили за пределы референтных значений и достоверно значимых различий в группах не достигали. Данные коагулограммы представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели коагулограммы в группах**

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Фибриноген, г/л	3,45±0,20	3,42±0,20
Протромбин по Квику, %	100,00±2,30	100,61±2,60
МНО	0,98±0,05	0,95±0,04
Протромбиновое время, сек	12,61±0,40	12,45±0,5
АЧТВ, сек	28,49±0,90	28,64±0,50

Примечание. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Среди обследованных пациентов, как уже было сказано выше, патология углеводного обмена встречалась в 75,0 % случаев в виде: гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, нарушении гликемии натощак, нарушении толерантности к глюкозе и СД2. Высо-

кую встречаемость нарушений метаболизма углеводов при МС, вероятно, можно объяснить формированием инсулинорезистентности, вследствие усиления негативного воздействия продуктов цитокинового ряда [14]. Полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Данные показателей обмена углеводов в группах**

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
С-пептид, пмоль/л	1221,27±128,40*	812,04±122,60
Инсулин, мкмоль/л	16,54±5,90	16,01±2,10
Индекс НОМА	3,85±0,50	3,71±0,50
Гликированный гемоглобин, %	6,2±0,50	6,0±0,50
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,3±1,00	5,9±1,00
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	6,5±1,00	5,9±1,00

Примечание. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

При анализе параметров углеводного обмена выявлены достоверные различия в группах по уровню С-пептида. Данный показатель был достоверно ниже у пациентов с МС после лечения М по сравнению с больными с МС до назначения лечения: 812,04±122,60 пмоль/л против 1221,27±128,40 ( $p < 0,05$ ) соответственно. Индекс инсулинорезистентности и уровни инсулина, гликированного гемоглобина,

тощачковой и постпрандиальной гликемии в группе сравнения также был несколько ниже по сравнению с данными пациентов основной группы, но достоверных различий по этим показателям получено не было. Несмотря на то, что уровень инсулина, полученный в нашем исследовании, не выходил за пределы референтного интервала, что, вероятно, частично связано с его пульсовой секрецией, и коротким вре-

менем полураспада в крови, требующим неоднократных измерений уровня данного гормона в плазме крови, индекс НОМА имел значения, отражающие наличие ИР. Полученные результаты отражают влияние М на выраженность инсулинорезистентности. Недавние научные исследования подтверждают связь М с повышением чувствительности к инсулину, модулированием липидного и цитокинового профилей при стрептозоцин-индуцированном диабете у крыс [15]. Кроме того, ряд работ описывает, что М улучшает толерантность к глюкозе и уровень гликемии, усиливает пролиферацию и снижение апоптоза в клетках поджелудочной железы посредством регуляции активности циклина D1, D2 и модулирования экспрессии генов панкреатического и дуоденального гомеобокса 1 (Pdx1), глюкозного транспортера 2, нейрогенина 3, глюкокиназы, фактора транскрипции, кодирующегося геном FOXO1 [16,17].

При анализе показателей гуморального иммунитета выявлены достоверные различия в группах по уровню суммарного IgA в сыворотке крови. Данный показатель был достоверно выше у пациентов с МС после приема М по сравнению с больными с МС до назначения лечения:  $1,30 \pm 0,50$  г/л против  $2,52 \pm 0,60$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, что указывает на иммуномодулирующий эффект М. Достоверных различий по уровням суммарных Ig G и Ig M в сыворотке крови не получено.

В литературе в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос посредством какого механизма М оказывает иммуностимулирующее действие. Предполагается, что данный эффект обусловлен активацией макрофагов [2]. Однако ряд исследований последних лет указывают на то, что иммунопротекторная роль М в первую очередь определяется его антиокислительными свойствами. Так в работах P. Rajendran и соавт. и S. Muruganandan и соавт. экспериментально установлено снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы в лимфоцитах, нейтрофилах и макрофагах на фоне введения М [18,19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с метаболическими нарушениями применение мангиферина было ассоциировано с улучшением липидного профиля, показателей углеводного обмена и с иммуномодулирующим эффектом. Положительные корреляции между уровнем лептина и инсулина, С-пептида, выявленные в обеих группах, указывают на влияние данного адипоцитокина на показатели метаболизма углеводов и косвенно отражают отягощающее взаимное воздействие при метаболических нарушениях вне зависимости от введения мангиферина. Всё это диктует необходимость дальнейшего экспериментального изучения условий реализации и возможностей модуляции благоприятных эффектов мангиферина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Masibo M, He Q. Major Mango Polyphenols and Their Potential Significance to Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2018; 7 (4). [https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Masibo % 2C+Martin&](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorStored=Masibo%2C+Martin&)
2. Saha S, Sadhukhan P, Sil PC. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors* 2016; Sep 10;42 (5):459–474. doi: 10.1002/biof.1292.
3. Imran M, Arshad MS, Butt MS et al. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids Health Dis* 2017 May 2;16 (1):84. doi: 10.1186/s12944-017-0449-y.
4. Myers L, Mendis S. Cardiovascular disease research output in WHO priority areas between 2002 and 2011. *J Epidemiol Glob Health* 2014 Mar;4 (1):23–28. doi: 10.1016/j.jegh.2013.09.007.

5. Худякова Н. В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. канд. мед. наук: СПб, СПбГУ, 1014.154 с.
6. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640–1645.
7. Беллева ОД. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: 14.01.05. СПб, 2011. 35 с.
8. Guo F, Huang C, Liao X et al. Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. *Mol Nutr Food Res* 2011;55 (12):1809–1818.
9. Apontes P, Liu Z, Su K et al. Mangiferin stimulates carbohydrate oxidation and protects against metabolic disorders induced by high-fat diets. *Diabetes* 2014;63 (11):3626–3636.
10. Pardo-Andreu GL, Paim BA, Castilho RF et al. Mangifera indica L. extract (Vimang) and its main polyphenol mangiferin prevent mitochondrial oxidative stress in atherosclerosis-prone hypercholesterolemic mouse. *Pharmacol Res* 2008;57 (5):332–338.
11. Niu Y, Li S, Na L, Feng R, Liu L, Li Y, Sun C. Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK. *PLoS One* 2012;7 (1):30782.
12. Шишкин АН, Строев ЮИ, Чурилов ЛП и соавт. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 3. Лечение и профилактика. *Вестник СПбГУ* 2009; Сер. 11 (3):24–37.
13. Шишкин АН, Худякова НВ, Смирнов ВВ. Менопаузальный метаболический синдром. Современные представления. *Вестник СПбГУ* 2013. Сер. 11 (2):17–27.
14. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol* 2010; Vol. 72:219–246.
15. Saleh S, El-Maraghy N, Reda E, Barakat W. Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: role of adiponectin and TNF- $\alpha$ . *An Acad Bras Cienc.* 2014; 86 (4):1935–1948.
16. Xu X, Chen Y, Song J et al. Mangiferin suppresses endoplasmic reticulum stress in perivascular adipose tissue and prevents insulin resistance in the endothelium. *Eur J Nutr* 2018 Jun;57 (4):1563–1575. doi: 10.1007/s00394-017-1441-z.
17. Liu YW, Zhu X, Yang QQ et al. Suppression of methylglyoxal hyperactivity by mangiferin can prevent diabetes-associated cognitive decline in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 228 (4):585–94.
18. Rajendran P, Jayakumar T, Nishigaki I. Immunomodulatory Effect of Mangiferin in Experimental Animals with Benzo (a) Pyrene-induced Lung Carcinogenesis. *Int J Biomed Sci.* 2013 Jun; 9 (2):68–74.
19. Muruganandan S, Lal J, Gupta PK. Immunotherapeutic effects of mangiferin mediated by the inhibition of oxidative stress to activated lymphocytes, neutrophils and macrophages. *Toxicology.* 2005 Nov 5;215 (1-2):57–68.