

Обзор

Моринда цитрусолистная (*Morinda citrifolia* Linn, или нони) и возможность ее применения при метаболической дисфункции, связанной с ожирением

Aline Carla Inada¹, **Priscila Silva Figueiredo**¹, **Rosângela Aparecida dos Santos-Eichler**², **Karine de Cássia Freitas**¹, **Priscila Aiko Hiane**¹, **Alinne Pereira de Castro**³ и **Rita de Cássia Avellaneda Guimarães**^{1,*}

¹ Программа последипломного образования в области здравоохранения и развития в Центральном-Западном регионе Бразилии, Федеральный университет Мату-Гросу-ду-Сул-УФМС, Кампу-Гранде 79079-900, Бразилия; inada.aline@gmail.com (A.C.I.); pri.figueiredo92@gmail.com (P.S.F.); kcfreitas@gmail.com (K.d.C.F.); priscila.hiane@ufms.br (P.A.H.)

² Департамент фармакологии, Институт биомедицинских наук, Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу 05508900, Бразилия; r.eichler@icb.usp.br

³ Программа последипломного образования по направлению «Биотехнологии», Католический университет Дом Боско, Кампо Гранде 79117-900, Бразилия; p.alinne@gmail.com

* Для переписки: rita.guimaraes@ufms.br; Тел.: + 55-67-3345-7445

Получено: 27 декабря 2016 г.; Принято в печать: 26 апреля 2017 г.; **Опубликовано: 25 мая 2017 г.**

Аннотация: Культурные и экономические изменения в начале 19 века привели к быстрому развитию компаний, которые использовали технологии для производства товаров и получали за счет этого высокую прибыль. Таким образом, некоторые привычки в обществе изменились, появились устройства, способствующие малоподвижному образу жизни, увеличилось потребление обработанных и бедных микронутриентами продуктов. Эти факторы повлияли на взаимодействие хозяин-микробиом, которые, в свою очередь, способствовали этиопатогенезу расстройств и заболеваний «новой эры», тесно связанных между собой, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, гипертония и воспалительные заболевания кишечника, для которых характерно хроническое нарушение регуляции обменных и иммунных процессов. Эти патологические состояния требуют новых и эффективных терапевтических подходов. *Моринда цитрусолистная* (нони) благодаря своим лечебным свойствам хорошо известна как целебное растение традиционной медицины. Было проведено множество исследований с целью изучения его биоактивных соединений и механизмов их действия. Тем не менее, при ожирении и связанном с ожирением метаболическом синдроме (дисфункции) необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания механизмов действия нони, в основном из-за сложности патофизиологии ожирения и связанной с ним метаболической дисфункции. В этом обзоре мы обобщаем не только клинические эффекты, но и важные клеточные сигнальные пути мощных биоактивных соединений, присутствующих в растении нони, данные о которых представлены в исследованиях ожирения и связанной с ожирением метаболической дисфункции *in vivo* и *in vitro*.

Ключевые слова: *Morinda citrifolia* L.; моринда цитрусолистная; ожирение; метаболическая дисфункция, связанная с ожирением; здоровье

1. Введение

С 1980-х годов распространенность людей с ожирением во всем мире удвоилась. В 2014 году было подсчитано, что более 1,9 миллиарда взрослого населения имеют избыточный вес, что составляет 39% всего взрослого населения в мире. Из этой последней группы 13%, то есть 600 миллионов, уже страдают ожирением [1]. В Соединенных Штатах (США) ожирение является проблемой, которая в течение 1980-х и 1990-х годов увеличилась среди взрослого населения примерно на 50% [2] и может привести к сокращению продолжительности жизни населения Северной Америки [3]. Ожирение преобладает среди групп с низким доходом, проживающих в городской местности в США и Европе.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 году более 50% взрослых имели избыточный вес или страдали ожирением в 46 странах Европы, особенно в восточной части региона. В настоящее время, по оценкам, от избыточного веса и ожирения ежегодно умирают около 320 000 мужчин и женщин в 20 странах Западной Европы [4]. В 2012 году министр здравоохранения Китая сообщил, что в стране с населением 1,2 миллиарда человек 300 миллионов китайцев страдают ожирением [5]. В Бразилии более половины населения имеют избыточный вес (52,5%), из которых 13,9% в 2014 г. считались страдающими ожирением [6].

Хотя ожирение возникает в результате дисбаланса между потреблением и расходом энергии, вполне вероятно, что нарушение обмена веществ из-за неадекватного питания способствует ухудшению здоровья и, как следствие, чрезмерному накоплению жира. Центральное ожирение является признаком наиболее распространенного хронического метаболического нарушения в нашу эпоху вызовов глобального здравоохранения. Генетические факторы в сочетании с неправильным питанием, индустрией развлечений и устройствами для автоматизации труда, а также активной рекламой привлекательных продуктов питания способствуют высококалорийной диете и снижению физической активности. Это формирует такое взаимодействие генов и окружающей среды, при котором эндокринные факторы стимулируют некоторые из причин ожирения [1, 7, 8]. В последнее время многие группы исследователей сосредоточили свое внимание на роли микробиоты кишечника в возникновении ожирения и метаболической дисфункции. В 2006 году в одном из первых исследований, которые обнаружили связь между микробиотой кишечника и набором веса, сообщалось, что последнее предположительно было вызвано увеличением способности микробиоты аккумулировать энергию у людей, страдающих ожирением [9].

Центральное, в отличие от периферического, ожирение предрасполагает людей к метаболическим нарушениям, кардиометаболическим осложнениям, таким как инсулинорезистентность, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа (СД2), гипертония и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которые являются составляющими метаболического синдрома связанного с ожирением (MetS), который подвергает людей риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10, 11]. В настоящее время термин «метаболический синдром» широко используется и определяется как состояние, когда у человека проявляются по крайней мере три из следующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: центральное ожирение (повышенная масса верхней части тела и количество висцерального жира), дислипидемия (высокий уровень триглицеридов или низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертония или гипергликемия (СД2) [12].

Широко применяются как фармакологические, так и нефармакологические методы лечения и профилактики ожирения и связанных с ним заболеваний, включая контроль диеты, физическую активность, изменение образа жизни, медицинские препараты для снижения веса, операции по снижению веса или специальные лекарственные средства [13]. Различные режимы питания были тщательно изучены с целью укрепления здоровья и снижения риска хронических заболеваний. Была выдвинута «концепция здорового питания», в которой функциональные продукты питания и нутрицевтики являются важными составляющими [14].

В этом контексте, согласно Министерству здравоохранения Канады, термин «нутрицевтик» понимается как продукт, выделенный или полученный из пищевых

продуктов методом очищения, который обычно продается в лекарственных формах, как правило не имеющих отношения к продуктам питания. Отмечено, что нутрицевтики обладают физиологическими преимуществами или обеспечивают защиту от хронических заболеваний. Термин «функциональная пища» служит для обозначения пищи, по внешнему виду похожей на обычную пищу, или являющейся ею, которая потребляется в составе стандартного рациона, при этом имея физиологические преимущества и/или способствуя снижению риска хронических заболеваний, свойства которой превосходят обычные продукты питания [15].

Из-за сложного патогенеза, большинство методов лечения направлены не только на ожирение как таковое, поскольку оно связано с другими метаболическими нарушениями, такими как окислительный стресс и/или воспалительные изменения, которые могут возникать одновременно в разных тканях [11]. Недавние исследования были сосредоточены на разработке инновационных терапевтических агентов из природных источников в качестве альтернативных лекарственных средств. Тем не менее, задача исследования натуральных продуктов состоит в том, чтобы системно оценить механизмы действия и биологически активные соединения, которые обеспечивают положительные эффекты продуктов [13,16].

Morinda citrifolia L. (Нони) является одним из растений, которое используется в качестве функционального питания и было широко изучено из-за его очевидного благотворного воздействия на здоровье человека. Оно было исследовано как альтернатива противоопухолевой, антибактериальной и антимикробной терапии, а также при лечении рефлюкса пищевода и язв у животных [17-21]. Есть несколько исследований, подтверждающих благотворное влияние нони на человека. Sattar и соавт. [22] и Siddiqui и соавт. [23] подтвердили эффективность мази для местного применения из экстракта стеблей нони против кожного лейшманиоза. Исследования Palu и соавт. [24] показали снижение перекисного окисления липидов в крови спортсменов, принимавших сок нони (СН), на 25% после теста на выносливость по сравнению с группой контроля, тем самым был продемонстрирован антиоксидантный эффект. Антиоксидантные свойства сока нони были также продемонстрированы Wang и соавт. [25] в исследовании с участием 132 заядлых курильщиков сигарет. Данные этого исследования подтверждают снижение уровней супероксид-анион-радикалов и гидропероксида липидов в плазме, которые считаются биомаркерами дегенеративных заболеваний, связанных с курением сигарет, у курильщиков, которые пили СН, по сравнению с курильщиками, которые этого не делали. Более того, Issell и соавт. [26] сообщили о меньшей утомляемости и сохранении физических функций больных раком.

В последнее время все больше внимания уделяется исследованию свойств растения нони против ожирения на животных моделях. Однако исследований на человеке все еще недостаточно, и необходимы дополнительные данные.

Таким образом, цель этого обзора заключалась в оценке конкретных исследований *in vitro* и *in vivo*, связанных с механизмами действия и биологически активными соединениями, которые обеспечивают полезные свойства *Morinda citrifolia* L. (нони) при лечении ожирения и связанных с ожирением метаболических дисфункций, таких как инсулинорезистентность/СД2, дислипидемия, гипертония, НАЖБП [27, 28], а также его влияние на микробиоту кишечника.

2. *Morinda citrifolia* Linn. (Нони)

Род *Morinda* принадлежит к семейству мареновые или кофе (Rubiaceae) и включает около 80 видов, в том числе вид *Моринда цитрусолистная* Linn (*Morinda citrifolia* L.), которую в народе называют нони или индийская шелковица [29]. 200 лет назад полинезийцы использовали нони в качестве лекарственного растения, но традиционно его не употребляли в пищу, хотя и называли фруктом голодных. В настоящее время нони - это типичное растение, встречающееся в тропических климатических регионах США, таких как Гавайи, в Бразилии, достигающая Таити, Малайзии и островов Фиджи [30, 31]. Первая идея о потенциальных

полезных свойствах плодов нони возникла у Хайнике [32], который доказал, что нони содержит алкалоид ксеронин. Несмотря на небольшое количество свободного ксеронина в плодах нони, в них содержится значительное количества вещества-предшественника ксеронина, который был назван проксеронином. Одно из объяснений лечебного действия плодов нони заключается в том, что ксеронин может модулировать конформацию и стабильность определенных белков. Хайнике описал полезные эффекты плодов нони, например, при менструальных спазмах, гипертонии, ожогах, депрессии, атеросклерозе, пищеварении, для облегчения боли и многие другие.

В 1996 году из-за нутрицевтических и лечебных свойств нони, СН стал продаваться как пищевая добавка. Впоследствии, в 2003 году, Европейская комиссия одобрила сок таитянского нони в качестве нового продукта питания Генеральным управлением здравоохранения и защиты прав потребителей. Многие исследователи изучали биологически активные соединения, присутствующие в плодах нони, а также в других частях растения, таких как листья, корни, кора корня, семена, стебли и цветы, с целью выявления их потенциальной пользы для здоровья [33 - 35].

С другой стороны, плоды и сок нони обладают некоторыми специфическими свойствами, такими как горький и вяжущий вкус, а также сильный неприятный запах, из-за которых некоторые компании стремятся изменить эти органолептические свойства так, чтобы создать более приятный на вкус продукт. Эти компании производят ароматизированный СН с добавлением других фруктовых соков, которые позволяют создать продукт с лучшим вкусом [36]. Другие вопросы, касающиеся растения нони, включают токсичность, нежелательные побочные эффекты, безопасность длительного употребления, биологически активные соединения, механизмы действия, и являются важными факторами, которые необходимо выяснить в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, чтобы подтвердить приемлемость для потребления человеком [37].

2.1. Пищевая ценность растения нони

Соответствующие пищевые и химические анализы показали, что плоды нони содержат 90% воды и 10% сухого вещества. Сухое вещество состоит из растворимых твердых веществ, пищевых волокон и белков. Chunhieng и соавт. [38] сообщили, что 5% растворимых твердых веществ представляют собой редуцирующие сахара (глюкоза и фруктоза), а 1,3% - сахароза. Примерно 11,3% сухого вещества составляет белок, а основные аминокислоты - глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота и изолейцин. Кроме того, 10-12% составляют минералы, в состав которых входят кальций, сера, калий, магний, натрий, фосфор и следы селена. Основными витаминами, содержащимися в пюре из плодов нони, являются аскорбиновая кислота (витамин С), что соответствует 250 мг аскорбиновой кислоты на 100 г свежего вещества, ниацин (витамин В3) и витамин А [33, 39, 40].

2.2. Химический состав растения нони

Несмотря на проблемы, связанные с плодами *Моринды цитрусолистной*, особенно их вкус и запах, люди по-прежнему употребляют пастеризованный сок в бутылках, либо в чистом виде, либо в смеси с другими соками, из-за различных фитохимических веществ растения нони, общее количество которых составляет около 200. Эти биоактивные соединения присутствуют в разных частях растения. Плоды нони и другие части растения содержат большое количество фитохимических веществ, включая фенольные соединения, антрахиноны, углеводы, органические кислоты, спирты, витамины, флавоноиды, иридоиды, кетоны, лигнаны, тритерпеноиды, нуклеозиды, стерины, жирные кислоты, каротиноиды и многие другие. [29, 35, 37].

Содержание фенолов, антиоксидантов и аскорбиновой кислоты, присутствующих в плодах нони, увеличивается по мере созревания плодов от зеленой к белой твердой стадии, в то время как от белой твердой стадии к зрелой/мягкой стадии их содержание снижается [36, 41]. В твердой белой стадии плоды нони обладают примерно в два раза большей антиоксидантной активностью, в 1,5 раза более высоким содержанием фенола и в семь раз

более высоким содержанием аскорбиновой кислоты по сравнению с незрелыми зелеными плодами, которые имеют в 1,1–1,5 раза большую антиоксидантную активность, в 1,3 раза большее общее количество фенолов и в 1,3 раза большее содержание аскорбиновой кислоты [36, 42].

2.3. Важные фитохимические вещества Моринды цитрусолистной при ожирении и метаболической дисфункции, связанной с ожирением

В связи с высокой распространенностью ожирения и связанной с ожирением метаболической дисфункции, проводились обширные исследования с целью поиска альтернативных методов лечения, поскольку применение синтетических препаратов, согласно нескольким отчетам, может вызывать побочные эффекты. Нони является источником важных натуральных веществ, которые были широко изучены и могут считаться альтернативной терапией при многих заболеваниях [14]. Многие научные публикации показали, что растение нони содержит множество питательных и функциональных соединений. Однако наши текущие знания об этих соединениях все еще неудовлетворительны. Некоторые исследования показали, что основные биоактивные соединения *Моринды цитрусолистной* потенциально обладают благоприятным действием при ожирении и метаболической дисфункции, связанной с ожирением, и они перечислены в Таблице 1.

Таблица 1. Основные фитохимические вещества *Моринды цитрусолистной* в качестве биологически активных соединений при ожирении и связанных с ожирением метаболических дисфункциях

Часть растения	Класс химических соединений	Биоактивные соединения	Концентрации биоактивных соединений	Ссылки
Плоды	Феноловая кислота	Хлорогеновая кислота	10,49 мг/100 мл [43]	[43–48]
		Гентизиновая кислота	19,16 мг/100 мл [43]	[43–45,48]
		П-гидроксibenзойная кислота	14,12 мг/100 мл [43]	[43–45,48]
	Флавоноиды	Антоцианин (цианидин-3- О- рутинозид)	Данные отсутствуют	[49]
		Катехин		
		Эпикатехин	53,68 мг/г [50]	[50,51]
		Кемпферол	6,8 мг/г [51]	[51]
		Рутин	6,4 мг/г [51]	[2,53]
		Кверцетин	8,06 мг/г [50] 7,4 мг/г [51]	[45,54–56] [49,54]
Иридоиды	Асперулозидная кислота	Данные отсутствуют	[48,57]	
Лигнаны		Американин А	17,4 мг [58]	[58,59]
		Американол А	21 мг [60]	[60]
		Изопринцепин	14 мг [60]	[60]
		Лириорезинол В	Данные отсутствуют	[61]
		Диметилловый эфир лириорезинола В	Данные отсутствуют	[61]
		Мориндолин	10 мг [60]	[60]
		3,3'-бисдеметипинорезинол	69 мг [60]	[60]
Кумарины	Скополетин	46,1 мг [58]	[49,55,58,62]	
Минералы	Калий	3900 мг/л [38]	[38,63–65]	
Тритерпеноиды/терпены	Урсоловая кислота Сапонин	Данные отсутствуют	[61,66–68]	
		Данные отсутствуют	[69]	

	Витамины	Витамин С Витамин Е	Данные отсутствуют Данные отсутствуют	[70,71] [70,71]
Листья	Флавоноиды	Катехин	63,46 мг/г [50]	[50]
		Эпикатехин	23,08 мг/г [50]	[50]
		Рутин	6,83 мг/г [50]	[45,50,55]
		Кемпферол		[52,66]
	Тритерпеноиды/ терпены	Урсоловая кислота	Данные отсутствуют	[61,68]
Корень	Антрахиноны	Деацетиласперулозидная кислота	Данные отсутствуют 3,5 мг [72]	[73] [72]
		1,2-диметоксиантрахинон	11,3 мг [72]	[72]
		2-метилвый эфир ализарина	15,5 мг [72]	[72]
		1-метилвый эфир рубиадина	Данные отсутствуют	[73]
		Люцидин 3-О-бета-D- примеверозид	Данные отсутствуют	[73]
		Дамнакантол-3-О- бета- D- примеверозид	Данные отсутствуют	[73]
		Мориндон-6-О-бета-D- примеверозид		
	Иридоид	Асперулозидная кислота	Данные отсутствуют	[73]

Основные биологически активные соединения из плодов, листьев и корней Моринды цитрусолистной, используемые при ожирении и связанном с ожирением метаболической дисфункции.

Эти биоактивные соединения, называемые фитохимическими веществами, включают фенольные кислоты, лигнаны, флавоноиды, флавоны, флаван-3-олы, антоцианы, фитостерины, алкалоиды, витамины и минералы. В последние десятилетия полифенолы стали одними из важнейших соединений, которые обладают благотворным действием против ожирения и метаболической дисфункции. Полифенолы включают фенольные кислоты, флавоноиды и стильбены - соединения, которые наиболее часто используются при разработке природных продуктов, эффективных при нарушениях/заболеваниях, связанных с метаболизмом [13, 44, 45].

Фенольные кислоты делятся на два класса: гидроксикоричные и гидроксibenзойные кислоты. Гидроксикоричные кислоты включают *o*-кумаровую кислоту, *m*-кумаровую кислоту, кофеиновую кислоту, феруловую и синаповую кислоту и присутствуют в форме простых эфиров с глюкозой или хинной кислотой. Гидроксibenзойные кислоты включают салициловую кислоту, гентизиновую кислоту, *n*-гидроксibenзойную кислоту, галловую кислоту, ванилиновую кислоту и 3,4-диметоксibenзойную кислоту. Наиболее распространенным производным кислоты является хлорогеновая кислота [13, 44, 45].

Флавоноиды — это многочисленные соединения в природе, которые делятся на шесть подгрупп: флавонолы, флаваноны, изофлавоноиды, флавоны, флаванд-3-олы и антоцианы. Широко изучается влияние флавоноидов при лечении метаболических расстройств, благодаря их терапевтической способности модулировать количество клеточных сигнальных путей, которые влияют на усвоение углеводов, отложение жира и скорость высвобождения инсулина или поглощения глюкозы в тканях, чувствительных к инсулину. [44, 45, 50, 51].

Хиноны — это класс органических соединений, важную подгруппу которых составляют 9,10-антрахиноны (9,10 диоксоантрацены) [74]. Наибольшее количество атрахинонов в *Моринде цитрусолистной* содержится в корнях, а основными соединениями, оказывающими важное влияние на метаболизм, являются ализарин, люцидин 3-О-β-D-примеверозид, дамнакантол-3-О-β-D-примеверозид и 1-метилвый эфир рубиадина [72, 73]. Кумарины содержатся во многих съедобных растениях и фруктах. Одним из наиболее важных кумаринов, обнаруженных в растении нони, является скополетин (6-метокси-7-гидроксикумарин), который продемонстрировал заметный эффект при лечении ожирения

и метаболической дисфункции [49, 55]. Лигнаны и неолигнаны присутствуют во многих растениях, представляя собой большую группу природных продуктов, полученных в результате окислительного связывания двух звеньев С6-С3 [75]. Наиболее важными лигнанами, выделенными из плодов нони, являются американин А, американол А, эпизесамин 2,6-дикатехол, изопринцепин, лириорезинол, диметилловый эфир лириорезинола В, мориндолин и 3,3'-бисдеметиринорезинол. Эти лигнаны улучшают показатели при ожирении и сопутствующих расстройствах/заболеваниях [58, 59, 61, 76].

Тритерпеноиды являются самым большим классом вторичных метаболитов, производимых растениями. Урсоловая кислота и родственные ей тритерпеновые соединения, такие как олеаноловая кислота, бетулиновая кислота, уваол, а также α - и β -амирин, широко распространены во многих растениях [77, 78]. Самый распространенный тритерпеноид нони - урсоловая кислота, исследования которой широко проводились в связи с ее гипогликемическими свойствами [61, 67, 68].

Иридоид - это монотерпен, отличный от тритерпенов, и он является производным гераниола. Иридоидные глюкозиды и гликозиды, подкласс иридоидов, представляют собой терпены, связанные с глюкозой или любыми сахарами, соответственно [79]. Отмечено благотворное влияние асперулозидовой кислоты, которая является одним из наиболее важных иридоидов, выделенных из *Моринды цитрусолистной*, на текучесть крови, что влияет на здоровье пациентов с ожирением и заболеваниями, связанными с ожирением, такими как гипертония, диабет и дислипидемия [57, 80, 81]. Витамины (С, аскорбиновая кислота и Е, α -токоферол) являются двумя важными неферментативными антиоксидантами из-за их способности улавливать свободные радикалы [70, 71].

2.4. Токсичность растения нони

Токсичность и низкие вкусовые качества объясняют, почему нони никогда широко не употребляли в пищу; необходимы значительные усилия для извлечения или дезактивации токсинов. В исследованиях сообщается о токсичности для человека [41, 82] и животных [83]. По данным Millonig и соавт. [41] и Stadlbauer и соавт. [82] в некоторых случаях применения у человека СН вызывает признаки гепатотоксичности. Первая группа отметила повышение уровня трансаминаз и лактатдегидрогеназы у 45-летнего мужчины. После прекращения приема СН уровень трансаминаз нормализовался. Второе клиническое исследование на человеке показало, что у 29-летнего мужчины, перенесшего токсический гепатит после приема малых доз парацетамола, развилась подострая печеночная недостаточность после употребления 1,5 л СН, а у 69-летней женщины без признаков перенесенных ранее заболеваний печени прием двух литров СН вызвал эпизод самоограниченного острого гепатита.

Не так давно Shalan и соавт. [83] провели исследование хронического токсичного влияния водных экстрактов СН и листьев нони (1 и 2 мг/мл соответственно) на печень и почки у самок мышей в сравнении с питьевой водой в течение шести месяцев. Это исследование показало, что ни одна из доз экстрактов листьев нони не продемонстрировала токсических эффектов; однако у мышей, которые потребляли экстракт плодов нони в дозе 2 мг/мл, наблюдались симптомы токсичности, такие как гипоактивность, чрезмерный уход за шерстью, сниженный тонус глазных яблок и сгорбленная поза, с 40% смертностью после трех месяцев применения. Основной причиной смерти была гепатотоксичность с дозозависимым гепатоцеллюлярным некрозом, но без воздействия на почки.

Одно возможное объяснение токсичности плодов нони может быть связано с большим количеством антрахинонов. Inoue и соавт. [84] сообщили, что краситель марены, экстракт пищевого красителя из корней *Марены красильной* (*Rubia tinctorium*) L., содержащий большое количество двух антрахинонов, ализарина и рубиадина (метаболит люцидин-3-О-примеверозида), оказывает канцерогенное действие на почки и печень шестинедельных самцов крыс F344, у которых рубиадин имел более высокий канцерогенный потенциал, чем ализарин. Однако это исследование не применялось к плодам или листьям нони. Работа West

и соавт. [85] подтверждает, что СН (Tahitian Noni Juice[®], производство Tahitian Noni International, American Fork, UT, USA) (Таитянский сок нони, ТСН) не является гепатотоксичным, а также что антрахиноны не обладают универсальным биологическим действием, и не корректно было бы предполагать, что одна категория антрахинонов имеет то же токсическое действие, что и другая. Westendorf и соавт. [86], при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) не обнаружили генотоксичных гидроксидантрахинонов (ГХ), таких как люцидин и рубиадин, в СН.

То же исследование продемонстрировало, что обработка клеток печени *in vitro* (первичные гепатоциты крысы и клетки гепатомы крысы Н4ПЕ) стандартным ТСН не вызывала генотоксичности. Чтобы оценить возможную генотоксичность ТСН, проводились испытания V79-ГГФТ и испытание внепланового синтеза ДНК (UDS) гепатоцитов *ex vivo*. Клетки V79 представляют собой фибробласты китайского хомячка и в настоящее время используются в качестве модели клеток млекопитающих для определения мутагенного действия природных соединений. В клетках V79, обработанных ТСН, мутагенности не наблюдалось. Более того, когда были протестированы первичные гепатоциты крыс, получавшие дозировку 10 г/кг массы тела, что составляет около 700 мл сока для взрослого человека, они не показали острых токсических эффектов, что подтверждено UDS (внеплановый синтез ДНК), который является маркером репарации повреждений ДНК [86].

Хотя существует несколько противоречивых исследований, связанных с токсичностью, некоторые авторы предлагают провести более тщательную оценку продуктов нони в целом. Во время производства СН необходимо проводить обработку продукта с целью удаления токсичных компонентов или их дезактивации, а также тестировать полезные свойства полученных нетоксичных препаратов. Кроме того, должны быть приняты санитарно-гигиенические меры для обеспечения безопасности потребления человеком. Исследования токсичности не будут иметь значения, если продукты СН получены с использованием несоответствующих методов обработки, контаминированы микроорганизмами или будут содержать небезопасные ингредиенты [87].

2.5 Использование растения нони в терапевтических целях

Из-за потенциального содержания полезных для человека биоактивных соединений в плодах *Моринды цитруселистной*, некоторые компании добавляют другие фруктовые соки, чтобы получить продукт с приятным ароматом и вкусом [14, 88]. Однако не только плоды, но и другие части растения содержат полезные фитонутриенты. Все больше данных свидетельствует о том, что нони обладает важными противомикробными и антибактериальными свойствами. Экстракты листьев нони, подготовленные с использованием трех различных растворителей, этилацетатного экстракта, *n*-бутанола или воды, показали очень сильную противомикробную и антибактериальную активность против некоторых микроорганизмов, включая *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* [17].

Долгое время считалось, что листья нони содержат большое количество фенольных соединений, особенно кумаринов и флавоноидов, а также акубина, L-асперулозы, ализарина, скополетина и других антрахинонов [29, 89]. Эти фенольные соединения обладают antimicrobial активностью [18], которая благодаря антиоксидантному действию может включать процессы протонного обмена [90]. Использование нони при рефлюксе пищевода и язвенной болезни желудка также дало хорошие результаты, такие как предотвращение возникновения эзофагита из-за кислотного рефлюкса, уменьшение образования острых поражений желудка, вызванных этанолом, снижение развития поражений желудка, а также значительное ингибирование секреции желудочного сока и активности пепсина у крыс с лигированным привратником [19]. Скополетин - компонент нони, который, как считается, обладает потенциальным ценным профилактическим и терапевтическим действием при воспалении пищеварительного тракта [19].

Palu и соавт. [91] предоставили данные о еще одном противовоспалительном действии СН, которые продемонстрировали подавление IL-4 у мышей при терапии СН в сравнении

с водой. СН способствовал повышению выработки интерферона, что коррелирует с активацией макрофагов. Подавляющее действие СН на продукцию IL-4 в спленоцитах, что сопутствует повышению выработки интерферона, указывает на то, что СН модулирует иммунную систему.

Недавнее исследование, опубликованное Shalan и соавт. [92] продемонстрировало, что экстракт листьев нони обладает эргогенным действием и помогает предотвратить утомление за счет повышения выработки, регуляции энергии, и повышения эффективности у самок мышей после теста на выносливость при плавании. Экстракт нони повышает производительность за счет улучшения ангиогенеза в скелетных мышцах и печени (через фактор роста эндотелия сосудов А, VEGFA), демонстрируя антиоксидантные (супероксиддисмутаза-СОД 2 и глутатион) и противовоспалительные (IL-4 и IL-10) свойства, а также улучшение митохондриального биогенеза (через АМФ-активированную протеинкиназу (АМРК), разобщающий белок-3 (UCP-3), гамма-рецептор, активируемый пролифератором транскрипции пероксисомы, коактиватор 1 альфа (PGC-1 α) и ядерный респираторный фактор-2 (NRF2) и снижение стрессовой реакции (кортизол).

СН также применяется в связи со своими противораковыми свойствами, поскольку он снижает количество свободных радикалов, которые участвуют в окислительном повреждении и перекисном окислении липидов. Одним из основных компонентов, связанных с этим свойством, является дамнантал, ценный антрахинон, содержащийся в корнях растения нони, который широко используется для лечения хронических заболеваний, таких как рак и болезни сердца. Дамнантал участвует в пути K-ras, индуцируя организацию актиновых волокон, которая проявляется в активированных опухолях, экспрессирующих ras [20, 21]. Корни нони также обладают спазмолитическим, сосудорасширяющим и кардиодепрессивным действием [93].

Для определения оптимальной дозы нони в капсулах было проведено клиническое испытание первой фазы, в котором для начала использовалась обычная схема повышения дозы, а объектами исследования были пациенты с некоторыми типами рака. Не было обнаружено никаких нежелательных явлений, и единственным затруднением стало количество капсул, необходимое для получения полной дозы 14 г инкапсулированных лиофилизированных плодов нони в день. Кроме того, некоторые показатели качества жизни, такие как функциональный статус и контроль утомляемости, улучшились у пациентов, принимавших среднюю дозу 8 г в день, по сравнению с пациентами, принимавшими более или менее высокие дозы [26].

3. Влияние биологически активных соединений растения *Моринда цитрусолистная* на ожирение и связанную с ожирением метаболическую дисфункцию

3.1 *Моринда цитрусолистная* и ожирение

Ожирение характеризуется разрастанием жировой ткани. Этот тип ткани можно разделить на коричневую, бежевую и белую жировую ткань (БЖТ). БЖТ рассматривается не только как резервуар энергии, но и как орган с эндокринными функциями. Она классифицируется в зависимости от локализации как подкожная жировая ткань или висцеральная жировая ткань, последняя наиболее связана с нарушением обмена веществ [94 - 99]. Эндокринные функции БЖТ обусловлены ее способностью поддерживать в физиологических условиях липидный обмен, включая процессы липогенеза, липолиза и адипогенеза [97- 99], и высвобождать адипокины, которые обладают важными биологическими и метаболическими функциями. Эти вещества включают адипсин, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), лептин, адипонектин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), интерлейкины (IL-6, IL-10, IL-1 β), активатор плазминогена-1 (PAI-1), компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), резистин, висфатин, оментин и многие другие [100 - 105].

В связи с этим натуральные продукты, такие как растения, биодобавки и диетотерапия широко изучаются на предмет потенциальной пользы для здоровья человека при ожирении и связанных метаболических нарушениях [106 - 109]. Nishioka и соавт. [110] исследовали механизмы, лежащие в основе полезного действия СН, с акцентом на метаболизм глюкозы и липидов у мышей C57BL/6 с ожирением, индуцированным высокожировой диетой (ВЖД) (Таблица 2). Животные, которые получали ВЖД+ СН, показали снижение массы жировой ткани, уровней триглицеридов в плазме и повышение толерантности к глюкозе, отсутствие токсичного эффекта и по результатам исследования показали более низкую итоговую массу тела по сравнению с группой ВЖД. Благоприятное влияние на параметры и биомаркеры ожирения подтверждают эффективность СН при ожирении.

О благоприятном влиянии СН на мышей, получающих диету с высоким содержанием жиров, также сообщали другие исследователи. У крыс [111], мышей [49] и хомяков [43] (таблица 2) наблюдалась меньшая прибавка в весе и улучшение метаболических параметров, таких как общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, глюкоза и толерантность к инсулину, уровни глюкозы натощак и чувствительность печени к инсулину. Поражений печени не наблюдалось. Одним из объяснений эффективности СН является большое количество фенольных кислот в его составе, включая гентизиновую кислоту, *n*-гидроксibenзойную кислоту и хлорогеновую кислоту (Таблица 2).

Данные одного из недавних исследований подтверждают положительный эффект листьев *Моринды цитрусолистной* (ЭЛМ) в форме высушенного растительного материала, экстрагированного 60% этанолом (ЭЛМ 60), на крыс-самцов Спрег-Доули с ВЖД-индуцированным ожирением. Были протестированы две разные дозы экстракта листьев моринды (ЭЛМ), и проведено сравнение групп, получавших экстракт листьев, с группой, получавшей синтетический препарат против ожирения (Орлистат 30 мг/кг). Параметры ожирения, содержание жира в фекалиях и липидов плазмы, инсулина и лептина в группе с более высокой дозой ЭЛМ (500 мг/кг) были аналогичны таковым в группе, получавшей Олистрат, за исключением уровней грелина, лучшие результаты которого были отмечены при более низкой дозе ЭЛМ (250 мг/кг). Некоторые метаболические пути, включая метаболизм глюкозы и цикл трикарбоновых кислот, метаболизм аминокислот, метаболизм холина, метаболизм креатинина и микробиом кишечника, были проанализированы с использованием методов метаболомики на основе ядерно-магнитного резонанса ^1H (^1H ЯМР). Обе дозы экстракта показали улучшение некоторых метаболических путей, которые были нарушены из-за ВЖД-индуцированного ожирения [112] (таблица 2).

В физиологических условиях липогенез и липолиз являются двумя основными метаболическими событиями в жировой ткани, которые служат для поддержания гомеостаза

липидов. Неэтерифицированные жирные кислоты накапливаются в белой жировой ткани и этерифицируются в триацилглицерин липопротеинлипазой (ЛПЛ). Процесс синтеза этерифицированных жирных кислот (ЖК) называется липогенезом. С другой стороны, липолиз - это мобилизация или гидролиз триглицеридов. Наличие ЖК и глицерина необходимы для накопления и хранения энергии. Глицерин является важным субстратом для глюконеогенеза в печени, а ЖК - важными энергетическими субстратами для периферических тканей [97 - 99]. Следовательно, уровень ЛПНП является важным биомаркером ожирения, и сообщалось о том, что он постоянно увеличивается в жировой ткани пациентов с ожирением [50].

Таблица 2. Влияние растения *Моринда цитрусolistная* на ожирение.

Объект	Часть растения	Доза/время	Эффект	Ссылки
Мыши	Сок плодов нони	1,5 мкл/г массы тела (два раза в день)/5 недель	- Уменьшение массы тела на 40% у мышей, которые получали диету контроля, при снижении массы тела на 25% у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. - Уменьшение массы жировой ткани, триглицеридов плазмы и повышение толерантности к глюкозе.	Nishioka и соавт. [110]
Крысы	Сок плодов нони	50 мг/кг/день/30 дней	- Снижение массы тела (лучшие результаты при дозе 50 мг/кг/сут	Shoeb и соавт. [111]
		100 мг/кг/сут/30 дней	- Снижение общего холестерина, триглицеридов и липидных фракций в сыворотке крови: ЛПНП и ЛПОНП (все дозы).	
Мыши	Ферментированный сок плодов нони	1,5 мкл/г массы тела/два раза в день/12 недель	- Ингибирование интенсивности набора веса через 12 недель - Повышение толерантности к глюкозе и инсулину и повышение уровня глюкозы натощак у мышей C57Bl/6, получавших диету с высоким содержанием жиров. - Повышение печеночной инсулинорезистентности посредством FOXO-1 и ингибирование фосфоэнолпируваткарбоксилазы и глюкозо-6-фосфата (глюконеогенных ферментов).	Nerurkar и соавт. [49]
Хомяки	Сок плодов нони	- 3 мл (с содержанием 64,23 мг неочищенных полисахаридов/кг массы тела/6 недель.	- Снижение висцерального жира у хомяков, получавших диету с высоким содержанием жиров (все дозы). - Снижение липидов в сыворотке крови и печени: общий холестерин и триглицериды у хомяков получавших диету с высоким содержанием жиров (все дозы).	Lin и соавт. [43]

		- 6 мл (с содержанием 128,46 мг неочищенных полисахаридов/кг массы тела/6 недель)	- Благотворное влияние на печень и ферменты печени (АЛТ) у хомячков, получавших диету с высоким содержанием жиров (все дозы). - Повышение антиоксидантной способности печени у хомячков, получавших ВЖД (все дозы)	
		- 9 мл (с содержанием 192,69 мг неочищенных полисахаридов/кг массы тела/6 недель)	- Снижение воспалительных биомаркеров в печени (TNF- α , MCP-1, IL-1 β) у хомячков получавших диету с высоким содержанием жиров (все дозы). - Снижение желатинолитических уровней MMP9 у хомячков получавших диету с высоким содержанием жиров (все дозы).	
Крысы	Этанольный экстракт листьев	- 250 мг/мл/9 недель.	- Предотвращение набора веса, особенно ЭЛМ 60 500 мг/кг. - Благотворно влияет на ожирение, содержание жира в кале, липиды плазмы, уровни инсулина и лептина, особенно ЭЛМ 60 500 мг/кг.	Jambocus и соавт. [112]
		- 500 мг/мл/9 недель.	- Повышение уровня грелина, особенно ЭЛМ 50 мг/кг . - Снижение метаболических нарушений, вызванных ожирением, обе концентрации экстракта.	
In vitro	Этанольный экстракт плодов и листьев	0,2 мг/мл in vitro	- Ингибирование активности ЛПЛ.	Пак-Дек и соавт. [50]
In vitro	Этанольный экстракт плодов	1 мг/мл in vitro	- Ингибирование активности ЛПЛ.	Sahib и соавт. [51]

Исследование влияния различных доз и частей растения *Моринда цитрусолистная* на ожирение in vivo и in vitro

Влияние экстрактов плодов и листьев *Моринды цитрусолистной* на активность ЛПЛ оценивалось in vitro двумя независимыми исследовательскими группами [50, 51]. Pak-Dek и соавт. [50] изучили влияние экстракта плодов моринды и экстракта листьев моринды с экстрактами зеленого чая и катехина на ферментативную активность ЛПЛ. Данные продемонстрировали, что все протестированные экстракты существенно ингибировали активность ЛПЛ после 30 мин инкубации. Однако наибольшее ингибирование активности ЛПЛ наблюдалось при использовании экстракта листьев 0,2 мг/мл дозозависимым образом по сравнению с экстрактами плодов, зеленого чая и катехином.

Sahib и соавт. [51] оценивали влияние экстракта плодов моринды, *Момордики харанции* (*Momordica charantia*) и *Центеллы азиатской* (*Centella asiatica*) на ингибирование ЛПЛ, а также влияние этих экстрактов на пролиферацию и дифференцировку преадипоцитов 3T3-L1. (Таблица 2). Результаты показали, что экстракт плодов Моринды в дозе 1 мг/мл оказывал наиболее значительный ингибирующий эффект на ЛПЛ, причем дозозависимым образом. С другой стороны, после 24, 48 и 72 часов инкубации экстракта только экстракт Момордики харанции ингибировал адипогенез в диапазоне концентраций 0–5 мг/мл и дифференцировку при максимальной концентрации 0,5 мг/мл через 48 часов. Интересно, что согласно данным исследования, все экстракты содержат высокие концентрации фенольных соединений, включая катехин и эпикатехин, наличие которых, возможно, обеспечивает их эффективность [51].

В нескольких исследованиях это влияние на метаболизм липидов объясняется

фенольными соединениями, особенно катехинами, присутствующими в экстрактах [113, 114]. Однако из-за того, что содержание катехинов в экстрактах плодов и листьев моринды были ниже, чем в экстракте зеленого чая [50], одним из объяснений ингибирования ЛПЛ может быть синергетический эффект катехина с другими компонентами, присутствующими в экстрактах, поскольку синергизм между флавоноидами считается более эффективным, чем по отдельности. Фактически, экстракты цельных растений с низкой степенью обработки содержат множество химических веществ, как и пища, что обеспечивает благоприятный для здоровья синергетический метаболический эффект. В заключение, группы ученых предположили, что экстракт листьев и экстракт плодов моринды могут использоваться в качестве средств против ожирения [50, 115].

Полифенолы интенсивно используются в исследованиях ожирения и контроля веса, а также при других метаболических состояниях [13, 44, 45]. Наиболее используемые полифенолы включают фенольные кислоты (гентиизиновая кислота, *n*- гидроксibenзойная кислота и производное хлорогеновой кислоты) и флавоноиды (эпикатехин, катехин, рутин, кверцетин и кемпферол). Несколько транскрипционных факторов, таких как рецептор, активируемый пролифератором (PPAR)- γ и ССААТ/энхансер-связывающие белки (С/ЕВР), участвуют на ранней стадии дифференцировки адипоцитов [116]. PPAR- γ , например, влияет на гомеостаз глюкозы и чувствительность к инсулину [117].

Флавоноиды и фенольные кислоты способны ингибировать адипогенез в адипоцитах 3T3-L1 [45]. Полифенолы рутин (флавоноид) и *o*-кумаровая кислота (феноловая кислота) показали лучшие результаты в ингибировании дифференцировки с более низкими уровнями. Более того, эти соединения были способны ингибировать экспрессию уровней белка PPAR- γ и С/ЕВР α , демонстрируя, что эти полифенолы ингибируют адипогенез, воздействуя на каскад транскрипционных факторов выше экспрессии PPAR- γ , а также подавляя экспрессию лептина и повышая уровень белка адипонектина [45].

Утверждается, что хлорогеновая кислота модулирует метаболизм липидов и глюкозы *in vivo* у здоровых индивидов, а также при нарушениях обмена веществ [46, 47]. При применении хлорогеновой кислоты в течение восьми недель на модели золотистых хомяков-самцов с ожирением, получавших диету с высоким содержанием жиров, были зафиксированы важные изменения, включая снижение прибавки в весе и висцерального ожирения, а также некоторые метаболические параметры. Кроме того, хлорогеновая кислота изменяет метаболизм липидов и глюкозы за счет действия (PPAR)- α , который, в свою очередь, регулирует связывание, транспорт, окисление и синтез свободных жирных кислот (СЖК) [46]. Таким образом, после активации PPAR- α активность ферментов окисления СЖК может увеличивать использование энергии, полученной из жиров, в печени и мышцах, улучшая толерантность к инсулину и снижая инсулинорезистентность [118, 119].

Кроме того, еще одним флавоноидом, выделенным из плодов и листьев *Моринды цитрусolistной*, является кемпферол [52, 66, 120]. Этот флавоноид является основным компонентом листьев сои (ЛС), и существуют новые исследования, где оценивается эффект экстракта ЛС при ожирении у самцов мышей C57BL/6, страдающих ВЖД-индуцированным ожирением. После десяти недель применения наблюдалось снижение интенсивности набора массы тела и накопления белой жировой ткани. Кроме того, добавка кемпферола (50 мг/кг/день), индуцировала (I) снижение экспрессии гена провоспалительных цитокинов (TNF α ; и IL-6); (II) снижение экспрессии генов, связанных с адипогенезом, таких как С/ЕВР- α , белок-1, связывающий стерол регулирующие элементы (SREBP-1) и синтаза жирных кислот (СЖК); и (III) повышение экспрессии генов, связанных с окислением жиров, таких как гормоночувствительная липаза (HSL), карнитин-пальмитоилтрансфераза 1 (СРТ-1) и несвязанный белок-2 (UCP-2), в белой жировой ткани мышцей с ВЖД-индуцированным ожирением. Аналогичные результаты наблюдались и в адипоцитах 3T3-L1 [121].

3.2 Моринда цитрусолистная и инсулинорезистентность/сахарный диабет 2 типа (СД2)

Ожирение может привести к инсулинорезистентности, то есть состоянию, при котором клетка, ткань или организм не реагируют должным образом на полученную дозу инсулина. Чтобы понять механизмы инсулинорезистентности, исследователи разработали множество моделей инсулинорезистентности с использованием различных химических веществ, лекарственных препаратов, и диетических программ [122]. СД2 - это проблема, которая сложно поддается решению и распространенность которой стремительно увеличивается. В патогенезе СД2 важную роль играет резистентность к инсулину. Восстановление чувствительности к инсулину - важная стратегия лечения СД2. Таким образом, *Моринда цитрусолистная* широко изучается в качестве альтернативного лечения этих осложнений.

Интенсивные исследования позволили оценить положительное влияние *Моринды цитрусолистной* на гомеостаз глюкозы на моделях СД2 [49, 61, 73, 76]. По данным Nguyen и соавт. [61] метанольный экстракт *Моринды цитрусолистной* (часть растения не указана) демонстрирует антидиабетический эффект *in vitro*. Экстракт демонстрировал стимулирующее действие на поглощение глюкозы при использовании флуоресцентно меченного глюкозного зонда (2-NBDG) в клетках адипоцитов 3T3-L1. Группа определила два новых лигнана, три новых неолигнана и 10 известных соединений, среди которых лигнаны и урсоловая кислота стали биологически активными соединениями, подтвердившими ингибирующее действие на ген протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B) и стимулирующее действие на 2-NBDG. В этом исследовании лигнаны, такие как эписезамин, 2,6-дикатехол, лириорезинол В, диметилловый эфир лириорезинола В и урсоловая кислота, рассматривались как антидиабетические эффекторы для ингибирования PTP1B (Таблица 3). Белковые тирозинфосфатазы (PTP) представляют собой группу белков, которые участвуют во внутриклеточной передаче сигналов и метаболизме, дефосфорилируя остатки тирозина. Существует несколько PTP, среди которых PTP1b играет важную роль в передаче сигналов рецептора инсулина [123] и является ключевым регулятором пути передачи сигналов лептина [124].

Таблица 3.

Применение *Моринды цитрусолистной* при инсулинорезистентности/сахарном диабете 2 типа (СД 2).

Объект	Часть растения	Доза/продолжительность	Эффект	Ссылки
In vitro	Порошок <i>Моринды цитрусолистной</i> (часть растения не указана) Метанольный экстракт	-Выделение соединений (два новых лигнана, три новых неолигнана и 10 известных кислотных соединений).	- Стимулирующее действие на усвоение глюкозы методом флуоресцентно меченного глюкозного зонда (2-NBDG) в клетках адипоцитов 3T3-L1. - Ингибирующее действие на ген протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B), который сверхэкспрессируется при инсулинорезистентности	Nguyen и соавт. [61]
Мыши	Ферментированный сок плодов нони	- 1,5 мкл/г массы тела/два раза в день/12 недель	- Ингибирование интенсивности набора веса через 12 недель - Повышение толерантности к глюкозе и инсулину, а также повышение уровня глюкозы натощак при ВЖД у мышей C57Bl/6. - Повышение печеночной инсулинорезистентности при участии FOXO-1 и ингибирование PEPCK и G6P (глюконеогенные ферменты)	Nerurkar и соавт. [49]

Мыши	Плоды (15 кг порошка сушеных плодов нони, ферментированных пастой чонгукчан и с участием бактерий)	- ферментированный сок нони/90 дней	- Снижение уровня глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1) у мышей КК-Ау страдающих диабетом. - Повышение чувствительности к инсулину у мышей КК-Ау страдающих диабетом - Сниженная липидная фракция ЛПНП и триглицеридов у мышей КК-Ау страдающих диабетом.	Ли и соавт. [76]
In vitro	Плоды (70% метанольный экстракт).	200 и 400 мкг/мл in vitro.	- Сниженная липидная фракция ЛПНП и триглицеридов у мышей КК-Ау страдающих диабетом. - 70% метанольный экстракт активировал PPAR-γ и стимулировал путь AMPK в клеточных культурах (клетки C2C12).	Lin и соавт. [43]
Мыши	Корни (метанольный экстракт - растворимые фазы: СНС13, этилацетат, н-бутанол, H2O).	3 г/кг при однократном применении.	- Уровни глюкозы в крови через пять часов после введения у мышей ddY с стрептозотоцин-индуцированным диабетом.	Kamiya и соавт. [73]

Введения различных доз и частей растения Моринда цитрусолистная при инсулинорезистентности/СД2 в исследованиях in vivo и in vitro

Согласно другим исследованиям, лигнаны содержащиеся в мускатном орехе (*Myristica Fragrans* Houtt.) продемонстрировали сильную стимулирующую активность AMPK в дифференцированных клетках C2C12. AMPK считается потенциальной терапевтической мишенью для лечения метаболического синдрома, включая ожирение и СД2 [125]. Урсоловая кислота - один из важнейших тритерпеноидов, выделенных из различных натуральных продуктов, включая *Моринду цитрусолистную*.

Jayaprakasam и соавт. [67] выделили урсоловую кислоту, а также антоцианы из кизиловой вишни (*Cornus mas*) и добавили их в ВЖД на дополнительные восемь недель. Эти соединения в некоторой степени уменьшали ожирение и непереносимость глюкозы у мышей C57Bl/6 с ВЖД-индуцированным ожирением [67]. Действительно, другие сообщали также о положительных эффектах кратковременного (три дня) и длительного (шесть недель) приема урсоловой кислоты. Ее прием увеличивает метаболизм скелетных мышц и бурой жировой ткани, что, в свою очередь, увеличивает расход энергии. В подтверждение этих данных наблюдалось снижение лишнего веса, непереносимости глюкозы и ожирения печени у мышей C57Bl/6 с ВЖД-индуцированным ожирением [68].

Другое важное исследование продемонстрировало, что применение ферментированного сока нони (фСН) у самцов мышей C57Bl/6, получавших диету с высоким содержанием жиров, снижал массу тела и улучшал толерантность к глюкозе и инсулину, а также уровень глюкозы в крови натощак. Эти авторы обнаружили скополетин, кверцетин и антоцианин (цианидин-3-О-рутинозид) в метанольных экстрактах фСН с помощью ВЭЖХ. Они предположили, что антидиабетическое влияние фСН могут быть связаны с кверцетином и антоцианином [49] (Таблица 3). Kampkotter и соавт. [54, 126] продемонстрировали свойства кверцетина, повышающие устойчивость к окислительному стрессу на модели нематод *Caenorhabditis elegans*, которая является моделью in vivo и становится все более популярной для оценки фармакологически активных соединений растительного происхождения. Кверцетин не только обладал сильной антиоксидантной способностью, но и продлевал продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* и считался модулятором процессов клеточной сигнализации, обеспечивающих его защитные свойства.

Антоцианы, присутствующие в экстракте плодов черники смягчают гипергликемию и чувствительность к инсулину у самцов мышей КК-Ау, генетическая модель СД2. Антоцианы

активируют АМРК, сигнальный путь, имеющий важное значение из-за роли в контроле метаболизма глюкозы и липидов в печени [127, 128]. Эти данные подтверждаются другим исследованием [67], в котором были выделены антоцианы (цианидин 3-О-галактозид, пеларгонидин 3-О-галактозид и дельфинидин 3-О-галактозид) из кизиловой вишни (*Cornus mas*). Мыши с ВЖД-индуцированным ожирением, получавшие антоцианы, при проведении теста на толерантность к глюкозе не показали паттерн, свойственный при ожирении, в то время как мыши с ожирением, получавшие ВЖД, показали значительную непереносимость глюкозы [67]. Кемпферол и кверцетин, выделенные из Бересклета крылатого (*Euonymus alatus*), улучшают инсулино-стимулированное поглощение глюкозы зрелыми адипоцитами 3T3-L1 [53].

Кроме того, Zhang и соавт. [62] показали, что скополетин, фенольный кумарин, оказывает благотворное влияние на инсулинорезистентные клетки HepG2. Инсулинорезистентность оценивали путем измерения PI3K-связанной протеинкиназы B/Akt (Akt/PKB). Скополетин способен стимулировать реактивацию инсулин-опосредованного Akt/PKB фосфорилирования, который был больше по сравнению с позитивной регуляцией росиглитазона, тиазолидиндиона и активатора PPAR γ , что заметно улучшает показатели инсулина и глюкозы у больных СД2 типа [129]. В адипоцитах 3T3-L1 скополетин усиливает экспрессию PPAR γ 2, изоформы PPAR γ , которая выполняет критически важные функции в дифференцировке адипоцитов, накоплении липидов и метаболизме глюкозы [130].

Также данные Lee и соавт. [76] подтверждают благотворное влияние плодов нони при диабете. Они использовали порошок плодов нони, ферментированный пастой чонгукчан, которая представляет собой пасту из быстро ферментированных соевых бобов, при участии бактерий, таких как *Bacillus subtilis* (KCTC11352BP), *Bacillus sonolensis* (KCTC11354BP), *Bacillus* sp. (KCTC 11351BP) и *Bacillus circus* (KCTC 11355BP). Данные показали, что применение диеты, включающей фСН, в течение 90 дней, продемонстрировало эффективность в снижении глюкозы крови натощак и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), повышение чувствительности к инсулину и снижение ЛПНП, триглицеридов и холестерина у мышей KK-A γ , страдающих диабетом. Считается, что этот ответ связан с активацией фосфорилирования PPAR- γ и АМРК (Таблица 3).

Фактически, когда клетки НЕК293 трансфицировали плазмидой, содержащей репортерный ген люциферазы, управляемый элементом ответа PPAR- γ , ферментированный экстракт нони активировал PPAR- γ - зависимую активность люциферазы. Кроме того, это соединение стимулировало захват глюкозы в клетках культуры C2C12 посредством активации пути АМРК. Эти эффекты могут быть связаны с наличием антрахинонов, флавоноидов и терпеноидов [76].

Высушенные корни *Моринды цитрусолистной* экстрагировали метанолом, суспендировали в воде (H₂O) и распределили разными частями в хлороформе (CHCl₃), этилацетате (EtOAc) и *n*-бутанола (*n*- BuOH). Последовательно из этих различных частей удаляли растворители, чтобы получить растворимые фазы: CHCl₃, EtOAc, *n*-BuOH и H₂O. Следовательно, фракции растворимых фаз метанольного экстракта корней *Моринды цитрусолистной* вводили перорально самцам мышей ddY с диабетом, индуцированным стрептозотоцином (однократное введение). Только *n*-иBuOH демонстрировал значительное снижение уровней глюкозы в крови через пять часов после приема, тогда как метанольный экстракт и другие растворимые фазы не проявляли гипогликемической активности. Следовательно, после выделения соединений из фракции *n*-BuOH были идентифицированы два иридоида и три антрахинона, из которых два антрахинона, люцидин (люцидин 3-О- β -D-примеверозид) и дамнакантол-3-О- β -D-примеверозид, обладали гипогликемическими эффектами [73] (Таблица 3).

Точно так же антрахиноны являются важными агентами при лечении диабета [72]. Три антрахинона (1,2-диметоксиантрахинон, 2-метиловый эфир ализарина и 1-метиловый эфир рублиаина) были выделены из фракций *n*- гексана и CHCl₃ корней *Моринды лекарственной*

и использованы для исследования накопления жира в 3T3-L1 преадипоцитах методом окрашивания масляным красным О. 2-метиловый эфир ализарина вызывал наибольшее увеличение дифференцировки адипоцитов, далее следовали 1-метиловый эфир рубиадина и 1,2-диметоксиантрахинон [72].

Моринда цитрусolistная также показала положительные эффекты у крыс с стрептозотоцин-индуцированным диабетом. (STPZ) [70, 71, 131, 132]. Раны очень сложно поддаются лечению у пациентов с диабетом из-за нарушения процессов заживления. Nayak и соавт. [131] оценили ранозаживляющие эффекты СН на модели иссеченной раны у крыс с индуцированным диабетом. У этих животных наблюдалось улучшение заживления ран после употребления СН. У крыс, получавших СН, площадь раны уменьшилась в более короткие сроки, а также на месте раневого ложа было меньше омертвевшей ткани, чем у соответствующих контрольных групп. Авторы коррелировали ранозаживляющие свойства со снижением уровня глюкозы натощак, что также показало исследование. Тритерпеноиды и дубильные вещества – это биоактивные соединения, которые способствуют заживлению ран благодаря своим вяжущим и антимикробным свойствам, способствуют сокращению ран и увеличению скорости эпителизации. Кроме того, эти вещества, особенно тритерпеноиды, могут проявлять гипогликемический эффект [133].

Антидиабетические эффекты фСН можно увидеть на другой модели крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом [132]. Возможным объяснением этих эффектов было присутствие в экстракте сапонинов, тритерпенов, стероидов, флавоноидов (рутин) и сердечных гликозидов. Однако группа приписывала эти эффекты тритерпенам и сапонинам, основным соединениям, которые проявляют наибольшее специфическое действие в отношении метаболизма глюкозы. Norberg и соавт.[69] сообщили, что сапонины могут снижать уровень глюкагона и повышать утилизацию глюкозы, тем самым снижая уровень глюкозы в крови. Более того, сапонины стимулируют высвобождение инсулина из поджелудочной железы из-за уменьшения деградации глюкагоноподобного пептида (ГПП). Полезное действие тритерпеноидов при сахарном диабете уже было выявлено ранее, особенно у аллоксан-индуцированных мышей, улучшая симптомы глюкозурии и повышенного уровня сахара в крови [134, 135].

Эти данные подтверждают другое исследование [70], в котором водные и метанольные экстракты плодов моринды вводили крысам с индуцированным стрептозотоцином диабетом в течение одной недели до индукции диабета, трех дней во время индукции и пяти недель после этого. Оба вида экстракта плодов моринды снижали уровень глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина, мочевины в крови и креатинина, что объяснялось возможным преобладанием в этих экстрактах антиоксидантов (витамина С, витамина Е, флавоноидов, терпеноидов и антрахинонов). На той же животной модели, получавшей этанольный экстракт плодов моринды в течение 30 дней, наблюдался антигипергликемический эффект и антиоксидантная активность [71].

Эти антиоксидантные свойства были продемонстрированы реактивным веществом тиобарбитуровой кислоты (РВТБК), гидропероксидозой, а также ферментативными и неферментативными антиоксидантами, такими как каталаза (САТ), глутатион, супероксиддисмутаза (SOD) и витамины С и Е, соответственно. Считается, что эти полезные эффекты нони были обусловлены синергическим действием нескольких биологически активных ингредиентов в экстракте, что обеспечивает антиоксидантную природу экстракта [71]. Другой синергический эффект компонентов СН наблюдался у крыс Спрег-Доули с аллоксан-индуцированным диабетом, получавших СН в течение четырех недель в сочетании с инсулином, что показало большую эффективность в снижении уровня глюкозы натощак по сравнению с использованием только СН или только инсулина [136].

3.3 Моринда цитрусолистная и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

Печень является важным органом, который играет фундаментальную роль в метаболическом гомеостазе, в том числе в процессе липогенеза, глюконеогенеза и метаболизма холестерина. Увеличившееся за последние десятилетие количество патологических состояний подчеркивает важность метаболических функций, происходящих в печени. Повышенная распространенность ожирения и метаболического синдрома приводит к патофизиологическим изменениям, которые могут способствовать развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [137].

НАЖБП считается одним из заболеваний новой эры, являясь главной причиной смертности, связанной с хроническими заболеваниями печени. В большинстве случаев, эта патология встречается у 25% населения, с увеличением до 70% у пациентов, страдающих ожирением и СД 2 типа [138 - 140]. НАЖБП - это заболевание печени, которое может развиваться только из жировой дегенерации печени без воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения, до стеатогепатита с лобулярным воспалением и с признаками повреждения гепатоцитов, называемого неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). У многих пациентов с НАСГ развивается фиброз печени, что может привести к гибели гепатоцитов, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме с высокой вероятностью необходимости трансплантации печени [141].

Несмотря на то, что некоторые исследования продемонстрировали гепатотоксические эффекты нони у людей и животных [41, 82, 83], несколько других показали данные о гепатопротекторных эффектах нони, но это было изучено только на животных с ожирением [43, 51]. Исследование, изучающее эффективность *Моринды цитрусолистной* при НАЖБП были выполнены Lin и соавт. [43]. Они сообщили, что самцы золотистых сирийских хомяков с ВЖД-индуцированным ожирением, получавшие различные дозы СН, показали снижение биомаркеров повреждения печени, а именно аланинтрансаминаза (АЛТ), наряду со снижением уровней TNF- α , IL-1 β , индуцируемой NO-синтазы (iNOS), циклооксигеназы 2 (COX-2) и металлопротеиназы 9 (MMP9) и улучшение морфологических характеристик стеатоза печени, таких как уменьшение микровезикулярного стеатоза и размытия границ клеток. Кроме того, применение СН у хомяков с ВЖД-ожирением снизило общий холестерин и триглицериды в сыворотке и печени, улучшило антиоксидантную способность печени (CAT, SOD, глутатионпероксидаза (GSH-Px), глутатион-синтетаза, тролокс-эквивалент антиоксидантной способности (TEAC)) и снизило перекисное окисление липидов печени (TBARS) (Таблица 4).

Таблица 4.
Применение растения Моринда цитрусолистная при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

Объект	Часть растения	Доза/продолжительность	Эффект	Ссылки
Хомяк	Сок плодов нони (2,14 г неочищенных полисахаридов/100 мл)	-3 мл (включая 64,23 мг неочищенных полисахаридов/кг массы тела/6 недель)	-Уменьшение висцерального жира у хомяков, получавших ВЖД (все дозы). - Понижение липидов в сыворотке крови и печени: общий холестерин и триглицериды у хомяков, получавших ВЖД (все дозы).	Lin и соавт. [43]

		- 6 мл (включая 128,46 мг неочищенных полисахаридов/кг массы тела/6 недель)	- Благоприятное воздействие на печень и печеночные ферменты (АЛТ) у хомяков, получавших ВЖД (все дозы). - Повышение антиоксидантной способности печени у хомяков, получавших ВЖД (все дозы)	
		- 9 мл (включая 192,69 мг неочищенных полисахаридов/кг массы тела/6 недель).	- Снижение воспалительных биомаркеров в печени (TNF- α , MCP-1, IL-1 β) у хомяков, получавших ВЖД (все дозы). - Пониженные желатинолитические уровни MMP9 у хомяков, получавших ВЖД (все дозы).	
Мыши	Ферментированный сок плодов нони	- 1,5 мкл/г массы тела/два раза в день/12 недель	- Ингибирование интенсивности набора веса через 12 недель - Повышение толерантности к глюкозе и инсулину, а также повышение уровня глюкозы натощак при получении ВЖД у мышей C57Bl/6. - Повышение печеночной инсулинорезистентности посредством FOXO-1 и ингибирование фосфоэнолпируваткарбоксиаза и глюкозо-6-фосфата (глюконеогенных ферментов).	Nerurkar и соавт. [49]

Применение различных доз и частей растения Моринда цитрусолистная при НАЖБП в исследованиях in vivo.

Все эти положительные эффекты, возможно, связаны с большим количеством фенольных кислот, присутствующих в СН. Большое количество фенольных кислот, таких как гентизиновая кислота, п-гидроксibenзойная кислота и хлорогеновая кислота, являются доминирующими соединениями в этом соке [43]. Многие исследования показали, что фенольные соединения действуют как поглотители активных форм кислорода (АФК), также уменьшая перекисное окисление липидов. В исследованиях Joshi и соавт. [142] in vitro была отмечена гентизиновая кислота как антиоксидант и агент, улавливающий АФК. Полезны ли эти эффекты и для людей, остается неизвестным, и необходимы дальнейшие исследования.

Действие компонентов сока нони широко изучалось на животных. Хлорогеновая кислота способна усиливать активность важных антиоксидантных ферментов SOD, CAT и GSH-Px у крыс со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД 2 типа [143]. Дополнительные исследования показали, что водный экстракт растения *Mesona procumbens*, который содержит хлорогеновую кислоту в качестве основного действующего компонента, обладает противовоспалительным действием за счет усиления антиоксидантов и подавления провоспалительных биомаркеров (TNF- α , iNOS и COX-2) [144], эффективен против ожирения и улучшает метаболизм липидов [145].

В подтверждение положительного влияния добавки фСН на печень на модели ожирения Nerurkar и соавт. [49] продемонстрировали, что фСН оказывает положительное влияние на уровни глюкозы в плазме, модулируя экспрессию печеночных генов фосфоэнолпируваткарбоксиаза (PEPCK), глюкозо-6-фосфатазы (G6P) и глюкокиназы (GSK). PEPCK и G6P - важные глюконеогенные ферменты, регулируемые инсулином. Они ингибировались после добавления фСН, что было подтверждено на культуре клеток HepG2, обработанных miРНК FOXO1 и фСН. Экспрессия глюкокиназы (GSK) усиливалась при применении фСН посредством фосфорилирования транскрипционного фактора FOXO1.

Гипогликемические свойства фСН были связаны с ингибированием мРНК FOXO1 в печени с сопутствующим увеличением фосфорилирования FOXO1. Следовательно, фСН оказал благотворное действие на печеночную инсулинорезистентность, на что указывает оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности (НОМА-IR) (Таблица 4).

Это действие может быть обусловлено флавоноидами, кверцетином и антоцианами, в частности цианидин-3-О-рутинозидом, которые были выделены из метанольных экстрактов фСН. Некоторые исследования продемонстрировали ингибирующее действие антоцианов на окислительный стресс через регуляцию фактора транскрипции FOXO у нематод *Caenorhabditis elegans* [54, 126]. В поддержку этих исследований, фСН способствовал уменьшению жировой дегенерации гепатоцитов (более мелкие и менее многочисленные жировые глобулы) на модели крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД. Было высказано предположение, что гепатопротекторная активность *Моринды цитрусолистной* обусловлена антиоксидантной активностью флавоноидных компонентов [132].

Антоцианы (дельфинидин и цианидин), выделенные из экстракта Гибискуса сабдариффа (*Hibiscus sabdadera*) (ЭГС), также показали положительный эффект против ожирения и повреждений печени у хомяков с ВЖД-индуцированным ожирением. Экстракт Гибискуса сабдариффа и антоцианы регулируют общую массу тела и отложения висцеральной жировой ткани, снижают уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке, защищают печень от окислительных повреждений, регулируя антиоксидантный фермент печени (параоксоназа 1), а также снижают биомаркеры повреждения печени АЛТ и АСТ [146].

В другом исследовании оценивалась эффективность скополетина при ожирении и повреждениях печени путем дополнения диеты двумя дозами скополетина на мышах с ВЖД-индуцированным ожирением. Добавка привела к снижению массы тела, висцерального жира, уровней провоспалительных адипокинов в сыворотке крови (лептин, MCP-1, TNF- α , IL-6, IFN- γ), резистентности к инсулину и накоплению липидов в печени и, в то же время, привела к увеличению сывороточного адипонектина и уровней липидов в кале. Более того, добавка способна подавлять экспрессию генов, таких как CIDEA (DFFA-подобный эффектор А, вызывающий гибель клеток) и Aroa4 (аполипопротеин А-IV), которые, как известно, связаны со стеатозом печени и воспалением [147].

3.4 Моринда цитрусолистная и дислипидемия/гипертония

Атеросклероз - основная причина сердечных заболеваний и инсульта. Эта проблема чаще всего встречается у пациентов с ожирением, гипертонией, дислипидемией и диабетом, которые являются причиной повреждения сосудов [148]. Хотя гипертония и дислипидемия являются независимыми факторами риска, ведущими к атеросклерозу, последний также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, инфаркт миокарда и гипертония. Таким образом, и дислипидемия, и гипертония являются важными факторами риска прогрессирования и развития атеросклероза [149 - 151]. Более того, эти факторы представляют собой серьезные патологические процессы, вызывающие повреждения эндотелия, пролиферацию клеток, ремоделирование сосудов, апоптоз и повышение клеточной проницаемости с молекулами адгезии, которые связывают моноциты и Т-лимфоциты. Последние перенаправляются в сосудистую сеть интимы провоспалительными и хемоаттрактантными цитокинами. Следовательно, моноциты дифференцируются в макрофаги, перегруженные избыточными окисленными ЛПНП, становятся пенящими клетками, вырабатывают цитокины и затем образуют атеросклеротические бляшки [148].

Фенотип атерогенной дислипидемии характеризуется высоким уровнем триглицеридов плазмы, низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и избыточным уровнем ЛПНП. Кроме того, постпрандиальные (после еды) триглицериды (постпрандиальная гиперлипидемия) также являются важной составляющей атеросклероза [152]. Современные синтетические препараты, которые используются для лечения липидных аномалий, эффективны для реверсии измеримых признаков, таких как снижение уровня ЛПНП, но они недоступны для многих пациентов и связаны с рядом побочных эффектов [153].

Было продемонстрировано, что *Моринда цитрусолистная* является альтернативным средством лечения этой проблемы. В текущем исследовании оценивалось влияние СН на липидный профиль сыворотки у 132 заядлых курильщиков (принимающих от 29,5 до 188 мл СН в день). У заядлых курильщиков-добровольцев, которые принимали СН, наблюдалось снижение уровня холестерина, триглицеридов и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP), снижение уровня ЛПНП и гомоцистеина, а также увеличение фракции ЛПВП [25].

Однако, другие немногочисленные исследования на человеке не были направлены на исследование этой проблемы. Таким образом, необходимы клинические испытания для подтверждения полезных свойств биологически активных соединений *Моринды цитрусолистной* при метаболических заболеваниях человека.

Недавнее исследование на животных, проведенное Shoeb и соавт. [111] показало, что добавка в виде двух доз фСН у крыс с гиперлипидемией, индуцированной ВЖД, богатой холестерином, показала значительное снижение общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП в обеих дозах по сравнению с группой гиперлипидемии. Уменьшение общего холестерина наблюдалось при применении более низкой дозы фСН, достигая значений, аналогичных группе контроля, получавшей аторвастатин (10 мг/кг). Кроме того, применение более низкой дозы позволило снизить массу тела по сравнению с группой с гиперлипидемией, а также была сопоставима с группой с гиперлипидемией, получавшей аторвастатин (Таблица 5).

Гиполипидемическое действие нони подтверждаются данными, полученными в работе Mandukhail и соавт. [154]. Авторы сравнили этанольные экстракты различных частей *Моринды цитрусолистной* и оценили разные дозы экстрактов плодов, листьев и корней на моделях тилоксапол-индуцированной гиперлипидемии (Triton WR 1339), и ВЖД-индуцированной дислипидемии, в обоих случаях на крысах. Применение всех экстрактов в самой высокой дозе способствовало значительному снижению уровней общего холестерина и триглицеридов в группе крыс WR 1339. Напротив, группа с ВЖД-индуцированной дислипидемией показала разные результаты в зависимости от экстрактов при максимальной дозе каждого из них. И экстракт плодов, и экстракт листьев предотвращали повышение общего холестерина, ЛПНП, соотношения общего холестерина/ЛПВП и индекса атерогенности без значительного воздействия на ЛПВП. В то время как экстракт листьев предотвращал повышение уровня глюкозы и массы тела у животных, экстракт корней показал наибольшую эффективность в этом исследовании, благодаря способности предотвращать рост уровней всех липидов и глюкозы и, в то же время, увеличивать НПВП и предотвращать набора веса, что предполагает наличие антидислипидемических механизмов у различных частей растения нони (Таблица 5).

Гиполипидемические и другие положительные эффекты *Моринды цитрусолистной* можно предположить по результатам двух исследований [111, 154], которые продемонстрировали наличие сильной антиоксидантной активности у растения нони. Согласно предыдущим исследованиям, Kamiya и соавт. [60] продемонстрировали эффективность *Моринды цитрусолистной* в предотвращении атеросклероза. Экстракт плодов моринды и его растворимые фазы (CHCl₃, EtOAc, n-BuOH, H₂O) ингибировали индуцированное медью окисление ЛПНП согласно методу TBARS. Лигнаны были выделены в EtOAc-растворимой фазе, включая 3,3'-бисдеметипинорезинол, америкенол А, мориндолин и изопринцепин, которые показали заметную или сильную антиоксидантную активность. Таким образом, лигнанные соединения плодов нони участвуют в профилактике атеросклероза, вероятно, из-за многочисленных фенольных гидроксильных групп (Таблица 5).

Таблица 5.
Применение растения Моринда цитрусолистная при дислипидемии.

Объект	Часть растения	Доза/продолжительность	Эффект	Ссылки
Крысы	Плоды (Сок нони)	- 50 мг/кг/день/30 дней.	- Снижение массы тела (лучше при дозе 50 мг/кг/день	Shoeb и соавт. [111]
		- 100 мг/кг/день/30 дней.	- Снижение общего холестерина, триглицеридов и липидов в сыворотке крови: ЛПНП и ЛПОНП (все дозы). - Повышение липидной фракции ЛПВП (все дозы).	
Крысы Мыши	Плоды, листья и корни (70% водно-этанольный экстракт).	- Этанольный экстракт плодов (1000 и 500 мг/кг/сут	- Все экстракты при тилоксапол-индуцированной гиперлипидемии: снижают уровень общего холестерина и триглицеридов.	Mandukhail и соавт. [154]
		Этанольный экстракт листьев (1000 и 500 мг/кг/сут).	- Экстракт плодов моринды при ВЖД-индуцированной дислипидемии (1000 мг/кг/день): предотвращал рост общего холестерина в сыворотке крови, ЛПНП, соотношение общего холестерина/ЛПВП и индекса атерогенности. Не оказывает значительного влияния на уровни ЛПВП и глюкозы. Не влияет на массу тела.	
		Этанольный экстракт корня (500 и 300 мг/кг/день)	- Экстракт листьев моринды при ВЖД-индуцированной дислипидемии (1000 мг/кг/день): предотвращал рост общего холестерина в сыворотке крови, ЛПВП, соотношение общего холестерина/ЛПНП, индекса атерогенности и уровня глюкозы. Не показал значительного воздействия на ЛПВП. Существенно снижал прирост средней массы тела. - Экстракт корней моринды при ВЖД-индуцированной дислипидемии (500 мг/кг/день): предотвращал рост общего холестерина в сыворотке, ЛПНП, соотношение общего холестерина/ЛПВП, индекса атерогенности и уровней глюкозы. Повышал ЛПВП. Существенно снижал прирост средней массы тела.	
In vitro	Плоды (фазы, растворимые в метанольном экстракте: CHCl ₃ , EtOAc, nBuOH, H ₂ O).	Эффективные очищенные и изолированные лигнаны EtOAc	- Лигнаны, выделенные из фракции EtOAc метанольного экстракта, ингибировали активность в отношении индуцированного медью окисления ЛПНП, при измерении снижения по значениям TBARS.	Kamiya и соавт. [60]

Хомяк	Плоды (ферментированный сок нони)	- 3 мл СН (с содержанием 0,20 г сухого вещества/кг массы тела)/день/6 недель).	- Уменьшение размеров сердца, печени и висцерального жира у хомяков при ВЖД с высоким содержанием холестерина.	Lin и соавт. [48]
		- 6 мл СН (с содержанием 0,40 г сухого вещества/кг массы тела)/день/6 недель).	- Снижение сывороточных триглицеридов, общего холестерина, индекса атерогенности, уровня малонового диальдегида и липидов печени у хомяков при ВЖД с высоким содержанием холестерина.	
		- 9 мл NJ (с содержанием 0,60 г сухого вещества/кг массы тела)/день/6 недель).	- Повышенный тролокс-эквивалент антиоксидантной способности (ТЕАС), глутатион (GSH), фекальные липиды у хомяков при ВЖД с высоким содержанием холестерина. - Снижение уровня экспрессии белка-1с, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP-1с), и повышение экспрессии рецептора-альфа, активируемого пероксисомными пролифераторами печени (PPAR- α) и мРНК разобщающего белка 2 (UCP-2) у хомяков при ВЖД с высоким содержанием холестерина.	

Применение различных доз и частей растения Моринда цитрусолистная при дислипидемии в исследованиях *in vivo* и *in vitro*.

Кроме того, Lin и соавт. [48] оценивали добавление фСН в различных концентрациях у хомяков при ВЖД с высоким содержанием холестерина. Они обнаружили, что гиполлипидемические и антиоксидантные эффекты у группы, получавшей фСН, были подтверждены снижением триглицеридов в сыворотке, общего холестерина, индекса атерогенности, уровней малонового диальдегида и липидов печени, в то время как антиоксидантная активность (ТЕАС и GSH) и фекальные липиды были увеличены (Таблица 5).

Чтобы оценить эффективность и механизмы действия фСН в отношении липидного обмена, были оценены важные гены в печени, связанные с гомеостазом липидов, которая является основным органом, регулирующим гомеостаз липидов. Данные показали, что SREBP-1с активируется при применении фСН; это важный фактор транскрипции, который стимулирует экспрессию липогенных генов, например, синтазы жирных кислот (FAS). Этот фермент отвечает за биосинтез ЖК. При расходе энергии, рецептор-альфа, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- α), повышает экспрессию разобщающего белка 2 (UCP2), который увеличивает термогенез, снижая эффективность синтеза АТФ. В этом отношении экспрессия гена PPAR- α , а также UCP-2 повышалась в печени после приема добавки фСН. Биоактивными соединениями, обеспечивающими эффективность фСН, были гентизиновая кислота, которая была представлена фенольной в наибольшем количестве, за ней следовали *n*-гидроксибензойная кислота и хлорогеновая кислота [48].

Различные альтернативы гипотензивной терапии широко изучаются. Соответственно, некоторые авторы сосредоточили внимание на *Моринде цитрусолистной* как на альтернативной терапии гипертензии. Используя модели гипертензии у животных, Wigati и соавт. [55] исследовали действие этанольного экстракта листьев моринды, экстракта корней

моринды и их комбинаций на кровяное давление у крыс с дексаметазон-индуцированной гипертензией, которая характеризуется дефицитом оксида азота и окислительным стрессом. Все экстракты снижали артериальное давление, но не способствовали восстановлению или снижению повреждения почек, вызванного индукцией дексаметазона. Однако комбинация двух экстрактов имела наивысшую гипотензивную активность. Согласно исследованию, фенольные соединения, такие как рутин в качестве маркера в экстракте листьев моринды и скополетин в экстракте плодов моринды, были агентами, отвечающими за гипотензивные эффекты (Таблица 6).

Таблица 6.
Применение растения Моринда цитрусолистная при гипертензии.

Объект	Часть растения	Доза/продолжительность	Эффект	Ссылки
Крысы	Плоды и листья (Этанольный экстракт)	Этанольный экстракт листьев (500 мг/кг массы тела)/14 дней - Этанольный экстракт плодов (500 мг/кг массы тела)/14 дней - Этанольный экстракт листьев + плодов (1:1, 500 мг/кг массы тела)/14 дней	- Снижение артериального давления у крыс с гипертензией, вызванной дексаметазоном (все дозы и экстракты). Самый высокий гипотензивный эффект был у комбинации экстрактов	Wigati и соавт. [55]
Кролик, Крыса и Морская свинка	Корни (70% водно-этанольный экстракт)	- Исследование различных концентраций на тощей кишке кролика, грудной аорте крыс, предсердиях морской свинки <i>in vitro</i> *. - Положительный контроль: верапамил (исследование <i>in vitro</i> *).	- Тощая кишка кролика: вызывает зависимое от концентрации расслабление спонтанных и высоких K ⁺ - индуцированных концентраций (спазмолитический эффект). - Предсердия морской свинки: вызывают угнетение как предсердной силы, так и скорости спонтанных сокращений (кардиопрессивная активность).	Gilani и соавт. [93]

			* Кривая концентрация-эффект.	- Грудная аорта кролика: ослабление сокращений, индуцированных фенилэфрином (1,0 мкМ) в нормоксическом $-Ca^{+2}$ и Ca^{+2} -free растворе Кребса-и высоким K^{+} , как и положительный контроль (верапамил). - Грудная аорта крыс: также вызывает ослабление сокращений, индуцированных фенилэфрином (1,0 мкМ) фенилэфрина (1,0 μM) (сосудорасширяющая активность).	
Крысы	Плоды (сок плодов нони)	5 мг/кг (однократное введение в течение 24 ч).	- Увеличение объема мочи дозозависимым способом (при 10 мг/кг выше, чем при 5 мг/кг) - Акваретическое действие.	Shenou и соавт. [63]	

Исследование применения различных доз и частей растения Моринда цитрусолистная при гипертензии in vivo.
*Исследования тканей животных в пробирке in vitro.

Предыдущие исследования показали, что рутин и скополетин являются важными фенольными соединениями, которые влияют на сердечно-сосудистую систему, включая регуляцию артериального давления. Рутин обладает протективной активностью в отношении почек, вероятно, за счет ингибирования продукции активных форм кислорода и за счет антиоксидантной активности, снижения повышенных уровней малонового диальдегида и восстановления обедненных супероксиддисмутазы марганца (MnSOD) и глутатиона (GSH), что положительно влияет на биохимические параметры, а также на гистопатологическую морфологию почек. [56]. Скополетин также продемонстрировал гипотензивное действие и расслабление аорты крысы. Кроме того, возможная ингибирующая активность ангиотензинпревращающего фермента-1 (ACE1) была предложена как свойство этого фенольного соединения [155, 156]. Асперулозидовая кислота, иридоидный гликозид, присутствующий в экстракте плодов моринды, продемонстрировала существенное положительное влияние на текучесть крови и улучшила некоторые связанные с образом жизни заболевания, такие как гипертензия, дислипидемия и диабет [80].

Экстракт корней моринды продемонстрировал спазмолитическую и сосудорасширяющую активность, опосредованную блокадой потенциал-зависимых кальциевых каналов в изолированных тканях крыс, морских свинок и кроликов [93] (Таблица 6). Эти эффекты опосредованы алкалоидами, фенольными соединениями, стеролами, флавоноидами, дубильными веществами, кумаринами и антрахинонами, что подтверждает исследование имбиря (*Zingiber officinale* Roscoe), в котором оценивалось его гипотензивное действие [157]. Те же биоактивные соединения, которые были обнаружены в растении нони, также были обнаружены в имбире и могли влиять на изолированные ткани крыс, кроликов и морских свинок. Неочищенный экстракт имбиря снижал кровяное давление и проявлял кардиодепрессивную активность, причем активность опосредовалась блокировкой Ca^{+2} каналов, что было продемонстрировано, когда неочищенный экстракт имбиря сдвинул кривую доза-ответ Ca^{+2} вправо, имитируя эффект положительного контроля верапамила.

Учитывая, что при лечении гипертензии используются диуретики, Shenou и соавт. [63] исследовали диуретический потенциал СН у здоровых крыс. Наблюдаемые эффекты заключались в увеличении объема мочи дозозависимым образом с увеличением

диуретического индекса, сопровождающимся значительным снижением экскреции ионов натрия и калия. Авторы показали, что растение нони обладает акваретическим, а не диуретическим действием (Таблица 6). Некоторые авторы считают, что растительные препараты действуют только как акваретические агенты, которые увеличивают выведение воды, не влияя на выведение электролитов почками. Другими словами, акваретические препараты только увеличивают диурез, воздействуя на клубочки, в отличие от обычных диуретиков, действие которых распространяется дальше по нефрону [63, 64].

Растения часто содержат большое количество минералов (электролитов), а плоды нони имеют высокое содержание калия. Ноок и соавт. [65] исследовали мочегонный эффект

Таблица 7.
Влияние Моринды цитрусолистной на микробиоту кишечника.

Объект	Часть растения	Доза/продолжительность	Эффект	Ссылки
In vitro	Временная динамика молочнокислого брожения сока нони <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> и <i>Lactobacillus plantarum</i>	Этанольный экстракт листьев (500 мг/кг массы тела)/14 дней	Все достигли показателей почти 10 ¹⁰ КОЕ/мл после 48 ч ферментации при 30° С	Wang и соавт. [161]
In vitro	Образец стула человека от здорового добровольца (10 г) с этанольными экстрактами ферментированных плодов нони	- Этанольный экстракт плодов (500 мг/кг массы тела)/14 дней - Этанольный экстракт листьев + плодов (1:1, 500 мг/кг массы тела)/14 дней	Виды <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i> показали рост (0,16–0,63 мг/мл для <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i> spp.) по сравнению с отрицательным контролем (0 мг/мл)	Huang и соавт. [162]
Гибридная утка	Добавка порошка плодов нони в разных концентрациях	- Увеличение количества молочнокислых бактерий при добавлении 2% порошка плодов нони; - Уменьшение количества <i>Escherichia coli</i> при добавлении 3% порошка плодов нони.	- Тошная кишка кролика: вызывает зависимое от концентрации расслабление спонтанных и высоких K ⁺ - индуцированных концентраций (спазмолитический эффект). - Предсердия морской свинки: вызывают угнетение как предсердной силы, так и скорости спонтанных сокращений (кардиопрессивная активность).	Kurniawan, Widodo, Djunaidi [163]

Влияние Моринды цитрусолистной на микробиоту кишечника в исследованиях *in vivo* и *in vitro*.

одуванчика (*Taraxacum officinale* Weber) у здоровых мышей и не наблюдали каких-либо значительных изменений в электролитах (Na⁺, K⁺, Ca⁺²), но конечный объем мочи, полученный через пять часов, был больше чем при положительном контроле фуросемидом. По итогам этого исследования были сделаны выводы, что высокое содержание калия в одуванчике отвечает за любую диуретическую активность. В этом одуванчик по действию аналогичен плодам нони, и, таким образом, увеличенный объем мочи может указывать на осмотический эффект [63, 65].

3.5 Влияние моринды цитрусолистной на кишечную микробиоту

Существует огромное сообщество кишечных микробов [158]. Активно ведется поиск питательных веществ, которые являются селективными для благоприятной модификации кишечной микробиоты, особенно тех, которые способны увеличивать количество

Bifidobacterium и *Lactobacillus*. Дисбактериоз кишечной микробиоты связан с развитием и прогрессированием многих болезней человека. Доля некоторых видов микробиоты больше у тучных, чем у худых [159, 160]. Нони и его сок обладают антимикробными свойствами и высокой антиоксидантной активностью, что может быть полезно для здоровой кишечной микробиоты [161, 162].

Как видно из Таблицы 7, фСН показал пробиотический характер, обеспечивая больший рост бактерий *Lactobacillus*, а также *Bifidobacterium*. Это возможно, поскольку ферментативный процесс СН (в виде необработанного субстрата) проходит с участием молочнокислых бактерий (*Lactobacillus casei* и *Lactobacillus plantarum*) или бактерий *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum*) [161, 162].

Кроме того, порошок нони также обладает пребиотическим действием. Одной из причин может быть высокое количество полисахаридов в плодах, поскольку углеводы, за исключением крахмала, действуют как пищевые волокна, не повреждая кишечник и контактируя с сообществом бактерий, присутствующих в кишечной микробиоте [164]. Высокомолекулярная фракция СН в основном состоит из пектиновых полисахаридов, включая рамногалактуронан, гомогалактуронан и нейтральные боковые цепи (арабино) галактана и арабинана [165].

Другой причиной может быть высокое количество фенольных соединений в плодах, которые также могут обеспечивать пребиотическую функцию [162], например, кверцетин и проантоцианидин [166, 167]. Предыдущие исследования также показали, что фенольные соединения могут подавлять рост патогенов, таких как *Escherichia coli* и *Helicobacter pylori* [166].

Помимо микробиоты, размер и высота ворсинок важны для функции кишечника. Диета играет важную роль в морфологии кишечника [163]. Слой слизи в тонкой кишке защищает эпителиальные клетки тонкой кишки и обеспечивает транспорт питательных веществ между просветом и мембраной щеточной каймы. Онтогенез всего кишечника имеет большое значение для функции кишечника [168].

Добавление 1% порошка плодов нони вызывало увеличение высоты ворсинок, площади поверхности ворсинок и глубины крипт по сравнению с контролем [163]. Хотя несколько исследований оценивали плоды нони в отношении микробиоты и функции кишечника, результаты *in vitro* и *in vivo*, представленные в Таблице 7, показывают, что плоды нони проявляют пребиотическую активность при введении отдельно и пробиотическую активность при использовании в составе фСН, улучшая бактериальную колонизацию и морфологию кишечника.

4. Выводы

Биоактивные соединения природного происхождения являются многообещающей областью исследования альтернативных лекарственных средств, и *Моринда цитрусолистная* (нони) является одним из таких важных средств. Нони продемонстрировала положительные эффекты при метаболической дисфункции, включая регулирование массы тела и жировых отложений, метаболизма липидов и глюкозы и артериального давления, гепатопротекторные эффекты и улучшение бактериальной колонизации кишечника и морфологии кишечника. Однако в своем естественном природном ареале *Моринда цитрусолистная* никогда широко не применялась в пищу, вероятно, из-за низких вкусовых качеств и токсичности. В этом обзоре рассматривается влияние растения нони и его биоактивных соединений, подчеркиваются потенциальные механизмы действия и воздействия на сигнальные пути клеток, участвующих в ожирении и метаболической дисфункции, связанной с ожирением. Растение нони может быть переработано для получения некоторых потенциальных лечебных свойств после устранения токсичности, или некоторые части растения могут быть смешаны с менее питательными, но более привлекательными на вкус, продуктами, для улучшения здоровья. Следовательно, дозы, продолжительность лечения или длительного приема, а также новые альтернативы для улучшения биодоступности продукта в ближайшем будущем являются важными вопросами для изучения. Наконец, поскольку *Моринда цитрусолистная* содержит важные для здоровья биологически активные соединения, она может быть альтернативным

терапевтическим источником с большим потенциалом в лечении ожирения и связанной с ожирением метаболической дисфункции.

Благодарность: мы благодарим программу постдипломной профессиональной подготовки по вопросам здоровья и развития в Центральном-Западном регионе Бразилии, Федеральный университет Мату-Гросу-ду-Сул-УФМС, а также программу постдипломной профессиональной подготовки по биотехнологии Католического университета Дом Боско за поддержку. А. Leuva выполнил редактирование рукописи на английском языке.

Вклад авторов: Aline Carla Inada, Priscila Silva Figueiredo, Rosângela Aparecida dos Santos Eichler, Alline Pereira de Castro, and Rita de Cássia Avellaneda Guimarães: помощь в структурировании обзора, написании статьи и подготовке списка литературы; Priscila Aiko Hiane and Karine de Cássia Freitas: помощь в структурировании обзора.

Конфликт интересов: авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Источники

1. World Health Organization. Obesity and Overweight. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed on 12 November 2016).
2. Flegal, K.M.; Carroll, M.D.; Ogden, C.L.; Johnson, C.L. Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999–2000. *JAMA* 2002, 288, 235–241. [CrossRef] [PubMed]
3. Olshanky, S.J.; Passaro, D.J.; Hershov, R.C.; Layden, J.; Carnes, B.A.; Brody, J.; Hayflick, L.; Butler, R.N.; Allison, D.B.; Ludwig, D.S. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1138–1145. [CrossRef] [PubMed]
4. World Health Organization Regional Office for Europe. Available online: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/294474/European-Food-Nutrition-Action-Plan-20152020-en.pdf (accessed on 12 November 2016).
5. World Health Organization. Obesity and Diabetes: The Slow-Motion Disaster Keynote Address at the 47th Meeting of the National Academy of Medicine. Available online: <http://www.who.int/dg/speeches/2016/obesity-diabetes-disaster/en/> (accessed on 12 November 2016).
6. ABESO—Associação Brasileira Para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. Available online: <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapaobesidad> (accessed on 12 November 2016).
7. Patel, J.J.; Rosenthal, M.D.; Miller, K.R.; Codner, P.; Kiraly, L.; Martindale, R.G. The critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016, 18, 45. [CrossRef] [PubMed]
8. Reddon, H.; Gueant, J.L.; Meyre, D. The importance of gene-environment interactions in human obesity. *Clin. Sci.* 2016, 130, 1571–1597. [CrossRef] [PubMed]
9. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006, 444, 1027–1031. [CrossRef] [PubMed]
10. Van Gaal, L.F.; Mertens, I.L.; De Block, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006, 444, 875–880. [CrossRef] [PubMed]
11. Gross, B.; Pawlak, M.; Lefebvre, P.; Staels, B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017, 13, 36–49. [CrossRef] [PubMed]
12. Mohamed, S. Functional foods against metabolic syndrome (obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia) and cardiovascular disease. *Trends Food Sci. Technol.* 2014, 35, 114–128. [CrossRef]
13. Sun, N.N.; Wu, T.Y.; Chau, C.F. Natural dietary and herbal products in anti-obesity treatment. *Molecules* 2016, 21, 77–91. [CrossRef] [PubMed]

14. Singh, D.R. *Morinda citrifolia* L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutical properties. *J. Diabetes Endocrinol.* 2012, 3, 77–91. [CrossRef]
15. Health Canada. Policy Paper – Nutraceuticals/Functional Foods and Health Claims on Foods. Available online: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/label-etiquet/claims-reclam/nutra-funct_foods-nutrafonct_alimenteng.php (accessed on 15 November 2016).
16. Arulseivan, P.; Fard, M.T.; Tan, W.S.; Gothai, S.; Fakurazi, S.; Norhaizan, M.E.; Kumar, S.S. Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 2016. [CrossRef] [PubMed]
17. Zhang, W.M.; Wang, W.; Zhang, J.J.; Wang, Z.R.; Wang, Y.; Hao, W.J.; Huang, W.Y. Antibacterial constituents of Hainan *Morinda citrifolia* (noni) leaves. *J. Food Sci.* 2016, 81, M1192–M1196. [CrossRef] [PubMed]
18. Abou Assi, R.; Darwis, Y.; Abdulbaqi, I.M.; Khan, A.A.; Vuanghao, L.; Laghari, M.H. *Morinda citrifolia* (noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. *Arab. J. Chem.* 2015. [CrossRef]
19. Mahattanadul, S.; Ridditid, W.; Nima, S.; Phdoongsombut, N.; Ratanasuwon, P.; Kasiwong, S. Effects of *Morinda citrifolia* aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2011, 134, 243–250. [CrossRef] [PubMed]
20. Hiramatsu, T.; Imoto, M.; Koyano, T.; Umezawa, K. Induction of normal phenotypes in ras-transformed cells by damnacanthol from *Morinda citrifolia*. *Cancer Lett.* 1993, 73, 161–166. [CrossRef]
21. Anekpankul, T.; Goto, M.; Sasaki, M.; Pavasant, P.; Shotipruk, A. Extraction of anti-cancer damnacanthol from roots of *Morinda citrifolia* by subcritical water. *Sep. Purif. Technol.* 2007, 55, 343–349. [CrossRef]
22. Sattar, F.A.; Ahmed, F.; Ahmed, N.; Sattar, S.A.; Malghani, M.A.; Choudhary, M.I. A double-blind, randomized, clinical trial on the antileishmanial activity of a *Morinda citrifolia* (noni) stem extract and its major constituents. *Nat. Prod. Commun.* 2012, 7, 195–196. [PubMed]
23. Siddiqui, B.S.; Sattar, F.A.; Begum, S.; Dar, A.; Nadeem, M.; Gilani, A.H.; Mandukhail, S.R.; Ahmad, A.; Tauseef, S. A note on anti-leishmanial, spasmolytic and spasmogenic, antioxidant and antimicrobial activities of fruits, leaves and stem of *Morinda citrifolia* Linn – An important medicinal and food supplement plant. *Med. Aromat. Plants* 2014, 3, 1–3. [CrossRef]
24. Palu, A.K.; Seifulla, R.D.; West, B.J. *Morinda citrifolia* L. (noni) improves athlete endurance: Its mechanisms of action. *J. Med. Plant. Res.* 2008, 2, 154–158.
25. Wang, M.Y.; Peng, L.; Weidenbacher-Hoper, V.; Deng, S.; Anderson, G.; West, B. Noni juice improves serum lipid profiles and other risk markers in cigarette smokers. *Sci. World J.* 2012, 2012, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
26. Issell, B.F.; Gotay, C.C.; Pagano, I.; Franke, A.A. Using quality of life measures in a phase I clinical trial of noni in patients with advanced cancer to select a phase II dose. *J. Diet. Suppl.* 2009, 6, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
27. Tilg, H.; Moschen, A.R.; Roden, M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. [CrossRef] [PubMed]
28. Wang, F.; Han, L.; Hu, D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 2016, 464, 57–63. [CrossRef] [PubMed]
29. Chan-Blanco, Y.; Vaillant, F.; Mercedes Perez, A.; Reynes, M.; Brillouet, J.-M.; Brat, P. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *J. Food Comp. Anal.* 2006, 19, 645–654. [CrossRef]
30. Pawlus, A.D.; Kinghorn, A.D. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). *J. Pharm. Pharmacol.* 2007, 59, 1587–1609. [CrossRef] [PubMed]
31. Wang, M.; Kikuzaki, H.; Jin, Y.; Nakatani, N.; Zhu, N.; Csiszar, K.; Boyd, C.; Rosen, R.T.; Ghai, G.; Ho, C.T. Novel glycosides from noni (*Morinda citrifolia*). *J. Nat. Prod.* 2000, 63. [CrossRef]
32. Heinicke, R.M. The pharmacologically active ingredient of noni. *Pac. Trop. Bot. Gard. Bull.*

- 1985, 15, 10–14.
33. Dixon, A.R.; McMillan, H.; Etkin, N.L. Ferment this: The transformation of noni traditional Polynesian medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae). *Econ. Bot.* 1999, 53, 51–68. [CrossRef]
 34. Nerurkar, P.V.; Hwang, P.W.; Saksa, E. Anti-diabetic potential of noni: The yin and the yang. *Molecules* 2015, 20, 17684–17719. [CrossRef] [PubMed]
 35. Samoylenko, V.; Zhao, J.; Dunbar, D.C.; Khan, I.A.; Rushing, J.W.; Muhammad, I. New constituents from noni (*Morinda citrifolia*) fruit juice. *J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 6398–6402. [CrossRef] [PubMed]
 36. Motshakeri, M.; Ghazali, H.M. Nutritional, phytochemical and commercial quality of noni fruit: A multi-beneficial gift from nature. *Trends Food Sci. Technol.* 2015, 45, 118–129. [CrossRef]
 37. Nelson, S.C. Noni cultivation in Hawaii. *Fruit Nuts* 2001, 4, 1–4.
 38. Chunhieng, M.T. Development of New Food Health Tropical: Application at the Nuts bre' sil *Bertholettia Excelsa* and the Fruit of *Morinda citrifolia* Cambodia. Ph.D Thesis, l'Institut National Polytechnique de Lorraine (INPL), Nancy, France, 2003.
 39. Peerzada, N.; Renaud, S.; Ryan, P. Vitamin C and elemental composition of some bushfruits. *J. Plant Nutr.* 1990, 13, 787–793. [CrossRef]
 40. Aalbersberg, W.G.L.; Hussein, S.; Sotheeswaran, S.; Parkinson, S. Carotenoids in the leaves of *Morinda citrifolia*. *J. Herbs Spices Med. Plants* 2014, 2, 51–54. [CrossRef]
 41. Millonig, G.; Stadlmann, S.; Vogel, W. Herbal hepatotoxicity: Acute hepatitis caused by a noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 17, 445–447. [CrossRef] [PubMed]
 42. Yang, J.; Gadi, R.; Thomson, T. Antioxidant capacity, total phenols, and ascorbic acid content of noni (*Morinda citrifolia*) fruits and leaves at various stages of maturity. *Micronesica* 2011, 41, 167–176.
 43. Lin, Y.L.; Chang, Y.Y.; Yang, D.J.; Tzang, B.S.; Chen, Y.C. Beneficial effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on livers of high-fat dietary hamsters. *Food Chem.* 2013, 140, 31–38. [CrossRef] [PubMed]
 44. Badimon, L.; Vilahur, G.; Padro, T. Nutraceuticals and atherosclerosis: Human trials. *Cardiovasc. Ther.* 2010, 28, 202–215. [CrossRef] [PubMed]
 45. Hsu, C.L.; Yen, G.C. Effects of flavonoids and phenolic acids on the inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 8404–8410. [CrossRef] [PubMed]
 46. Li, S.Y.; Chang, C.Q.; Ma, F.Y.; Yu, C.L. Modulating effects of chlorogenic acid on lipids and glucose metabolism and expression of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- α in golden hamsters fed on high fat diet. *Biomed. Environ. Sci.* 2009, 22, 122–129. [CrossRef]
 47. Ong, K.W.; Hsu, A.; Tan, B.K. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by AMPK activation. *Biochem. Pharmacol.* 2013, 85, 1341–1351. [CrossRef] [PubMed]
 48. Lin, Y.L.; Chou, C.H.; Yang, D.J.; Chen, J.W.; Tzang, B.S.; Chen, Y.C. Hypolipidemic and antioxidative effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on high-fat/cholesterol-dietary hamsters. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2012, 67, 294–302. [CrossRef] [PubMed]
 49. Nerurkar, P.V.; Nishioka, A.; Eck, P.O.; Johns, L.M.; Volper, E.; Nerurkar, V.R. Regulation of glucose metabolism via hepatic forkhead transcription factor 1 (FOXO1) by *Morinda citrifolia* (noni) in high-fat diet-induced obese mice. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 218–228. [CrossRef] [PubMed]
 50. Pak-Dek, M.S.; Abdul-Hamid, A.; Osman, A.; Soh, C.S. Inhibitory effect of *Morinda citrifolia* L. on lipoprotein lipase activity. *J. Food Sci.* 2008, 73, C595–C598. [CrossRef] [PubMed]
 51. Sahib, N.G.; Hamid, A.A.; Kitts, D.; Purnama, M.; Saari, N.; Abas, F. The effects of *Morinda citrifolia*, *Momordica charantia* and *Centella asiatica* extracts on lipoprotein lipase and 3T3-L1 preadipocytes. *J. Food Biochem.* 2011, 35, 1186–1205. [CrossRef]
 52. Sang, S.; Cheng, X.; Zhu, N.; Stark, R.E.; Badmaev, V.; Ghai, G.; Rosen, R.T.; Ho, C.-T. Flavonol glycosides and novel iridoid glycoside from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J. Agric. Food Chem.* 2001, 49, 4478–4481. [CrossRef] [PubMed]

53. Fang, X.K.; Gao, J.; Zhu, D.N. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sci.* 2008, 82, 615–622. [CrossRef] [PubMed]
54. Kampkotter, A.; Nkwonkam, C.G.; Zurawski, R.F.; Timpel, C.; Chovolou, Y.; Watjen, W.; Kahl, R. Investigations of protective effects of the flavonoids quercetin and rutin on stress resistance in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Toxicology* 2007, 234, 113–123. [CrossRef] [PubMed]
55. Wigati, D.; Anwar, K.; Sudarsono; Nugroho, A.E. Hypotensive activity of ethanolic extracts of *Morinda citrifolia* L. leaves and fruit in dexamethasone-induced hypertensive rat. *J. Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2017, 22, 107–113. [CrossRef] [PubMed]
56. Korkmaz, A.; Kolankaya, D. Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion induced damage in rat kidney. *J. Surg. Res.* 2010, 164, 309–315. [CrossRef] [PubMed]
57. Kamiya, K.; Tanaka, Y.; Endang, H.; Umar, M.; Satake, T. New anthraquinone and iridoid from the fruits of *Morinda citrifolia*. *Chem. Pharm. Bull.* 2005, 53, 1597–1599. [CrossRef] [PubMed]
58. Lin, C.F.; Ni, C.L.; Huang, Y.L.; Sheu, S.J.; Chen, C.C. Lignans and anthraquinones from the fruits of *Morinda citrifolia*. *Nat. Prod. Res.* 2007, 21, 1199–1204. [CrossRef] [PubMed]
59. Su, B.N.; Pawlus, A.D.; Jung, H.A.; Keller, W.J.; McLaughlin, J.L.; Kinghorn, A.D. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* (noni) and their antioxidant activity. *J. Nat. Prod.* 2005, 68, 592–595. [CrossRef] [PubMed]
60. Kamiya, K.; Tanaka, Y.; Endang, H.; Umar, M.; Satake, T. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* fruits inhibit copper-induced-low-density lipoprotein oxidation. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 5843–5848. [CrossRef] [PubMed]
61. Nguyen, P.H.; Yang, J.L.; Uddin, M.N.; Park, S.L.; Lim, S.I.; Jung, D.W.; Williams, D.R.; Oh, W.K. Protein Tyrosine Phosphatase 1b (PTP1b) inhibitors from *Morinda citrifolia* (noni) and their insulin mimetic activity. *J. Nat. Prod.* 2013, 76, 2080–2087. [CrossRef] [PubMed]
62. Zhang, W.Y.; Lee, J.J.; Kim, Y.; Kim, I.S.; Park, J.S.; Myung, C.S. Amelioration of insulin resistance by scopoletin in high-glucose-induced, insulin-resistant Hepg2 cells. *Horm. Metab. Res.* 2010, 42, 930–935. [CrossRef] [PubMed]
63. Shenoy, J.P.; Pai, P.G.; Shoeb, A.; Gokul, P.; Kulkarni, A.; Kotian, M.S. An evaluation of diuretic activity of *Morinda citrifolia* (Linn) (noni) fruit juice in normal rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011, 3, 119–121.
64. Awang, D.V.C. *Tyler's Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals*, 3rd ed.; Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2009.
65. Hook, I.; McGee, A.; Henman, M. Evaluation of dandelion for diuretic activity and variation in potassium content. *Pharm. Biol.* 1993, 31, 29–34. [CrossRef]
66. Sang, S.; Wang, M.; He, K.; Liu, G.; Dong, Z.; Badmaev, V.; Zheng, Q.Y.; Ghai, G.; Rosen, R.T.; Ho, C.-T. Chemical components in noni fruits and leaves (*Morinda citrifolia* L.). *ACS Symp. Ser.* 2001, 803, 134–150.
67. Jayaprakasam, B.; Olson, L.K.; Schutzki, R.E.; Tai, M.H.; Nair, M.G. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57Bl/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in cornelian cherry (*Cornus mas*). *J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 243–248. [CrossRef] [PubMed]
68. Kunkel, S.D.; Elmore, C.J.; Bongers, K.S.; Ebert, S.M.; Fox, D.K.; Dyle, M.C.; Bullard, S.A.; Adams, C.M. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. *PLoS ONE* 2012, 7, e39332. [CrossRef] [PubMed]
69. Norberg, A.; Hoa, N.K.; Liepinsh, E.; Van Phan, D.; Thuan, N.D.; Jornvall, H.; Sillard, R.; Ostenson, C.G. A novel insulin-releasing substance, phanoside, from the plant *Gynostemma pentaphyllum*. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 41361–41367. [CrossRef] [PubMed]
70. Senthil, N.; Balu, P.M.; Murugesan, K. Antihyperglycemic effect of spirulina, insulin and *Morinda citrifolia* against streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 2013, 2, 537–559.
71. Mahadeva Rao, U.S.; Subramanian, S. Biochemical evaluation of antihyperglycemic and

- antioxidative effects of *Morinda citrifolia* fruit extract studied in streptozotocin-induced diabetic rats. *Med. Chem. Res.* 2008, 18, 433–446. [CrossRef]
72. Liu, Q.; Kim, S.B.; Ahn, J.H.; Hwang, B.Y.; Kim, S.Y.; Lee, M.K. Anthraquinones from *Morinda officinalis* roots enhance adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Nat. Prod. Res.* 2012, 26, 1750–1754. [CrossRef] [PubMed]
73. Kamiya, K.; Hamabe, W.; Harada, S.; Murakami, R.; Tokuyama, S.; Satake, T. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* roots exhibit hypoglycemic effects in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2008, 31, 935–938. [CrossRef] [PubMed]
74. Malik, E.M.; Muller, C.E. Anthraquinones as pharmacological tools and drugs. *Med. Res. Rev.* 2016, 36, 705–748. [CrossRef] [PubMed]
75. Teponno, R.B.; Kusari, S.; Spiteller, M. Recent advances in research on lignans and neolignans. *Nat. Prod. Rep.* 2016, 33, 1044–1092. [CrossRef] [PubMed]
76. Lee, S.Y.; Park, S.L.; Hwang, J.T.; Yi, S.H.; Nam, Y.D.; Lim, S.I. Anti-diabetic effect of *Morinda citrifolia* (noni) fermented by Cheonggukjang in kk-a(y) diabetic mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, 2012. [CrossRef] [PubMed]
77. Cargnin, S.T.; Gnoatto, S.B. Ursolic acid from apple pomace and traditional plants: A valuable triterpenoid with functional properties. *Food Chem.* 2017, 220, 477–489. [CrossRef] [PubMed]
78. Wozniak, L.; Skapska, S.; Marszalek, K. Ursolic acid—a pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities. *Molecules* 2015, 20, 20614–20641. [CrossRef] [PubMed]
79. Barreto, R.S.; Albuquerque-Junior, R.L.; Araujo, A.A.; Almeida, J.R.; Santos, M.R.; Barreto, A.S.; DeSantana, J.M.; Siqueira-Lima, P.S.; Quintans, J.S.; Quintans-Junior, L.J. A systematic review of the wound-healing effects of monoterpenes and iridoid derivatives. *Molecules* 2014, 19, 846–862. [CrossRef] [PubMed]
80. Murata, K.; Abe, Y.; Futamura-Masuda, M.; Uwaya, A.; Isami, F.; Deng, S.; Matsuda, H. Effect of *Morinda citrifolia* fruit extract and its iridoid glycosides on blood fluidity. *J. Nat. Med.* 2014, 68, 498–504. [CrossRef] [PubMed]
81. Sang, S.; Cheng, X.; Zhu, N.; Wang, M.; Jhoo, J.-W.; Stark, R.E.; Badmaev, V.; Ghai, G.; Rosen, R.T.; Ho, C.-T. Iridoid glycosides from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 799–800. [CrossRef] [PubMed]
82. Stadlbauer, V.; Fickert, P.; Lackner, C.; Schmerlaib, J.; Krisper, P.; Trauner, M.; Stauber, R.E. Hepatotoxicity of noni juice: Report of two cases. *World J. Gastroenterol.* 2005, 15, 4758–4760. [CrossRef]
83. Shalan, N.A.A.M.; Mustapha, N.M.; Mohamed, S. Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016, 83, 46–53. [CrossRef] [PubMed]
84. Inoue, K.; Yoshida, M.; Takahashi, M.; Fujimoto, H.; Shibutani, M.; Hirose, M.; Nishikawa, A. Carcinogenic potential of alizarin and rubiadin, components of madder color, in a rat medium-term multi-organ bioassay. *Cancer Sci.* 2009, 100, 2261–2267. [CrossRef] [PubMed]
85. West, B.J.; Jensen, C.J.; Westendorf, J. Noni juice is not hepatotoxic. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12, 3616–3619. [CrossRef] [PubMed]
86. Westendorf, J.; Effenberger, K.; Iznaguen, H.; Basar, S. Toxicological and analytical investigations of noni (*Morinda citrifolia*) fruit juice. *J. Agric. Food Chem.* 2007, 55, 529–537. [CrossRef] [PubMed]
87. West, B.J.; Su, C.X.; Jensen, C.J. Hepatotoxicity and subchronic tests of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. *J. Toxicol. Sci.* 2009, 34, 581–585. [PubMed]
88. Ahmad, A.N.; Mat Daud, Z.A.; Ismail, A. Review on potential therapeutic effect of *Morinda citrifolia* L. *Curr. Opin. Food Sci.* 2016, 8, 62–67. [CrossRef]
89. Mohd Zin, Z.; Abdul Hamid, A.; Osman, A.; Saari, N.; Misran, A. Isolation and identification of antioxidative compound from fruit of mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Int. J. Food Prop.* 2007, 10, 363–373. [CrossRef]
90. Elo, H.; Kuure, M.; Pelttari, E. Correlation of the antimicrobial activity of salicylaldehydes with broadening of the NMR signal of the hydroxyl proton. Possible involvement of proton

- exchange processes in the antimicrobial activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 92, 750–753. [CrossRef] [PubMed]
91. Palu, A.K.; Kim, A.H.; West, B.J.; Deng, S.; Jensen, J.; White, L. The effects of *Morinda citrifolia* L. (noni) on the immune system: Its molecular mechanisms of action. *J. Ethnopharmacol.* 2007, 115, 502–506. [CrossRef] [PubMed]
92. Shalan, N.A.A.M.; Mustapha, N.M.; Mohamed, S. *Morinda citrifolia* leaf enhanced performance by improving angiogenesis, mitochondrial biogenesis, antioxidant, anti-inflammatory & stress responses. *Food Chem.* 2016, 212, 443–452.
93. Gilani, A.H.; Mandukhail, S.U.; Iqbal, J.; Yasinzai, M.; Aziz, N.; Khan, A.; Najeeb ur, R. Antispasmodic and vasodilator activities of *Morinda citrifolia* root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. *BMC Complement. Altern. Med.* 2010, 10. [CrossRef] [PubMed]
94. Rosen, E.D.; Spiegelman, B.M. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 2014, 156, 20–44. [CrossRef] [PubMed]
95. Wu, J.; Bostrom, P.; Sparks, L.M.; Ye, L.; Choi, J.H.; Giang, A.H.; Khandekar, M.; Virtanen, K.A.; Nuutila, P.; Schaart, G.; et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012, 150, 366–376. [CrossRef] [PubMed]
96. Ouchi, N.; Parker, J.L.; Lugus, J.J.; Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, 11, 85–97. [CrossRef] [PubMed]
97. Proenca, A.R.; Sertie, R.A.; Oliveira, A.C.; Campaaa, A.B.; Caminhotto, R.O.; Chimin, P.; Lima, F.B. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2014. [CrossRef] [PubMed]
98. Vazquez-Vela, M.E.; Torres, N.; Tovar, A.R. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch. Med. Res.* 2008, 39, 715–728. [CrossRef] [PubMed]
99. Smith, U.; Kahn, B.B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: Role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J. Intern. Med.* 2016, 280, 465–475. [CrossRef] [PubMed]
100. Cook, K.S.; Min, H.Y.; Johnson, D.; Chaplinsky, R.J.; Flier, J.S.; Hunt, C.R.; Spiegelman, B.M. Adipsin: A circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 1987, 237, 402–405. [CrossRef] [PubMed]
101. Hotamisligil, G.S.; Shargill, N.S.; Spiegelman, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1994, 259, 87–91. [CrossRef]
102. Zhang, Y.Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 1994, 372, 425–432. [CrossRef] [PubMed]
103. Hu, E.; Liang, P.; Spiegelman, B.M. Adipoq is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 10697–10703. [PubMed]
104. Lago, F.; Dieguez, C.; Gomez-Reino, J.; Gualillo, O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007, 18, 313–325. [CrossRef] [PubMed]
105. Makki, K.; Froguel, P.; Wolowczuk, I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: Cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013, 2013, 139239. [CrossRef] [PubMed]
106. Gamboa-Gomez, C.I.; Rocha-Guzman, N.E.; Gallegos-Infante, J.A.; Moreno-Jimenez, M.R.; Vazquez-Cabral, B.D.; Gonzalez-Laredo, R.F. Plants with potential use on obesity and its complications. *EXCLI J.* 2015, 14, 809–831. [PubMed]
107. Gambero, A.; Ribeiro, M.L. The positive effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) in obesity. *Nutrients* 2015, 7, 730–750. [CrossRef] [PubMed]
108. Park, H.; Hwang, Y.H.; Kim, D.G.; Jeon, J.; Ma, J.Y. Hepatoprotective effect of herb formula KIOM2012h against nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2015, 7, 2440–2455. [CrossRef] [PubMed]
109. Chen, Q.; Wang, T.; Li, J.; Wang, S.; Feng, Q.; Yu, H.; Zhang, Y.; Wang, T. Effects of natural products on fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients* 2017, 9,

- [CrossRef] [PubMed]
110. Nishioka, A.; Nerurkar, P. Effects of *Morinda citrifolia* (noni) on obesity and glucose tolerance in C57Bl/6 mice. *FASEB J.* 2007, 21, 781–714.
 111. Shoeb, A.; Alwar, M.C.; Shenoy, P.J.; Gokul, P. Effect of *Morinda citrifolia* (noni) fruit juice on high fat diet induced dyslipidemia in rats. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016, 10, FF06–FF10. [CrossRef] [PubMed]
 112. Gooda Sahib Jambocus, N.; Saari, N.; Ismail, A.; Khatib, A.; Mahomoodally, M.F.; Abdul Hamid, A. An investigation into the antiobesity effects of *Morinda citrifolia* L. leaf extract in high fat diet induced obese rats using a (1)HNMR metabolomics approach. *J. Diabetes Res.* 2016, 2016. [CrossRef] [PubMed]
 113. Juhel, C.; Armand, M.; Pafumi, Y.; Rosier, C.; Vandermander, J.; Lairon, D. Green tea extract (AR25) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J. Nutr. Biochem.* 2000, 11, 45–51. [CrossRef]
 114. Moreno, D.A.; Ilic, N.; Poulev, A.; Raskin, I. Effects of *Arachis hypogaea* nutshell extract on lipid metabolic enzymes and obesity parameters. *Life Sci.* 2006, 78, 2797–2803. [CrossRef] [PubMed]
 115. Ardévol, A.; Bladé, C.; Salvadó, M.J.; Arola, L. Changes in lipolysis and hormone-sensitive lipase expression caused by procyanidins in 3T3-
 116. Rosen, E.D.; Walkey, C.J.; Puigserver, P.; Spiegelman, B.M. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev.* 2000, 14, 1293–1307. [PubMed]
 117. Berger, J.; Moller, D.E. The mechanisms of action of PPARs. *Annu. Rev. Med.* 2002, 53, 409–435. [CrossRef] [PubMed]
 118. Aoyama, T.; Peters, J.M.; Iritani, N.; Nakajima, T.; Furihata, K.; Hashimoto, T.; Gonzalez, F.J. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- α). *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 5678–5684. [CrossRef] [PubMed]
 119. Muoio, D.M.; Way, J.M.; Tanner, C.J.; Winegar, D.A.; Kliewer, S.A.; Houmard, J.A.; Kraus, W.E.; Dohm, G.L. Peroxisome proliferators-activated receptor- α regulates fatty acid utilization in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2002, 51, 901–909. [CrossRef] [PubMed]
 120. Deng, S.; West, B.J.; Palu, A.K.; Zhou, B.N.; Jensen, C.J. Noni as an anxiolytic and sedative: A mechanism involving its gamma-aminobutyric acid effects. *Phytomedicine* 2007, 14, 517–522. [CrossRef] [PubMed]
 121. Li, H.; Kang, J.H.; Han, J.M.; Cho, M.H.; Chung, Y.J.; Park, K.H.; Shin, D.H.; Park, H.Y.; Choi, M.S.; Jeong, T.S. Anti-obesity effects of soy leaf via regulation of adipogenic transcription factors and fat oxidation in diet-induced obese mice and 3T3-L1 adipocytes. *J. Med. Food* 2015, 18, 899–908. [CrossRef] [PubMed]
 122. Boucher, J.; Kleinridders, A.; Kahn, C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014, 6, 1–23. [CrossRef] [PubMed]
 123. Bettaieb, A.; Matsuo, K.; Matsuo, I.; Wang, S.; Melhem, R.; Koromilas, A.E.; Haj, F.G. Protein Tyrosine Phosphatase 1b deficiency potentiates PERK/EIF2 α signaling in brown adipocytes. *PLoS ONE* 2012, 7, e34412. [CrossRef] [PubMed]
 124. Zabolotny, J.M.; Bence-Hanulec, K.K.; Stricker-Krongrad, A.; Haj, F.; Wang, Y.; Minokoshi, Y.; Kim, Y.B.; Elmquist, J.K.; Tartaglia, L.A.; Kahn, B.B.; et al. PT1b regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev. Cell* 2002, 2, 489–495. [CrossRef]
 125. Nguyen, P.H.; Le, T.V.; Kang, H.W.; Chae, J.; Kim, S.K.; Kwon, K.I.; Seo, D.B.; Lee, S.J.; Oh, W.K. AMP-activated protein kinase (AMPK) activators from *Myristica fragrans* (nutmeg) and their anti-obesity effect. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 4128–4131. [CrossRef] [PubMed]
 126. Kampkotter, A.; Timpel, C.; Zurawski, R.F.; Ruhl, S.; Chovolou, Y.; Proksch, P.; Watjen, W. Increase of stress resistance and lifespan of *Caenorhabditis elegans* by quercetin. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2008, 149, 314–323. [CrossRef] [PubMed]
 127. Takikawa, M.; Inoue, S.; Horio, F.; Tsuda, T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein

- kinase in diabetic mice. *J. Nutr.* 2010, 140, 527–533. [CrossRef] [PubMed]
128. Viollet, B.; Foretz, M.; Guigas, B.; Horman, S.; Dentin, R.; Bertrand, L.; Hue, L.; Andreelli, F. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: A new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *J. Physiol.* 2006, 574, 41–53. [CrossRef] [PubMed]
129. Nolan, J.J.; Ludvik, B.; Beerdsen, P.; Joyce, M.; Olefsky, J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with trioglitzazone. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1188–1193. [CrossRef] [PubMed]
130. Ferré, P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004, 53, S43–S50. [CrossRef] [PubMed]
131. Nayak, B.S.; Isitor, G.N.; Maxwell, A.; Bhogadi, V.; Ramdath, D.D. Wound-healing activity of *Morinda citrifolia* fruit juice on diabetes-induced rats. *J. Wound Care* 2007, 16, 83–86. [CrossRef] [PubMed]
132. Nayak, B.S.; Marshall, J.R.; Isitor, G.; Adogwa, A. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of fermented fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni) in diabetic rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011, 2011, 875293. [CrossRef] [PubMed]
133. Scortichini, M.; Rossi, M.P. Preliminary in vitro evaluation of the antimicrobial activity of triterpenes and terpenoids towards *Erwinia amylovora* (burrill) winslow et al. *J. Appl. Bacteriol.* 1991, 71, 109–112. [CrossRef]
134. Chen, J.; Li, W.L.; Wu, J.L.; Ren, B.R.; Zhang, H.Q. Hypoglycemic effects of a sesquiterpene glycoside isolated from leaves of loquat (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.). *Phytomedicine* 2008, 15, 98–102. [CrossRef] [PubMed]
135. De Tommasi, N.; De Simone, F.; Cirino, G.; Cicala, C.; Pizza, C. Hypoglycemic effects of sesquiterpene glycosides and polyhydroxylated triterpenoids of *Eriobotrya japonica*. *Planta Med.* 1991, 57, 414–416. [CrossRef] [PubMed]
136. Horsfall, A.U.; Olabiyi, O.; Aiyegbusi, A.; Noronha, C.C.; Okanlawon, A.O. *Morinda citrifolia* fruit juice augments insulin action in sprague-dawley rats with experimentally induced diabetes. *Niger. Q. J. Hosp. Med.* 2008, 18, 162–165. [CrossRef]
137. Bechmann, L.P.; Hannivoort, R.A.; Gerken, G.; Hotamisligil, G.S.; Trauner, M.; Canbay, A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J. Hepatol.* 2012, 56, 952–964. [CrossRef] [PubMed]
138. Quresh, K.; Abrams, G.A. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13, 3540–3553. [CrossRef]
139. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016, 64, 73–84. [CrossRef] [PubMed]
140. Smits, M.M.; Ioannou, G.N.; Boyko, E.J.; Utzschneider, K.M. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: Results of a U.S. national survey in three ethnic groups. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28, 664–670. [CrossRef] [PubMed]
141. Woo Baidal, J.A.; Lavine, J.E. The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Sci. Transl. Med.* 2016, 8, 323rv321. [CrossRef] [PubMed]
142. Joshi, R.; Gangabhagirathi, R.; Venu, S.; Adhikari, S.; Mukherjee, T. Antioxidant activity and free radical scavenging reactions of gentisic acid: In Vitro and pulse radiolysis studies. *Free Radic. Res.* 2012, 46, 11–20. [CrossRef] [PubMed]
143. Pari, L.; Karthikesan, K.; Menon, V.P. Comparative and combined effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin on antioxidant disparities in chemical induced experimental diabetes. *Mol. Cell Biochem.* 2010, 341, 109–117. [CrossRef] [PubMed]
144. Huang, G.J.; Liao, J.C.; Chiu, C.S.; Huang, S.S.; Lin, T.H.; Deng, J.S. Anti-inflammatory activities of aqueous extract of *Mesona procumbens* in experimental mice. *J. Sci. Food Agric.* 2012, 92, 1186–1193. [CrossRef] [PubMed]
145. Cho, A.S.; Jeon, S.M.; Kim, M.J.; Yeo, J.; Seo, K.I.; Choi, M.S.; Lee, M.K. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese

- mice. *Food Chem. Toxicol.* 2010, 48, 937–943. [CrossRef] [PubMed]
146. Huang, T.W.; Chang, C.L.; Kao, E.S.; Lin, J.H. Effect of *Hibiscus sabdariffa* extract on high fat diet-induced obesity and liver damage in hamsters. *Food Nutr. Res.* 2015, 59, 29018. [CrossRef] [PubMed]
147. Ham, J.R.; Lee, H.-I.; Choi, R.-Y.; Sim, M.-O.; Choi, M.-S.; Kwon, E.-Y.; Yun, K.W.; Kim, M.-J.; Lee, M.-K. Anti-obesity and anti-hepatosteatosis effects of dietary scopoletin in high-fat diet fed mice. *J. Funct. Food* 2016, 25, 433–446. [CrossRef]
148. Hurtubise, J.; McLellan, K.; Durr, K.; Onasanya, O.; Nwabuko, D.; Ndisang, J.F. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016, 18, 82. [CrossRef] [PubMed]
149. Atabek, M.E.; Akyurek, N.; Eklioglu, B.S.; Alp, H. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: An independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients. *J. Diabetes Complicat.* 2014, 28, 51–55. [CrossRef] [PubMed]
150. Pan, W.H.; Bai, C.H.; Chen, J.R.; Chiu, H.C. Associations between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia, and hypertension. *Stroke* 1997, 28, 88–94. [CrossRef] [PubMed]
151. Reina, S.A.; Llabre, M.M.; Allison, M.A.; Wilkins, J.T.; Mendez, A.J.; Arnan, M.K.; Schneiderman, N.; Sacco, R.L.; Carnethon, M.; Delaney, J.A. HDL cholesterol and stroke risk: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015, 243, 314–319. [CrossRef] [PubMed]
152. Montserrat-de la Paz, S.; Bermudez, B.; Cardelo, M.P.; Lopez, S.; Abia, R.; Muriana, F.J. Olive oil and postprandial hyperlipidemia: Implications for atherosclerosis and metabolic syndrome. *Food Funct.* 2016, 7, 4734–4744. [CrossRef] [PubMed]
153. Grundy, S.M.; Cleeman, J.I.; Merz, C.N.; Brewer, H.B., Jr.; Clark, L.T.; Hunninghake, D.B.; Pasternak, R.C.; Smith, S.C., Jr.; Stone, N.J.; National Heart, L.; et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004, 110, 227–239. [CrossRef] [PubMed]
154. Mandukhail, S.U.; Aziz, N.; Gilani, A.H. Studies on antidyslipidemic effects of *Morinda citrifolia* (noni) fruit, leaves and root extracts. *Lipids Health Dis.* 2010, 9, 88. [CrossRef] [PubMed]
155. Ojewole, J.A.O.; Adesina, S.K. Mechanism of the hypotensive effect of scopoletin isolated from the fruit of *Tetrapleura tetraptera*. *Planta Med.* 1983, 49, 46–50. [CrossRef] [PubMed]
156. Kumar, R.; Kumar, A.; Sharma, R.; Baruwa, A. Pharmacological review on natural ACE inhibitors. *Der Pharm. Lett.* 2010, 2, 273–293.
157. Ghayur, M.N.; Gilani, A.H. Ginger lowers blood pressure through blockade of voltage-dependent calcium channels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005, 45, 74–80. [CrossRef] [PubMed]
158. Schroeder, B.O.; Backhed, F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016, 22, 1079–1089. [CrossRef] [PubMed]
159. Clemente, J.C.; Ursell, L.K.; Parfrey, L.W.; Knight, R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell* 2012, 148, 1258–1270. [CrossRef] [PubMed]
160. Li, D.; Wang, P.; Wang, P.; Hu, X.; Chen, F. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol. Adv.* 2016, 34, 1210–1224. [CrossRef] [PubMed]
161. Wang, C.Y.; Ng, C.C.; Su, H.; Tzeng, W.S.; Shyu, Y.T. Probiotic potential of noni juice fermented with lactic acid bacteria and *Bifidobacteria*. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009, 60 (Suppl. 6), 98–106. [CrossRef] [PubMed]
162. Huang, H.L.; Liu, C.T.; Chou, M.C.; Ko, C.H.; Wang, C.K. Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit extracts improve colon microflora and exert anti-inflammatory activities in Caco-2 cells. *J. Med. Food* 2015, 18, 663–676. [CrossRef] [PubMed]
163. Kurniawan, D.; Widodo, E.; Djunaidi, I.H. The effect of noni (*Morinda citrifolia*) fruit meal as feed additive on intestinal microfloras and villi characteristics of hybrid duck. *Bul. Peternak.* 2016, 40, 34–39.
164. El Kaoutari, A.; Armougom, F.; Gordon, J.I.; Raoult, D.; Henrissat, B. The abundance and

- variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013, 11, 497–504. [CrossRef] [PubMed]
165. Bui, A.K.; Bacic, A.; Pettolino, F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (noni). *Phytochemistry* 2006, 67, 1271–1275. [CrossRef] [PubMed]
166. Huang, H.L.; Ko, C.H.; Yan, Y.Y.; Wang, C.K. Antiadhesion and anti-inflammation effects of noni (*Morinda citrifolia*) fruit extracts on AGS cells during *Helicobacter pylori* infection. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 2374–2383. [CrossRef] [PubMed]
167. Howell, A.B.; Reed, J.D.; Krueger, C.G.; Winterbottom, R.; Cunningham, D.G.; Leahy, M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005, 66, 2281–2291. [CrossRef] [PubMed]
168. Ghazanfari, S.; Morabi, M.A.; Bardzardi, M.M. Intestinal morphology and microbiology of broiler chicken fed diets containing myrtle (*Myrtus communis*) essential oil supplementation. *J. Appl. Anim. Sci.* 2014, 4, 549–554.

© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Переведено специально для andifarm.ru, ссылка на источник русскоязычного текста обязательна.