

ФРУКТОЗОСОДЕРЖАЩИЕ УГЛЕВОДЫ РАСТЕНИЙ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ

© 2021 г. Е. С. Васфилова*

Ботанический сад Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург, Россия

**e-mail: euyas@mail.ru*

Поступила в редакцию 30.12.2020 г.

После доработки 08.02.2021 г.

Принята к публикации 10.05.2021 г.

Проанализированы особенности химического строения фруктозосодержащих углеводов растений (фруктанов) и их распространение в растительном мире. У этих соединений выявлены разнообразные типы биологической активности, что связано с их физико-химическими особенностями. Они влияют на различные физиологические и биохимические процессы в организме человека, приводя к улучшению здоровья и снижению риска многих заболеваний. Наиболее важной физиологической функцией фруктанов является их пребиотическая активность. Они способны улучшать состав микрофлоры толстой кишки и слизистой оболочки кишечника, увеличивая количество полезных для здоровья бактерий и уменьшая количество потенциально вредных микроорганизмов; усиливать физиологические функции микрофлоры; создавать условия для благополучия кишечника и улучшения здоровья организма. Благодаря модификации кишечной микробиоты, а также с помощью некоторых дополнительных механизмов, фруктаны могут оказывать благотворное влияние на иммунную функцию, снижать риск развития различных воспалительных процессов, уменьшать вероятность развития опухолей при воздействии канцерогенов. Эти соединения благотворно влияют на углеводный и липидный обмен, способствуя снижению уровня глюкозы в крови, уменьшая содержание в крови общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышая уровень липопротеинов высокой плотности. Они являются низкокалорийными пищевыми продуктами, и их использование в пище снижает опасность развития ожирения. Фруктаны способствуют повышению абсорбции кальция и увеличению плотности костной ткани, снижая риск развития остеопороза. Они защищают организм от окислительного стресса, кишечных инфекций и инвазий различных паразитов.

Ключевые слова: фруктаны, инулин, биологическая активность, использование в медицине

DOI: 10.31857/S0033994621030109

Фруктозосодержащие углеводы (фруктаны) — довольно распространенные метаболиты растений, играющие большую роль в их жизнедеятельности, а также представляющие интерес для использования в медицине и пищевой промышленности. Они издавна рассматривались как резервные углеводы, запасные питательные вещества для растений. Это легко мобилизуемый источник энергии, который используется в начальный период развития побегов и листьев или для восстановления нормального метаболизма после повреждения надземной части растения. В последние десятилетия выявлены другие важные функции фруктанов: это многофункциональные молекулы, обеспечивающие ответ на стресс, выполняющие роль сигнальных молекул при стрессовых воздействиях, действующие как стабилизаторы мембран; они имеют большое значение для адаптации растений к неблагоприят-

ным воздействиям среды, в первую очередь к водному дефициту (засухе), а также к низким температурам и засолению [1, 2 и др.].

Растительные полисахариды широко используются в медицине. Но, если раньше они применялись, главным образом, в качестве вспомогательных средств (формообразователей, загустителей, стабилизаторов, эмульгаторов, наполнителей и т.д.), то в настоящее время они рассматриваются как биологически активные вещества. Фруктаны содержатся примерно в 5% от общего количества официальных в России видов лекарственных растений [3¹]. У них выявлены разнообразные типы фармакологической активности, в связи с чем они находят широкое применение в медицине и

¹ Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. 2014. Полисахариды. Современное состояние изученности: экспериментально-научно-метрическое исследование. — Химия растительного сырья. 1: 5–26. <https://doi.org/10.14258/jcprpm.1401005>

используются для производства лекарственных и профилактических средств [42]. Показано, что они влияют на различные физиологические и биохимические процессы в организме человека, приводя к улучшению здоровья и снижению риска многих заболеваний [5].

Фруктаны широко используются и в пищевой промышленности — для модификации текстуры продуктов, как заменители жира, низкокалорийные подсластители и др. [6]. Безопасность этих соединений для использования оценивалась многими законодательными органами во всем мире. В большинстве стран эти соединения считаются ингредиентами, которые можно использовать без ограничений в пищевых рецептурах. Однако в больших дозах (20 г в день) они могут вызвать дискомфорт в кишечнике и способствовать развитию воспалительных процессов и синдрома раздраженного кишечника в связи с накоплением диоксида углерода, водорода, метана (в процессе ферментации кишечными бактериями) и усилением метеоризма [7, 8]. Может наблюдаться также нарушение нормального функционирования печени (холестаз, повреждение гепатоцитов) из-за избыточного накопления ацетата и бутирата. Соответствующие дозы фруктанов варьируются в широких пределах от человека к человеку, а также зависят от типа пищи [9].

Тем не менее, широкий спектр биологической активности фруктанов дает возможность использовать их для лечения и профилактики многих заболеваний и патологических состояний. Целью данной работы явился анализ разнообразных типов биологической активности фруктанов, особенностей и перспектив применения этих соединений в медицине.

Особенности строения и распространение фруктозосодержащих углеводов

Фруктозосодержащие углеводы представляют собой соединения, состоящие из молекул фруктозы, связанных в линейные или разветвленные цепи. Длина такой цепи (степень полимеризации) может колебаться в широких пределах, от 2 до 60 молекул фруктозы, иногда до 200 (у бактерий фруктаны могут состоять из значительного большего количества мономеров, до 20000 и более [10, 11]).

Фруктаны присутствуют примерно у 15% видов покрытосеменных растений мировой флоры [12]. Двудольные растения (из семейств Asteraceae,

Campanulaceae, Boraginaceae и некоторых других), а также некоторые однодольные (из семейств Amaryllidaceae, Asparagaceae) содержат фруктаны типа инулина (inulin-type fructans, ITF), у которых молекулы фруктозы расположены в линейной цепи и связаны между собой $\beta(2-1)$ -связями [1, 10, 13] (табл. 1). Длина такой цепи может быть различной. У олигофруктанов (фруктоолигосахаридов) степень полимеризации (DP) варьирует от 3 до 10, в среднем она равна 4 (некоторые исследователи используют термин фруктоолигосахариды (FOS) только для фруктанов с DP 3–5). У полифруктанов (длинноцепочечный или высокомолекулярный инулин, inulin HP) она колеблется от (10)11 до 60, в среднем равна 25 [11, 14]. Следует отметить, что некоторые авторы под термином “инулин” (inulin) понимают все линейные фруктаны с $\beta(2-1)$ -связями со степенью полимеризации от 2 до 60.

В тех случаях, когда молекулы фруктозы также расположены в линейной цепи, но связаны между собой $\beta(2-6)$ -связями, образуются фруктаны типа левана (levan-type, phlein). При одновременном наличии в молекуле связей $\beta(2-1)$ и $\beta(2-6)$ возникают разветвленные цепи (graminan-type) [1, 10, 13] (табл. 1).

Субстратом для синтеза фруктанов в подавляющем большинстве случаев является сахароза [2] — димер, состоящий из одной молекулы глюкозы и одной молекулы фруктозы. В этих случаях фруктаны всегда содержат молекулу глюкозы. У описанных выше типов фруктанов она является терминальной (концевой), поскольку в процессе синтеза новая молекула фруктозы присоединяется к фруктозному остатку сахарозы. Но у ряда фруктанов новая молекула фруктозы присоединяется к глюкозному остатку молекулы сахарозы, и глюкоза при этом оказывается в середине полимерной цепи [11]. В этом случае образуются линейные фруктаны типа нео-инулина (со связями $\beta(2-1)$), нео-левана (со связями $\beta(2-6)$), а также разветвленные фруктаны со связями обоих типов (агавины, характерные для видов рода *Agave* L.) (табл. 1).

В научной литературе для фруктанов с наличием глюкозы в образующейся полимерной цепи часто используется термин “глюкофруктаны”. Однако, известны фруктаны, не содержащие глюкозы (Fn-type), синтез которых происходит без участия сахарозы (табл. 1).

Разнообразное применение фруктанов связано с их физико-химическими особенностями [15]. В частности, молекулы инулина характеризуются большей эластичностью по сравнению с другими полисахаридами, поскольку состоят из мономеров фруктозы в фуранозной форме, более гибкой, чем пиранозное кольцо. При этом, как считают М.А. Mensink et al. [15], более высокая степень полимеризации определяет повышенное

² Криштанова Н.А., Сафонова, М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. 2005. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств. — Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 1: 212–221. <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2005/01/krishtanova.pdf>

Таблица 1. Разнообразие химического строения растительных фруктанов
Table 1. Variety in plant fructans chemical structure

Тип фруктанов Fructan types	Характер связи между мономерами фруктозы The type of bond between fructosyl units	Наличие остатка глюкозы Presence of the glucosyl residue	Положение остатка глюкозы Position of the glucosyl residue	Характер полимерной цепи Polymer chain character
Инулин Inulin-type	$\beta(2-1)$	+	Терминальное Terminal	Линейная Linear
Леван Levan-type, phlein	$\beta(2-6)$	+	»	»
Граминан Graminan-type	$\beta(2-1), \beta(2-6)$	+	»	Разветвленная Branched
Нео-инулин Neo-inulin	$\beta(2-1)$	+	Посреди цепи In the middle of the chain	Линейная Linear
Нео-леван Neo-levan	$\beta(2-6)$	+	»	»
Агавин Agavin	$\beta(2-1), \beta(2-6)$	+	»	Разветвленная Branched
ИнULO-n-ose (Fn-type)	$\beta(2-1)$	—	Отсутствует Is absent	Линейная Linear

значение полифруктанов (инулина) для медицины, по сравнению с олигофруктанами.

В ряде работ [2, 4, 5, 12, 16, 17 и др.] приводятся сведения о видах, богатых фруктанами (табл. 2). В настоящее время наиболее активно используются фруктаны инулинового типа, основными источниками которых являются корни цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) и топинамбура (иерусалимский артишок, подсолнечник клубненосный — *Helianthus tuberosus* L.) [5, 14]. Наряду с этим идет активное изучение новых перспективных видов растений, богатых этими биологически активными веществами, для использования в медицине, фармации, а также пищевой промышленности.

Фруктаны как пребиотики

Наиболее важной физиологической функцией фруктанов является их пребиотическая активность. В организме человека и животных они избирательно стимулируют рост полезных микроорганизмов в кишечнике, действуя как пребиотики [18, 19]. Кишечная микрофлора имеет большое значение для усвоения питательных веществ, детоксикации ряда метаболитов, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, белкового, липидного и углеводного обмена, синтеза витаминов, защиты от канцерогенов и т.д. [20³].

Фруктаны не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта,

т.к. пищеварительные ферменты не способны гидролизовать связи между мономерами фруктозы в молекулах фруктанов из-за их β -конфигурации; эти соединения устойчивы к гидролитической активности ферментов слюны и тонкого кишечника, которые специфичны в отношении α -гликозидных связей [5, 6, 14, 21]. Особенностью фруктанов, определяющей их пребиотический эффект как у взрослых, так и у детей, является то, что они избирательно ферментируются микрофлорой толстого кишечника человека, стимулируя рост популяций полезных для здоровья человека бифидобактерий (*Bifidobacterium*), а также лактобактерий (*Lactobacillus*) и способствуя созданию оптимальных условий для их роста и жизнедеятельности [18, 22–24]. Как показал ряд исследователей [25, 26 и др.], благотворное влияние олиго- и полифруктанов обуславливает способность бифидобактерий изменять среду толстой кишки путем ингибирования роста патогенной микрофлоры, успешной конкуренции за субстраты или места адгезии в эпителии кишечника и стимуляции иммунной системы. В частности, рост *Bifidobacterium infantis* подавляет развитие патогенных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* и др., что связано со снижением pH в просвете кишечника в результате ферментации инулина. При этом пребиотический эффект фруктанов проявляется как в отношении микрофлоры просвета кишечника, так и его слизистой оболочки [14].

В работах G.R. Gibson et al. [25], M.B. Roberfroid et al. [27] отмечалось, что бифидогенный эффект в равной степени характерен как для олигофруктанов, со степенью полимеризации от 2 до

³ Бельмер С.В., Гасилина Т.В. 2010. Пребиотики, инулин и детское питание. — Вопросы современной педиатрии. 9(3): 121–125. <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/902>

Таблица 2. Важнейшие источники фруктанов**Table 2.** Plant species accumulating fructans in significant quantities

Вид Species	Преобладающий тип фруктанов Predominant fructan types
Класс Двудольные Dicotyledones	
Семейство Asteraceae Family Asteraceae	
<i>Arctium lappa</i> – Лопух большой Greater burdock	Инулин Inulin
<i>Cichorium intybus</i> – Цикорий обыкновенный Chicory	»
<i>Cynara scolymus</i> – Артишок посевной Globe artichoke	»
<i>Dahlia pinnata</i> – Георгина перистая Garden dahlia	»
<i>Helianthus tuberosus</i> – Подсолнечник клубненосный Topinambour	»
<i>Taraxacum officinale</i> – Одуванчик лекарственный Dandelion	»
Семейство Boraginaceae Family Boraginaceae	
<i>Symphytum officinale</i> – Окопник лекарственный Comfrey	»
Семейство Campanulaceae Family Campanulaceae	
Виды родов Колокольчик, Колокольник <i>Campanula</i> spp., <i>Codonopsis</i> spp.	»
Класс Однодольные Monocotyledones Семейство Amaryllidaceae Family Amaryllidaceae	
Виды рода Лук (<i>Allium</i>) <i>Allium</i> spp.	Нео-инулин, нео-леван Neo-inulin, neo-levan
Семейство Asparagaceae Family Asparagaceae	
<i>Asparagus officinalis</i> – Спаржа лекарственная Garden asparagus	Инулин, нео-инулин Inulin, neo-inulin
Виды рода Агава (<i>Agave</i>) <i>Agave</i> spp.	Агавин, нео-инулин, нео-леван Agavin, neo-inulin, neo-levan

Таблица 2. Окончание

Вид Species	Преобладающий тип фруктанов Predominant fructan types
Семейство Asphodelaceae Family Asphodelaceae	
<i>Aloe vera</i> — Алоэ настоящее True aloe	Инулин, нео-инулин, нео-леван Inulin, neo-inulin neo-levan
Семейство Poaceae Family Poaceae	
<i>Avena sativa</i> — Овес посевной Oats	Нео-инулин, нео-леван Neo-inulin, neo-levan
Виды рода Райграс (<i>Lolium</i>) <i>Lolium</i> spp.	Нео-леван Neo-levan
<i>Triticum aestivum</i> — Пшеница мягкая Wheat	Граминан Graminan

6–7, так и для суммы фруктанов со степенью полимеризации от 2 до 60. Однако, по данным E. Asato et al. [28], высокомолекулярные фруктаны оказывали значительно более выраженное положительное влияние на кишечную микрофлору, увеличивая ее разнообразие и ацидификационную активность, чем олигофруктаны (со степенью полимеризации от 2 до 8). По мнению G. Kelly [6], степень полимеризации оказывает определенное влияние на метаболические процессы; ферментация олигофруктанов, по-видимому, происходит, главным образом, в проксимальной части толстой кишки, где они более метаболически активны [29, 30], тогда как длинноцепочечные фруктаны ферментируются и оказывают выраженное влияние на популяции бактерий в дистальной части толстой кишки. Ряд исследователей рекомендуют использовать комбинацию фруктанов с различной степенью полимеризации для достижения наибольшего пребиотического эффекта [19].

В результате деятельности бифидо- и лактобактерий фруктаны превращаются в короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) и молочную кислоту. Эти продукты представляют собой субстрат для полезной кишечной микрофлоры, а также ослабляют гнилостные процессы в кишечнике [31], способствуют синтезу фолиевой кислоты, витаминов группы В [21].

Эффективность фруктанов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Исследования на животных моделях и на людях показали, что пребиотическое действие фруктанов типа инулина снижает риск развития различных воспалительных процессов в желу-

дочно-кишечном тракте, гастроэнтеритов, а также кишечных инфекций; уменьшает частоту аллергических симптомов, таких как атопическая экзема [26, 32, 33].

Изменение состава кишечной микрофлоры под действием фруктанов, связанное с увеличением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), и соответствующим возрастанием их концентрации обуславливает противовоспалительное действие. Исследования на животных моделях показывают пользу $\beta(2-1)$ -фруктанов для лечения воспалительных процессов кишечника [32] и алкогольной болезни печени [34]. Воспаление, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, связано с секрецией эндотоксина; инулин может снизить эндотоксемию за счет увеличения доли *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и ингибирования ими секреции эндотоксина, что может препятствовать развитию воспалительного процесса [35]. При этом действие фруктанов с высокой степенью полимеризации является более выраженным, чем олигофруктанов.

Продукты жизнедеятельности бифидо- и лактобактерий оказывают также выраженное слабительное действие, увеличивая частоту и массу стула, регулируя его консистенцию, понижая pH [25, 26, 36].

Показано, что фруктаны типа инулина из корней *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. оказывали противоязвенное действие, ингибируя развитие вызванной этанолом острой язвы желудка у крыс, что, очевидно, было связано с усилением антиоксидантных и противовоспалительных эффектов [37].

Использование фруктанов типа инулина оказалось эффективным для лечения язвенного колита, причем в достаточно высоких дозах — 15 г ежедневно [38]. Улучшение состояния больных было связано с общим увеличением продукции короткоцепочечных жирных кислот и их производных, в частности бутирата, что отрицательно коррелировало с интенсивностью воспалительного процесса. Наблюдалось также увеличение численности *Bifidobacteriaceae* и *Lachnospiraceae*, но эти сдвиги не коррелировали с улучшением показателей заболевания. Вероятно, изменение метаболизма микробиоты кишечника под действием пребиотиков оказалось более существенным для лечения язвенного колита, чем изменение ее состава.

He et al. [39] изучали влияние фруктанов инулинового типа с различной степенью полимеризации на лечение экспериментально индуцированного острого панкреатита у мышей. Длинноцепочечные фруктаны уменьшали повреждения поджелудочной железы: понижались уровни амилазы и липазы в сыворотке, активность поджелудочной миелопероксидазы, восстанавливалась ассоциированная с острым панкреатитом дисфункция кишечного барьера.

Использование инулина способствует повышению устойчивости к бактериальным и вирусным инфекциям пищеварительной системы, а также к инвазиям различных паразитов [32, 40]. Так, олигофруктаны корней ячменя способны предотвратить кишечную инфекцию, вызванную *Salmonella typhimurium* у мышей [41]; этот эффект, очевидно, связан с усилением неспецифического иммунитета (улучшением иммунологического кишечного барьера).

Добавление фруктоолигосахаридов (FOS) к культурам *Pseudomonas aeruginosa* штамма PAO1 ингибировало их рост и образование биопленки, которая определяет устойчивость этого патогенного микроорганизма к антибиотикам; выработка основного фактора вирулентности экзотоксина А снижалась при обработке FOS, что позволяет предположить, что FOS может влиять на синтез и/или секрецию экзотоксинов [42].

Существуют убедительные доказательства того, что фруктаны инулинового типа могут снизить частоту и продолжительность некоторых инфекций у младенцев и детей; у взрослых они могут давать положительные результаты при назначении в качестве синбиотика больным в критическом состоянии или хирургическим пациентам [32].

Со степенью полимеризации фруктанов может быть связано наличие побочных эффектов: олигофруктаны с большей вероятностью, чем инулин, вызывают желудочно-кишечные побочные эффекты в аналогичных дозах, а инулин может вызывать немного больше побочных эффек-

тов, чем инулин НР, не содержащий олигофруктанов [6].

Иммуномодулирующее действие

Благодаря модификации кишечной микробиоты, а также с помощью некоторых дополнительных механизмов фруктаны инулинового типа могут оказывать благотворное влияние на иммунную функцию и предотвращать развитие ряда заболеваний, связанных с нарушением защитных функций желудочно-кишечного тракта [32, 43, 44].

Подтверждены иммунологические эффекты, связанные с приемом фруктанов типа инулина у экспериментальных животных и у людей. A. Mishra et al. [45] приводят данные о стимуляции неспецифического иммунитета у крыс, инфицированных *Candida albicans*, под влиянием фруктанов, выделенных из *Inula racemosa*, *Bombax ceiba* и *Allium sativum*.

Иммуномодулирующие свойства фруктанов могут быть связаны с несколькими факторами или сочетанием факторов и осуществляться как через косвенные, так и прямые механизмы. Косвенные механизмы включают стимуляцию роста и активности бифидобактерий и молочнокислых бактерий, но также могут быть вызваны продуктами их ферментации, то есть короткоцепочечными жирными кислотами (SCFA).

Е. Dobrange et al. [46] отмечают прямое иммуномодулирующее, а также противовирусное действие фруктанов. Оно связано со способностью фруктанов усиливать выработку оксида азота — NO (являющегося ингибитором репликации вирусов) и других иммуностимулирующих факторов, например, интерлейкина-1-β, интерлейкина-6, интерлейкина-10, γ-интерферона, фактора некроза опухоли-α. И олиго-, и полифруктаны обладают способностью усиливать экспрессию фукозилтрансферазы-2 (FUT2) — фермента, ответственного за фукозилирование эпителиальных клеток кишечника и, как предполагают, играющего основную роль в иммуномодуляции [47]; этот эффект не связан с изменениями состава микробиоты кишечника или с изменением продукции короткоцепочечных жирных кислот.

Прямой механизм иммуномодулирующей активности фруктанов может заключаться и во взаимодействии с иммунными клетками в просвете кишечника [48]. Инулин и олигофруктаны активируют иммунные клетки, повышая продукцию цитокинов (интерлейкина-10), иммуноглобулина А, а также активность естественных киллеров (NK-клеток) в селезенке [44, 49]. Показано, что регулярное употребление фруктанов влияет на активность Т-лимфоцитов, NK-клеток, фагоцитов, секрецию противовоспалительных цитокинов [14, 20³].

Противоопухолевая активность

Фруктаны типа инулина рассматриваются как отрицательные модуляторы процесса канцерогенеза. По данным В.Л. Pool-Zobel [50], эти соединения и соответствующие продукты их ферментации снижали риск развития рака толстой кишки, уменьшая частоту возникновения химически индуцированных предопухолевых поражений и опухолей в толстой кишке у крыс и мышей, что подтверждает их антиканцерогенные свойства. Этот исследователь предлагает следующие механизмы благотворного влияния фруктанов инулинового типа при колоректальном раке: 1) уменьшение воздействия генотоксических канцерогенов в кишечнике; 2) торможение роста; 3) модуляция экспрессии генов; 4) снижение активности метастазирования опухолевых клеток толстой кишки. Снижение частоты возникновения опухолей может быть связано также с усилением цитотоксичности NK-клеток в кишечной лимфоидной ткани (GALT) [51].

Фруктаны могут предотвращать и ингибировать рост опухолей толстого кишечника [5, 52, 53] путем изменения состава и активности кишечной микрофлоры (пребиотический эффект), особенно в связи с анаэробной ферментацией, осуществляемой кишечной микрофлорой, и продукцией бутирата [14, 25]. Бифидобактерии, рост которых стимулируется в присутствии фруктанов, могут связывать конечный канцероген и удалять его с фекалиями. Включение в рацион животных фруктанов и увеличение при их применении количества бактерий, продуцирующих молочную кислоту, снижает активность ферментов, участвующих в канцерогенезе (β -глюкуронидазы, азоредуктазы, нитроредуктазы) и уменьшает концентрацию аммиака в слепой кишке [7, 54]. Продукты ферментации фруктанов ингибируют рост опухолевых клеток, модулируют дифференцировку и снижают активность метастазирования. Кроме того, фруктаны типа инулина усиливают и стимулируют защитные функции желудочно-кишечного тракта и особенно иммунитет кишечника — два эффекта, которые улучшают устойчивость к развитию опухолей.

Исследования R. Mazraeh et al. [55] показали, что фруктаны оказывают антиканцерогенное действие, снижая в сыворотке крови концентрацию глюкозы, необходимой для роста раковых клеток; возможные положительные эффекты инулина и олигофруктанов включают улучшение консистенции стула после абдоминальной радиотерапии и повышенное содержание в стуле бутирата, который участвует в контроле пролиферации опухолевых клеток и апоптоза.

Более выраженные эффекты в отношении частоты возникновения опухолей были достигнуты благодаря использованию синбиотиков (смеси

пробиотиков и пребиотиков), а также длинноцепочечных фруктанов по сравнению с короткоцепочечными [14]. Это может быть связано с тем, что олигофруктаны ферментируются в проксимальном отделе толстой кишки и не достигают ее дистального отдела. Полифруктаны и их смесь с олигофруктанами уменьшают количество и массу поражений при прогрессировании рака, а также снижают вероятность развития этих поражений до злокачественных новообразований.

Таким образом, потребление фруктанов связано с потенциально полезными физиологическими изменениями в отношении риска развития опухолей и частоты предраковых поражений толстой кишки после воздействия канцерогенов.

Влияние на углеводный обмен

Сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Основной причиной его осложнений, поражающих различные органы — глаза, почки, нервы, сердце, кровеносные сосуды — является гипергликемия. Эффективный контроль уровня глюкозы в крови необходим для предотвращения и устранения диабетических осложнений и улучшения качества жизни больных диабетом. Многие используемые синтетические препараты имеют нежелательные побочные эффекты. Поэтому в настоящее время растет интерес к растительным источникам соответствующих лекарственных средств из-за их менее частых побочных эффектов.

В литературе приводятся данные о гипогликемических свойствах растительных фруктанов. Инулин способствует синтезу гликогена, улучшая утилизацию глюкозы. Показано, что использование порошка клубней топинамбура, содержащего фруктаны инулинового типа, снижает у крыс уровень глюкозы в крови при острой гипергликемии и экспериментальном аллоксановом диабете [56⁴, 57]. По данным В.С. Park, использование экстрагированного из топинамбура инулина в рационе крыс приводило также к снижению содержания в крови триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и атерогенного индекса; при этом содержание липопротеинов высокой плотности значительно увеличивалось [57].

Известно, что гормон поджелудочной железы глюкагон обладает гипергликемическими свойствами, действуя противоположно инсулину и повышая резистентность к нему. Инсулин является гипогликемическим гормоном; он усиливает поглощение глюкозы чувствительными к инсу-

⁴ Файзиева З.Т. 2009. Изучение влияния глюкоинувита на течение экспериментальной гипергликемии. — Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 85(2): 99–100. <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/68/2009-2>

лину клетками и превращает ее в гликоген (в печени и мышцах) и в жир (в жировой ткани). В нормальных гликемических состояниях гормоны инсулин и глюкагон взаимодействуют, поддерживая уровень глюкозы в крови в пределах нормы. При сахарном диабете наблюдается аномальное повышение уровня глюкагона в крови относительно уровня инсулина. При введении в рацион фруктанов инулинового типа происходит их ферментации под действием микрофлоры толстого кишечника и стимулируется образование глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [58], подавляющего образование глюкагона и стимулирующего секрецию инсулина, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. Применение фруктанов у крыс с экспериментальным диабетом увеличивало уровень GLP-1 и снижало уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, что приводило к уменьшению толерантности к инсулину, снижало уровень глюкозы в крови натощак и уровень липидов в крови [59]. Кроме того, нормализовался состав кишечной микробиоты: увеличилось количество полезных бактерий, включая бактерии, продуцирующие SCFA, и уменьшилось количество бактерий, продуцирующих липополисахариды в кишечнике. По данным N. Kok et al. [60], у крыс, в рацион которых включались олигофруктаны, наблюдалось повышение в сыворотке крови концентрации пептидов, регулирующих выделение инсулина после еды и оказывающих прямое инсулиноподобное действие.

Исследование M.W. Girgiss et al. [61] показало, что у страдающих ожирением женщин с диабетом второго типа (инсулиннезависимым) в результате приема инулина наблюдалось значительное снижение среднего уровня глюкагона и уровня триглицеридов в сыворотке и уменьшение резистентности к инсулину.

При использовании фруктанов типа инулина у большого количества пациентов с преддиабетом и сахарным диабетом второго типа [62, 63] наблюдалось значительное снижение содержания в крови глюкозы и инсулина натощак, а также гликозилированного гемоглобина (следует отметить, что высокий уровень последнего показателя является фактором риска осложнений диабета). При этом наиболее эффективным использованием фруктанов оказалось у женщин. По результатам исследования L. Wang et al. [63] рекомендовано применение глюкофруктанов в ежедневной дозе 10 г в течение 6 недель и более.

Для лечения сахарного диабета используются, в частности, ингибиторы α -гликозидаз (ключевых ферментов, обеспечивающих переваривание углеводов) — для ограничения всасывания углеводов в тонком кишечнике и, следовательно, снижения содержания глюкозы в крови после приема пищи. Однако для таких препаратов опи-

саны неблагоприятные побочные эффекты, что определяет поиск новых безопасных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения. При включении в рацион мышей фруктанов клубней топинамбура отмечалось ингибирование активности α -гликозидазы, приводившее к снижению уровня глюкозы и инсулина в крови и уменьшению всасывания углеводов в тонком кишечнике [64]; при этом содержание в крови липопротеинов высокой плотности повышалось, а триглицеридов, свободных жирных кислот и общего холестерина значительно снижалось.

Влияние на липидный метаболизм

В предыдущем разделе уже отмечалось, что фруктаны типа инулина не только благотворно влияют на углеводный обмен, но и оказывают положительное влияние на содержание липидов в крови у экспериментальных животных. Показано, что олиго- и полифруктаны регулируют метаболизм липидов, уменьшая содержание триглицеридов, общего холестерина, а также липопротеинов низкой и очень низкой плотности в сыворотке крови у грызунов, а содержание липопротеинов высокой плотности при этом повышается [57, 60, 64]. Этот эффект, очевидно, связан с уменьшением синтеза в печени триглицеридов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности в результате пониженной активности липогенных ферментов [65]. Влияние на липогенез в печени можно также объяснить избирательным воздействием на печень повышенного количества пропионовой кислоты, образующейся в толстой кишке при ферментации полисахаридов типа инулина; снижение уровня холестерина в плазме крови также может быть связано с ингибирующим влиянием пропионовой кислоты на его синтез [66].

По данным F. Liu et al. [62], у людей с инсулиннезависимым сахарным диабетом использование фруктанов инулинового типа снижало содержание липопротеинов низкой плотности и повышало содержание липопротеинов высокой плотности, уменьшая, таким образом, риск развития атеросклероза. Показана более высокая эффективность полифруктанов, по сравнению с олигофруктанами, в снижении содержания триглицеридов [14, 66], однако у животных различий в эффективности олиго- и полифруктанов не обнаружено [67]. Положительное влияние инулина, в отличие от олигофруктанов, на липидный обмен у пациентов с гиперлипидемией отмечает также G. Kelly [68].

Следует отметить, что снижение содержания триглицеридов в плазме крови наблюдалось у людей только в случаях повышенного липогенеза печени: диета с высоким содержанием углеводов,

ожирение, гипертриглицеридемия [66]. Так, по данным J. Luo et al. [69], ведение в питание фруктоолигосахаридов снижало содержание в сыворотке крови общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациентов с инсулиннезависимым диабетом (второго типа), однако у здоровых людей этот эффект не наблюдался.

Применение при избыточном весе

В связи с тем, что фруктаны не гидролизуются и не метаболизируются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, они являются низкокалорийными пищевыми продуктами (1–1.5 ккал/г). Во многих странах они используются в качестве заменителей жира (полифруктаны) и сахара (олигофруктаны) в различных продуктах питания [14, 67, 70⁵]. Их использование в пище приводит к снижению ее калорийности и уменьшает опасность развития ожирения в связи с активизацией процесса утилизации жиров, связанного с перевариванием глюкозы [40]. Кроме того, нейтральный вкус инулина не оставляет послевкуся [67]. Показано, что фруктаны играют роль в лечении ожирения, благодаря их способности стимулировать секрецию эндогенных желудочно-кишечных пептидов, участвующих в регуляции аппетита [65]. Выше уже упоминалось о стимулирующем влиянии фруктанов инулинового типа на образование глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который снижает субъективное чувство голода, способствуя уменьшению потребления пищи.

E. Franco-Robles et al. [71] отмечают роль фруктанов в лечении ожирения, обусловленную их антиокислительным потенциалом и снижением повреждений, связанных с избыточным потреблением жиров.

Таким образом, фруктаны могут использоваться в рационе лиц с избыточным весом. Многочисленные данные подтверждают положительное влияние определенных пищевых продуктов с пребиотическими свойствами на энергетический гомеостаз, регуляцию сытости и массу тела [5, 26]. Проведенные исследования свидетельствуют, что состав кишечной микробиоты (особенно количество бифидобактерий) может способствовать модуляции метаболических процессов, связанных с ожирением.

Влияние на минеральную абсорбцию

Ряд авторов отмечает, что фруктаны способствуют повышению абсорбции кальция (участвующего в построении и поддержании структуры зубов и костей) у людей и животных и увеличе-

нию плотности костной ткани, снижая риск развития остеопороза [5, 72, 73]. Фруктоолигосахариды увеличивали также поглощение магния и железа и концентрацию гемоглобина у крыс с железodefицитной анемией [74].

В литературе приводятся данные о стимуляции усвоения кальция и повышения в связи с этим минеральной плотности костной ткани у подростков при применении олигофруктанов [75] и смеси фруктанов инулинового типа с низкой и высокой степенью полимеризации [76]. При этом прием фруктанов оказался наиболее эффективным у подростков с низким исходным содержанием кальция.

Как известно, дефицит эстрогена в период менопаузы снижает всасывание кальция в кишечнике, способствуя отрицательному балансу кальция и потере костной массы. Показано положительное влияние смеси олиго- и полифруктанов на абсорбцию кальция и магния и маркеры костного обмена, усиление формирования кости у женщин в постменопаузе [77]. Выраженный эффект от применения фруктанов наблюдался у женщин с наиболее низкой минеральной плотностью кости поясничного отдела позвоночника, и именно у них отмечались изменения маркеров костного обмена. Наибольшее влияние инулина на абсорбцию кальция у подростков и у женщин в перименопаузе отмечает также G. Kelly [68].

Увеличение поглощения кальция может быть связано с повышением его доступности в результате переноса из тонкого кишечника в толстый и действием поли- и олигофруктанов, транспортирующих воду в толстый кишечник и повышающих его растворимость [5]. Одной из причин может быть снижение pH кишечника, поскольку ферментация инулина приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот и других органических кислот [73]. Понижение pH увеличивает биодоступность кальция, что приводит к улучшению его поглощения путем пассивной диффузии в тонком кишечнике и верхнем отделе толстого кишечника. V. Soham [73] отмечает, что при приеме фруктанов в комбинации с изофлавонами, они могут способствовать поддержанию и коррекции костной массы у людей, влияя на биодоступность фитоэстрогенов. Тем не менее, механизм влияния фруктанов на минеральную абсорбцию пока еще не вполне ясен.

Антиоксидантные свойства

Как уже было показано, с пребиотической активностью фруктанов связаны разнообразные полезные эффекты; к ним относится и снижение окислительного стресса. Ряд исследователей отмечает сильные антиоксидантные свойства фруктанов [24, 44, 46, 78]. В вакуолях клеток растений

⁵ Надежкина М.С., Сагина О.А. 2020. Инулин: свойства, применение. мировой рынок инулина. — Modern Science. 1–2: 76–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42315930>

эти соединения могут играть решающую роль в механизмах антиоксидантной защиты от стрессовых воздействий [79]. В организмах животных они также прямо и косвенно влияют на баланс активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) — супероксидный анион, гидроксильный радикал, перекись водорода — и противодействуют сильному окислительному повреждению ДНК и других макромолекулярных структур [2]. Известно, в частности, что окислительный стресс вызывает воспаление (врожденный иммунный ответ), связанное с серьезными аутоиммунными расстройствами. Фруктаны могут действовать как акцепторы активных форм кислорода, обеспечивая повышение антиоксидантной защиты частично за счет активации эндогенных систем детоксикации ROS. Отмечалось, что инулин может защищать слизистую оболочку толстой кишки, выступая в качестве барьера, препятствующего окислительному стрессу [48].

Возможно, эффективность фруктанов как антиоксидантов зависит от их количества и степени полимеризации; предположительно наиболее эффективную защиту ДНК обеспечивают фруктаны с высокой степенью полимеризации [46, 78].

Другие области применения фруктанов

Установлено, что фруктаны эффективно снижают уровень мочевины и мочевой кислоты в крови, поддерживая баланс азота. Экстракты корней цикория, богатые фруктанами, способны ингибировать фермент ксантиноксидазу, участвующий в синтезе мочевой кислоты, и, таким образом, могут использоваться при лечении подагры [5].

Инулин применяется в медицине как средство диагностики функции почек [80]; его вводят внутривенно, после чего он выводится почками. Поскольку инулин изначально не присутствует в организме и не метаболизируется в кровотоке, его количество, выделяемое с мочой, дает информацию о функции почек.

Инулин используется также в качестве переносчика лекарственных средств [17], в частности, плохо растворимых в воде препаратов со сниженной биодоступностью [81]. Гели и покрытия на основе инулина не гидролизуются в желудочно-кишечном тракте до тех пор, пока не достигнут толстого кишечника, где инулин ферментируется, что приводит к контролируемому высвобождению лекарственного средства именно в толстом кишечнике. Для этих целей используется химически модифицированный инулин, с целью снижения растворимости в воде соответствующих покрытий и обеспечения их стабильности в условиях желудка. Применяются, в частности, фрук-

таны, этерифицированные ацетильными и пальмитоильными группами, которые являются подходящими носителями лекарств для доставки их в толстую кишку, обеспечивая стабильность, биодоступность и длительное высвобождение препаратов [82].

Существуют данные о вспомогательной роли инулина в получении иммунного ответа при вакцинации; при этом используются кристаллические типы инулина, которые практически не растворимы при 37 °C. Показано на различных животных моделях, что инулин усиливает иммунные ответы для широкого спектра антигенов [81].

ВЫВОДЫ

Благодаря особенностям своей структуры и физико-химическим свойствам, фруктаны способны улучшать состав микрофлоры толстой кишки и слизистой оболочки кишечника, увеличивая количество полезных для здоровья бактерий и уменьшая количество потенциально вредных микроорганизмов; усиливать физиологические функции микрофлоры; создавать условия для благополучия кишечника и улучшения здоровья организма в целом. Таким образом проявляется пребиотическая активность фруктанов, которая прямо или косвенно является источником большинства их полезных эффектов.

Благодаря модификации кишечной микрофлоры, а также с помощью некоторых дополнительных механизмов фруктаны могут оказывать благотворное влияние на иммунную функцию, снижать риск развития различных воспалительных процессов. Использование фруктанов связано с полезными физиологическими изменениями в отношении риска развития опухолей и частоты предраковых поражений толстой кишки при воздействии канцерогенов. Эти соединения благотворно влияют на углеводный и липидный обмен, способствуя снижению уровня глюкозы в крови (в первую очередь, у людей с преддиабетом и сахарным диабетом второго типа), уменьшая содержание в крови триглицеридов, общего холестерина, а также липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышая уровень липопротеинов высокой плотности. Они являются низкокалорийными пищевыми продуктами, и их использование в пище снижает опасность развития ожирения. Фруктаны способствуют повышению абсорбции кальция и увеличению плотности костной ткани (у подростков и женщин в менопаузе), снижая риск развития остеопороза. Они защищают организм от окислительного стресса, кишечных инфекций и инвазий различных паразитов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания АААА-А18-118051600054-7 “Исследование фенотипического и генетического разнообразия флоры и растительности России” Ботанического сада Уральского отделения РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

См. REFERENCES

Fructose-Containing Carbohydrates from Plants: Biological Activity and Therapeutic Applications

E. S. Vasfilova*

*Botanical Garden of the Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia***e-mail: euvas@mail.ru*

Abstract—The features of the chemical structure of fructose-containing carbohydrates (fructans) and their distribution in the plant kingdom are analyzed. In plant organism they are a source of reserve nutrients. In recent decades, other important functions of fructans have been identified: they contribute to the adaptation of plants to adverse environmental conditions, function as signaling molecules in stress responses and act as membrane stabilizers. Fructans are important for medicine, as they affect various physiological and biochemical processes in human body, leading to improved health and decrease in the risk of many diseases. The use of these compounds is attributed to their physicochemical characteristics. Inulin molecules, consisting of fructose monomers in a furanose form, which is more flexible than pyranose ring, are characterized by greater elasticity as compared with other polysaccharides. The most important physiological effect of fructans — their prebiotic activity, is responsible for most of their beneficial action. Fructans improve microflora of the colon and intestinal mucosa, increasing the number of beneficial bacteria and reducing the number of potentially harmful microorganisms. They enhance the physiological functions of microflora, improving intestine and overall body health. By stimulating the growth and activity of the intestinal microbiota, as well as through additional mechanisms (activation of immune cells), fructans have a beneficial effect on the immune function. Their use reduces the risk of developing various inflammatory processes, prevents and inhibits the growth of tumors, and reduces the incidence of precancerous colon lesions when exposed to carcinogens. Fructans help to increase resistance to bacterial and viral infections of the digestive system, as well as to intestinal parasites invasions. These compounds have a beneficial effect on carbohydrate and lipid metabolism, helping to lower blood glucose level (primarily in people with prediabetes and type 2 diabetes mellitus). They regulate lipid metabolism by decreasing level of blood triglycerides, total cholesterol, low and very low density lipoproteins and increasing high density lipoproteins, which reduce the risk of atherosclerosis. Fructans are low-calorie foods, and their consumption reduces the risk of obesity. They promote increased calcium absorption and increase in bone density (in adolescents and menopausal women), reducing the risk of osteoporosis. They protect the organism from oxidative stress by acting as reactive oxygen species (ROS) scavengers, providing increased antioxidant defense in part by activating endogenous ROS detoxification systems.

Key words: fructans, inulin, biological activity, use in medicine

ACKNOWLEDGEMENTS

The present study was carried out within the framework of the institutional research project АААА-А18-118051600054-7 “Investigation of the phenotypic and genetic diversity of flora and vegetation in Russia” of the Institute Botanic Garden of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

REFERENCES

1. *Vijn I., Smeekens S.* 1999. Fructan: More Than a Reserve Carbohydrate? — *Plant Physiology*. 120(2): 351–360. <https://doi.org/10.1104/pp.120.2.351>
2. *Van den Ende W.* 2013. Multifunctional fructans and raffinose family oligosaccharides. — *Front. Plant Sci.* 4. Art. n. 247. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00247>
3. *Olennikov D.N., Kashchenko N.I.* 2014. Polysaccharides. Current state of knowledge: an experimental and scientometric investigation. — *Khimija rastitel'nogo syr'ja*. 1: 5–26. (In Russian). <https://doi.org/10.14258/jcprm.1401005>

4. *Krishtanova N.A., Safonova M.Yu., Bolotova V.C., Pavlova E.D., Sakanyan E.I.* 2005. Prospects of the use of vegetable polysaccharides as medical and medical and preventive drugs. — Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 1: 212–221. (In Russian) <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2005/01/krishtanova.pdf>
5. *Kaur N., Gupta A.K.* 2002. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. — J. Biosci. 27(7): 703–714. <https://doi.org/10.1007/BF02708379>
6. *Kelly G.* 2008. Inulin-Type Prebiotics — A Review: Part 1. — Altern. Med. Rev. 13(4): 315–329. <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v13-4-315.pdf>
7. *Man S., Liu T., Yao Y., Lu Y., Ma L., Lu F.* 2021. Friend or foe? The roles of inulin-type fructans. — Carbohydr. Polym. 252. Article ID 117155. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117155>
8. *Pejcz E., Spychar R., Gil Z.* 2020. Technological methods for reducing the content of fructan in rye bread. — Eur. Food Res. Technol. 246: 1839–1846. <https://doi.org/10.1007/s00217-020-03537-5>
9. *Ripoll C., Flourié B., Megnien S., Hermand O., Janssens M.* 2010. Gastrointestinal tolerance to an inulin-rich soluble roasted chicory extract after consumption in healthy subjects. — Nutrition. 26: 799–803. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.013>
10. *Versluys M., Kirte O., Öner E.T., Van den Ende W.* 2018. The fructan syndrome: Evolutionary aspects and common themes among plants and microbes. — Plant Cell Environ. 41: 16–38. <https://doi.org/10.1111/pce.13070>
11. *Salinas C., Handford M., Pauly M., Dupree P., Cardemil L.* 2016. Structural modifications of fructans in *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) grown under water stress. — PLoS One. 11(7): 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159819>
12. *Hendry G.A.F.* 1993. Evolutionary origins and natural functions of fructans — a climatological, biogeographic and mechanistic appraisal. — New Phytol. 123(1): 3–14. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.1993.tb04525.x>
13. *Livingston D.P. III, Hinch D.K., Heyer A.G.* 2009. Fructan and its relationship to abiotic stress tolerance in plants. — Cell Mol Life Sci. 66: 2007–2023. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0002-x>
14. *Roberfroid M.B.* 2007. Inulin — type fructans: functional food ingredients. — J. Nutr. 137(11): 2493–2502. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2493S>
15. *Mensink M.A., Frijlink H.W., van der Voort Maarschalk K., Hinrichs W.L.J.* 2015. Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. — Carbohydr. Polym. 130: 405–419. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.05.026>
16. *Hendry G.A.F.* 1987. The ecological significance of fructan in a contemporary flora. — New Phytol. 106(s1): 201–216. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.1987.tb04690.x>
17. *Pérez-López A.V., Simpson J.* 2020. The Sweet Taste of Adapting to the Desert: Fructan Metabolism in *Agave* Species. — Front. Plant Sci. 11. Art. n. 324. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00324>
18. *Gibson G.R., Probert H.M., Van Loo J., Rastall R.A., Roberfroid M.B.* 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. — Nutrition 17: 259–275. <https://doi.org/10.1079/nrr200479>
19. *De Vrese M., Schrezenmeier J.* 2008. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. — Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 111: 1–66.
20. *Bel'mer S.V., Gasilina T.V.* 2010. Prebiotics, inulin and baby foods. — Current pediatrics. 9(3): 121–125. (In Russian) <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/902>
21. *Niness K.R.* 1999. Inulin and oligofructose: What are they? — J. Nutr. 129: 1402S–1406S. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1402S>
22. *Harmsen H.J.M., Raangs G.C., Franks A.H., Wildeboer-Veloo C.M., Welling G.W.* 2002. The effect of the prebiotic inulin and the probiotic *Bifidobacterium longum* on the fecal microflora of healthy volunteers measured by FISH and DGGE. — Microb. Ecol. Health Dis. 14(4): 211–219. <https://doi.org/10.1080/08910600310002091>
23. *Fu Y.P., Li L.X., Zhang B.Z., Paulsen B.S., Yin Z.Q., Huang C., Feng B., Chen X.F., Jia R.R., Song X., Ni X.Q., Jing B., Wu F.M., Zou Y.F.* 2018. Characterization and prebiotic activity *in vitro* of inulin-type fructan from *Codonopsis pilosula* roots. — Carbohydr. Polym. 193: 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.03.065>
24. *Bala E., Singha S., Patra S.* 2019. Polysaccharides from leafy vegetables: chemical, nutritional and medicinal properties. — In: Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications. Academic Press. P. 567–588. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817055-7.00025-X>

25. Gibson G.R., Beatty E.R., Wang X., Cummings J.H. 1995. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. — *Gastroenterology*. 108: 975–982. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90192-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90192-2)
26. Roberfroid M.B., Gibson G.R., Hoyle L., McCartney A.L., Rastall R.A., Rowland I.R., Wolvers D., Watzl B., Szajewska H., Stahl B., Guarner F., Respondek F., Whelan K., Coxam V., Davicco M.J., L  otoing L., Wittrant Y., Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M., Meheust A. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. — *Br. J. Nutr.* 2010. 104(S2): S1–S63. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003363>
27. Roberfroid M.B., Van Loo J., Gibson G.R. 1998. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. — *J. Nutr.* 128(1): 11–19. <https://doi.org/10.1093/jn/128.1.11>
28. Asto E., Mendez I., Rodrigues-Prado M., Cu  e J., Espadaler J., Farran-Codina A. 2019. Effect of the Degree of Polymerization of Fructans on *Ex Vivo* Fermented Human Gut Microbiome. — *Nutrients*. 11(6). Art. n. 1293. <https://doi.org/10.3390/nu11061293>
29. Rumessen J.J., Bod   S., Hamberg O., Gudmand-H  yer E. 1990. Fructans of Jerusalem artichokes: intestinal transport, absorption, fermentation, and influence on blood glucose, insulin, and C-peptide responses in healthy subjects. — *Am. J. Clin. Nutr.* 52(4): 675–681. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.4.675>
30. Van de Wiele T., Boon N., Possemiers S., Jacobs H., Verstraete W. 2007. Inulin-type fructans of longer degree of polymerization exert more pronounced *in vitro* prebiotic effects. — *J. Appl. Microbiol.* 102(2): 452–460. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.03084.x>
31. Tecucianu A.-C., Oancea S. 2019. Ultrasound-assisted and enzyme-assisted extraction of fructans and phenolics from parsnip (*Pastinaca sativa* L.). — *Current Trends in Natural Sciences*. 8(15): 29–34.
32. Lomax A.R., Calder P.C. 2009. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. — *Brit. J. Nutr.* 101(5): 633–658. <https://doi.org/10.1017/S0007114508055608>
33. B  rboi O.-B., Ciortescu I., Chiril   I., Anton C., Drug V. 2020. Effect of inulin in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (Review). — *Exp. Ther. Med.* Art. n. 185. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9315>
34. Wang Z., Zhang X., Zhu L., Yang X., He F., Wang T., Bao T., Lu H., Wang H., Yang S. 2020. Inulin alleviates inflammation of alcoholic liver disease via SCFAs-inducing suppression of M1 and facilitation of M2 macrophages in mice. — *Int. Immunopharmacol.* 78. Article ID 106062. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106062>
35. Li L., Wang Y., Zhu L., Liu Z., Ye C., Qin S.. 2020. Inulin with different degrees of polymerization protects against diet-induced endotoxemia and inflammation in association with gut microbiota regulation in mice. — *Sci. Rep.* 10. Art. n. 978. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58048-w>
36. Cummings J.H., Macfarlane G.T., Englyst H.N. 2001. Prebiotic digestion and fermentation. — *Am. J. Clin. Nutr.* 73(2): 415s–420s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.415s>
37. Li J., Wang T., Zhu Z., Yang F., Cao L., Gao J. 2017. Structure Features and Anti-Gastric Ulcer Effects of Inulin-Type Fructan CP-A from the Roots of *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. — *Molecules*. 22(12): 2258–2268. <https://doi.org/10.3390/molecules22122258>
38. Valcheva R., Koleva P., Mart  nez I., Walter J., G  nzle M.G., Dieleman L.A. 2019. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. — *Gut Microbes*. 10(3): 334–357. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1526583>
39. He Y., Wu C., Li J., Li H., Sun Z., Zhang H., de Vos P., Pan L.L., Sun J. 2017. Inulin-Type Fructans Modulates Pancreatic–Gut Innate Immune Responses and Gut Barrier Integrity during Experimental Acute Pancreatitis in a Chain Length-Dependent Manner. — *Front. Immunol.* 8. Art. n. 1209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01209>
40. Barkhatova T.V., Nazarenko M.N., Kozhukhova M.A., Khripko I.A. 2015. Obtaining and identification of inulin from jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*) tubers. — *Foods and Raw Materials*. 3(2): 13–22. <https://doi.org/10.12737/13115>
41. Velez E., Castillo N., Meson O., Grau A., Bibas Bonet M.E., Perdig  n G. 2013. Study of the effect exerted by fructo-oligosaccharides from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) root flour in an intestinal infection model with *Salmonella Typhimurium*. — *Br. J. Nutr.* 109: 1971–1979. <https://doi.org/10.1017/S0007114512004230>
42. Ortega-Gonz  lez M., S  nchez de Medina F., Molina-Santiago C., L  pez-Posadas R., Pacheco D., Krell T., Mart  nez-Augustin O., Abdelali D. 2014. Fructooligosaccharides Reduce *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 Pathogenicity through Dis-

- tinct Mechanisms. — PLoS One. 9(1). Article ID e85772.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085772>
43. Wilson B., Whelan K. 2017. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. — J. Gastroenterol. Hepatol. 32(S1): 64–68.
<https://doi.org/10.1111/jgh.13700>
 44. Vogt L., Meyer D., Pullens G., Faas M., Smelt M., Venema K., Ramasamy U., Schols H.A., De Vos P. 2015. Immunological properties of inulin-type fructans. — Crit. Rev. Food Sci. 55(3): 414–436.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2012.656772>
 45. Mishra A., Thakur M., Alok S. 2016. Evaluation of immunomodulatory activity of polysacchride fraction of *Inula racemosa*, *Bombax ceiba* and *Allium sativum*. — Int. J. Pharm. Sci. Res. 7(9): 3749–3755.
[https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(9\).3749-55](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(9).3749-55)
 46. Dobrange E., Peshev. D., Loedolff B., Van den Ende W. 2019. Fructans as Immunomodulatory and Antiviral Agents: The Case of Echinacea. — Biomolecules. 9: 615–626.
<https://doi.org/10.3390/biom9100615>
 47. Franssen F., Sahasrabudhe N.M., Elderman M., Bosveld M., El Aidy S., Hugenholtz F., Borghuis T., Kousemaker B., Winkel S., van der Gaast-de Jongh C., de Jonge M.I., Boekschoten M.V., Smidt H., Schols H.A., de Vos P. 2017. β 2 $\rightarrow$ 1-fructans modulate the immune system *in vivo* in a microbiota-dependent and -independent fashion. — Front. Immunol. 8. Art. n. 154.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00154>
 48. Franco-Robles E., López M.G. 2015. Implication of Fructans in Health: Immunomodulatory and Antioxidant Mechanisms. — Sci. World J. Article ID 289267.
<https://doi.org/10.1155/2015/289267>
 49. Roller M., Rechkemmer G., Watzl B. 2004. Prebiotic Inulin Enriched with Oligofructose in Combination with the Probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* Modulates Intestinal Immune Functions in Rats. — J. Nutr. 134(1): 153–156.
<https://doi.org/10.1093/jn/134.1.153>
 50. Pool-Zobel B.L. 2005. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. — Brit. J. Nutr. 93(S1): S73–S90.
<https://doi.org/10.1079/bjn20041349>
 51. Watzl B., Girrbach S., Roller M. 2005. Inulin, oligofructose and immunomodulation. — Brit. J. Nutr. 93(S1): S49–S55.
<https://doi.org/10.1079/BJN20041357>
 52. Reddy D.S., Hamid R., Rao C.V. 1997. Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition — Carcinogenesis. 18(7): 1371–1374.
<https://doi.org/10.1093/carcin/18.7.1371>
 53. Ivanova V., Gavrilov S., Pashkoulova V. 2018. Purification of an exo-inulinase from *Bacillus* sp. SG7. — Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences (JMBFS). 8(1): 685–691.
<https://doi.org/10.15414/jmbfs.2018.8.1.685-691>
 54. Rowland I.R., Rumney C.J., Coutts J.T., Lievense L.C. 1998. Effect of *Bifidobacterium longum* and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. — Carcinogenesis. 19(2): 281–285.
<https://doi.org/10.1093/carcin/19.2.281>
 55. Mazraeh R., Azizi-Soleiman F., Jazayeri S.M.H.M., Noor S.M.A. 2019. Effect of inulin-type fructans in patients undergoing cancer treatments: A systematic review. — Pak. J. Med. Sci. 35(2): 575–580.
<https://doi.org/10.12669/pjms.35.2.701>
 56. Fajzieva Z.T. 2009. Study of glucoinvit influence on the course of experimental hyperglycemia. — Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 85(2): 99–100. (In Russian) <http://smj.ismu.baikal.ru/index.php/osn/issue/view/68/2009-2>
 57. Park B.S. 2011. Effect of oral administration of Jerusalem artichoke inulin on reducing blood lipid and glucose in STZ-induced diabetic rats. — J. Anim. Vet. Adv. 10(19): 2501–2507.
<https://doi.org/10.3923/javaa.2011.2501.2507>
 58. Cani P.D., Lecourt E., Dewlf E.M., Sohet F.M., Pachikian B.D., Naslain D., De Backer F., Neyrinck A., Delzenne N. 2009. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. — Am. J. Clin. Nutr. 90: 1236–1243.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28095>
 59. Zhang Q., Yu H., Xiao X., Hu L., Xin F., Yu X. 2018. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats. — PeerJ. 6. Article ID e4446
<https://doi.org/10.7717/peerj.4446>

60. Kok N., Roberfroid M., Robert T., Delzenne N. 1996. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rats. — *J. Nutr.* 76.(6): 881–890.
<https://doi.org/10.1079/BJN19960094>
61. Girgiss M.W., Nicola W.G., El-Arab A.M., E, Habib D.F., Ahmed N.M., Youness E.R. 2019. Inulin Might Exceed Incretin Based Drugs in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. — *Biomed. Pharmacol. J.* 12(3): 1033–1038.
<https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1732>
62. Liu F., Prabhakar M., Ju J., Long H., Zhou H.-W. 2017. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. — *Eur. J. Clin. Nutr.* 71(1): 9–20.
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.156>
63. Wang L., Yang H., Huang H., Zhang C., Zuo, Xu P., Niu Y.M., Wu S.-S. 2019. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: results from a GRADE-assessed systematic review and dose–response meta-analysis of 33 randomized controlled trials. — *J. Transl. Med.* 17. Art. n. 410.
<https://doi.org/10.1186/s12967-019-02159-0>
64. Wang Z., Hwang S.H., Lee S.Y., Lim S.S. 2016. Fermentation of purple Jerusalem artichoke extract to improve the α -glucosidase inhibitory effect *in vitro* and ameliorate blood glucose in db/db mice. — *Nutr Res. Pract.* 10(3): 282–287.
<https://doi.org/10.4162/nrp.2016.10.3.282>
65. Delzenne N.M., Cani P.D., Daubioul C., Neyrinck A.M. 2005. Impact of inulin and oligofructose on gastro-intestinal peptides. — *Brit. J. Nutr.* 93(S1): S157–S161.
<https://doi.org/10.1079/BJN20041342>
66. Beylot M. 2005. Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models. — *Brit. J. Nutr.* 93(S1): S163–S168.
<https://doi.org/10.1079/bjn20041339>
67. Shoaib M., Shehzad A., Omar M., Rakha A., Raza H., Sharif H.R., Shakeel A., Ansari A., Niazi S. 2016. Inulin: Properties, health benefits and food applications. — *Carbohydr. Polym.* 147: 444–454.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.04.020>
68. Kelly G. 2009. Inulin-Type Prebiotics: A Review (Part 2). — *Altern. Med. Rev.* 14(1): 36–55.
<https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v14-1-36.pdf>
69. Luo J., Rizkalla S.W., Alamovitch C., Boussairi A., Blayo A., Barry J.L., Laffitte A., Guyon F., Bornet F.R., Slama G. 1996. Chronic consumption of short chain fructooligosaccharides by healthy subjects decreased basal hepatic glucose production but had no effect on insulin-stimulated glucose metabolism. — *Am. J. Clin. Nutr.* 63(6): 939–945.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/63.6.976>
70. Nadezhkina M.S., Sagina O.A. 2020. [Inulin: properties, application, world inulin market]. — *Modern Science.* 1-2: 76–80. (In Russian) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42315930>
71. Franco-Robles E., Ramírez-Emiliano J., López M.G. 2019. Agave fructans and oligofructose decrease oxidative stress in brain regions involved in learning and memory of overweight mice. — *Nat. Prod. Res.* 33(10): 1527–1530.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1423297>
72. Coudray C., Bellanger J., Castiglia-Delavaud C., Rémésy C., Vermorel M., Rayssiguier Y. 1997. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. — *Eur. J. Clin. Nutr.* 51(6): 375–380.
<https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600417>
73. Coxam V. 2005. Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis. — *Brit. J. Nutr.* 93(S1): S111–S123.
<https://doi.org/10.1079/bjn20041341>
74. Ohta A., Ohtsuki M., Baba S., Takizawa T., Adachi T., Kimura S. 1995. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of iron, calcium and magnesium in iron-deficient anemia rats. — *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 41(3): 281–291.
<https://doi.org/10.3177/jnsv.41.281>
75. Van den Heuvel E.G.H.M., Muys T., Van Dokkum W., Schaafsma G. 1999. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. — *Am. J. Clin. Nutr.* 69(3): 544–548.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.544>
76. Abrams S.A., Griffin I.J., Hawthorne K.M., Liang L., Gunn S.K., Darlington G., Ellis K.J. 2005. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. — *Am. J. Clin. Nutr.* 82(2): 471–476.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/82.2.471>
77. Holloway L., Moynihan S., Abrams S.A., Kent K., Hsu A.R., Friedlander A.L. 2007. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. — *Brit. J. Nutr.* 97(2): 365–372.
<https://doi.org/10.1017/S000711450733674X>

78. *Dobrange E., Xonti A., Peshev. D., Van den Ende W., Loedolff B.* 2019. Fructans and their potential role as paradoxical antioxidants in *Echinacea* products. — F1000research. 8:1650 (poster).
<https://doi.org/10.7490/f1000research.1117505.1>
79. *Stoyanova S., Geuns J., Hideg E., Van den Ende W.* 2011. The food additives inulin and stevioside counteract oxidative stress. — Int. J. Food Sci. Nutr. 62(3): 207–214.
<https://doi.org/10.3109/09637486.2010.523416>
80. *Inulin* clearance. Encyclopaedia Britannica. <http://www.britannica.com/science/inulin-clearance>
81. *Mensink M.A., Frijlink H.W., van der Voort Maarschalk K., Hinrichs W.L.J.* 2015. Inulin, a flexible oligosaccharide. II: Review of its pharmaceutical applications. — Carbohydr. Polym. 134: 418–428.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.022>
82. *Miramontes-Corona C., Escalante A., Delgado E., Corona-González R.I., Vázquez-Torres H., Toriz G.* 2020. Hydrophobic agave fructans for sustained drug delivery to the human colon. — React. Funct. Polym. 146. Article ID 104396.
<https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104396>