Morwa biała (*Morus alba*) jako naturalne źródło związków o działaniu przeciwcukrzycowym

Agata Walkowiak, Marcin Kozłowicz, Agnieszka Pozorska, Joanna Zielinska, Bogumiła Kupcewicz

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz

Adres do korespondencji: Bogumiła Kupcewicz, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Collegium Medicum UMK, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: kupcewicz@cm.umk.pl

White Mulberry (*Morus alba*) as a natural source of antidiabetic compounds

Type 2 diabetes is becoming an increasingly common disease not only in the world but also in Poland. White mulberry is a promising plant material that can support pharmacological treatment of diabetes, unfortunately the lack of knowledge about the exact chemical composition and mechanism of action is a serious impediment and prevents its use in the form of medicine. The purpose of this study was to summarize the current knowledge about the role of three groups of white mulberry active substances (alkaloids, compounds with antioxidant properties and polysaccharides) in the treatment of type 2 diabetes. The compounds contained in the raw material have many mechanisms of antidiabetic action. 1-deoxynojirimycin – the alkaloid present in white mulberry leaf and fruit extracts has an α -glucosidase inhibitory effect, polysaccharides extracted from white mulberry leaves can effectively reduce hyperglycemia by inhibiting β cell apoptosis, and the antioxidant oxyresveratrol increases transcription of the glucose transporter (GLUT2).

Keywords: White mulberry, 1-deoxynojirimycin, polysaccharides, anti-diabetic effect.

© Farm Pol, 2019, 75 (8): 426–430

Wprowadzenie

W ostatnich latach można zaobserwować znaczący wzrost zainteresowania zdrowym stylem życia. Konsumenci coraz większą wagę przywiązują do żywności pochodzenia naturalnego, bogatej w wartości odżywcze i potencjalnie mającej ochronić ich przed chorobami cywilizacyjnymi. Jedną z poważniejszych chorób cywilizacyjnych jest cukrzyca, choroba metaboliczna charakteryzująca się hiperglikemią w wyniku upośledzenia wydzielania i/lub działania insuliny.

Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produkty ziołowe mogą wspomagać

konwencjonalną farmakoterapię. Niestety w przypadku wielu surowców roślinnych brak wiedzy na temat dokładnego składu chemicznego i mechanizmu działania stanowi poważne utrudnienie i ogranicza ich zastosowanie. Wśród nich znajduje się gatunek Morwy białej (*Morus alba* L.) o potencjalnym działaniu przeciwcukrzycowym.

Morwa biała należy do rodziny morwowatych (*Moraceae*) i pochodzi z Azji Środkowej, ale obecnie jest uprawiana także w Europie. Jest szybko rosnącą rośliną liściastą występującą w szerokim zakresie warunków klimatycznych (od umiarkowanego do subtropikalnego), topografii i gleby. Na całym świecie roślina ta jest wykorzystywana do karmienia jedwabników (*Bombyx mori* L.), ale już od czasów starożytnych stosowana jest także jako surowiec leczniczy. Współcześnie, w medycynie chińskiej, suchy owoc morwy białej jest stosowany do leczenia zawrotów głowy, szumu w uszach, bezsenności, przedwczesnego siwienia, cukrzycy oraz jako preparat wspomagający funkcjonowanie wątroby i nerek [1]. Na polskim rynku farmaceutycznym roślina ta wykorzystywana jest jako składnik wspomagający normalizację glikemii i występuje w postaci jedno- i wieloskładnikowych suplementów diety, herbat oraz sypekli ziół.

Chociaż na rynku przeważają preparaty zawierające ekstrakt lub susz z liści morwy białej, nie tylko ta część rośliny, ale również kwiaty, lodygi i korzenie są bogate w substancje chemiczne o potencjale farmakoterapeutycznym. Morwa biała jest źródłem wielu związków funkcjonalnych, w tym: alkaloidów, fenoli, antocyjanów, flawonoidów i polisacharydów [2].

Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej roli trzech grup substancji aktywnych morwy białej

(alkaloidów, związków o właściwościach przeciwutleniających oraz polisacharydów) w możliwości leczenia cukrzycy typu II.

Farmakoterapia cukrzycy typu 2

W leczeniu cukrzycy typu 2 celem jest obniżenie hiperglikemii z uwzględnieniem mechanizmów patogenetycznych tej choroby, tj. oporności tkanek na insulinę oraz upośledzenia jej wydzielania przez komórki trzustki. Zgodnie z zaleceniem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r., lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy jest metformina wykazująca wielokierunkowe działanie: (i) hamowanie glukoneogeny i glikogenolizy w wątrobie; (ii) zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę oraz (iii) opóźnienie absorpcji glukozy w jelicie. Innymi stosowanymi lekami w terapii cukrzycy typu 2 są: inhibitory SGLT2 (inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy), agoniści receptora GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1), PSM (pochodne sulfonilomocznika), leki inkretynowe, pioglitazon, akarboza i ostatecznie insulina [3]. Schemat farmakoterapii cukrzycy typu 2 rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne przedstawiono na **rycynie 1**.

Podwyższona glikemia poposilkowa jest jednym z najwcześniejszych zaburzeń homeostazy glukozy i wskazuje na rozwój cukrzycy typu 2, a w konsekwencji ryzyko powikłań mikronaczyniowych i chorób układu krążenia. Terapie skupiające się na osiągnięciu prawidłowej glikemii poposilkowej są więc ważnym etapem leczenia i opóźniają rozwój powikłań cukrzycowych. Dlatego też, wiele uwagi poświęca się grupie hydrolaz żołądkowo-jelitowych, zwłaszcza α -glukozydazie, która odpowiada

za rozkład dostarczanych z pokarmem polisacharydów do cukrów prostych. Okazuje się, że, zwłaszcza u pacjentów otyłych, leki hamujące α -glukozydazę, np. akarboza (zarejestrowana w Polsce) działają w przewodzie pokarmowym i hamując enzym, ograniczają tym samym trawienie dostarczanych z pokarmem cukrów złożonych i powstawanie z nich glukozy. Zapobiegają zatem głównie hiperglikemii poposilkowej.

Morus alba – charakterystyka składników o działaniu przeciwcukrzycowym

W 2013 roku opublikowano pracę, w której porównano pięć bioaktywnych składników liści morwy białej: 1-deoksynojirimycynę (DNJ), cyjanidyno-3-glukozyd, cyjanidyno-3-rutynozyd, resweratrol i oksyresweratrol pod względem działania hamującego α -glukozydazę. Badania wskazują, że związki te mogą wiązać się z enzymem i hamować jego działanie w sposób kompetycyjny lub niekompetycyjny [4]. Wykazano, że wiele substancji aktywnych morwy białej może wykazywać właściwości przeciwcukrzycowe o różnych mechanizmach działania.

Alkaloidy

1-deoksynojirimycyna (DNJ) – alkaloid o właściwościach hamujących α -glukozydazę został po raz pierwszy wyizolowany z liści morwy w 1976 r. [5] i cały czas pojawiają się nowe publikacje dotyczące oznaczenia tego związku w ekstraktach morwy białej [6, 7]. DNJ kompetycyjnie hamuje α -glukozydazę, a tym samym zmniejsza wchłanianie glukozy, które prowadzi do obniżenia poziomu

Rycina 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 zgodny z zaleceniem, Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r. [3].

Figure 1. The practical algorithm for pharmacotherapy of type 2 diabetes according to the recommendation of the Polish Diabetes Association from 2019 [3].

glukozy we krwi i wzrostu wrażliwości na insulinę u myszy. Ponadto, reguluje ekspresję enzymów wątrobowych biorących udział w metabolizmie glukozy [8]. Inne badania pokazują, że DNJ podawane przez cztery tygodnie, dożylnie myszom z cukrzycą typu 2, spowodowało zmniejszenie ich masy ciała, stężenia glukozy we krwi i stężenia insuliny w surowicy. Ponadto, poprawiła się wrażliwość tkanek na insulinę poprzez aktywację szlaku sygnałowego PI3K (kinaza fosfatidyloinozytolowa)/ AKT(kinazy białkowej B) insuliny w mięśniach szkieletowych myszy [9]. DNJ może także znacznie zmniejszyć stężenie triglicerydów, całkowitego cholesterolu i LDL (cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości) i znacząco zwiększać zawartość glikogenu w wątrobie [10].

Oprócz swojej roli w modulowaniu metabolizmu glukozy i insuliny, DNJ wykazuje również działanie regulujące gospodarkę lipidową i przeciwdziałanie otyłości [11], hamuje adipogenezę [12] oraz prawdopodobnie ma działanie neuroprotekcyjne i może być ważnym czynnikiem zapobiegającym patologicznym zmianom w mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimera [13].

W 2018 i 2019 r. pojawiły się kolejne prace, których celem było wyjaśnienie mechanizmu interakcji DNJ z α -glukozydazą. Stwierdzono, że DNJ w sposób odwracalny hamuje aktywność glukozydazy. Ponadto, dokowanie molekularne wykazało, że DNJ może wiązać się w domenę katalitycznej glukozydazy i oddziaływać z resztami aminokwasowymi przez tworzenie wiązań wodorowych i oddziaływań hydrofobowych. Te badania wyjaśniają szczegółowo mechanizm interakcji DNJ z enzymem, co w przyszłości może umożliwić firmom farmaceutycznym projektowanie nowych leków, będących inhibitorami α -glukozydazy opartych na związkach polihydroksylowanych alkaloidów, takich jak DNJ [14, 15].

Związki o właściwościach przeciwutleniających: fenole i antocyjany

Organizm człowieka narażony jest na działanie wolnych rodników nadtlenkowych o właściwościach utleniających, które mogą być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi wielu chorób cywilizacyjnych, w tym cukrzycy typu 2. Od wielu lat związki polifenolowe z powodu ich aktywności przeciwutleniającej cieszą się zainteresowaniem naukowców i producentów żywności funkcjonalnej.

Z wyciągu liści morwy białej wyizolowano 14 związków fenolowych, w tym liczne flawonoidy, takie jak: kwercetyna, rutyna czy kemferol oraz kwasy fenolowe [16]. Dominującym kwasem fenolowym wyciągów jest kwas chlorogenowy wykazujący właściwości przeciwutleniające,

przeciwcukrzycowe oraz pozytywny wpływ na gospodarkę lipidową organizmu [17, 18].

Inny związek fenolowy morwy białej, tj. oksyresweratrol może również skutecznie obniżać stężenie glukozy we krwi badanych myszy. Badania z 2013 r. wskazywały na niekompetycyjne hamowanie α -glukozydazy przez ten związek [4]. Z kolei w 2017 r. opublikowano pracę, w której zasugerowano inny mechanizm działania oksyresweratrolu. Po podaniu szczurom wyciągu z morwy zawierającego oksyresweratrol zaobserwowano zwiększenie transkrypcji transportera glukozy (GLUT2), natomiast stężenie insuliny pozostało bez zmian w porównaniu z próbą kontrolną [19]. W organizmie człowieka GLUT2 najczęściej występuje w komórkach wątroby, gdzie odpowiada za wychwyt glukozy z krwi w warunkach jej wysokiego stężenia, czyli po posiłku, a następnie skierowanie jej do wnętrza hepatocytów, gdzie może zostać przekształcona do glikogenu [20]. Sugeruje to, że oksyresweratrol przyczynia się do spadku stężenia glukozy we krwi poprzez zwiększenie jej wątrobowego wychwytu, a nie przez oddziaływanie na komórki trzustki.

Z kolei w owocach morwy białej występują antocyjany, najczęściej cyjanidyno-3-O-glukozyd oraz cyjanidyno-3-O-rutynozyd, które mogą m.in. łagodzić oporność komórek HepG2 na insulinę, hamować zmiany metaboliczne związane z cukrzycą typu 2 u myszy, zmniejszać stężenie insuliny w surowicy oraz glukozy we krwi na czczo [21, 22, 23, 24].

Polisacharydy

Zarówno liście, jak i owoce Morwy białej są bogatym źródłem polisacharydów. Polisacharydy występujące w liściach morwy składają się głównie z glukozy, galaktozy, arabinozy, fruktozy, ksylazy, ramnozy, kwasu glukuronowego, kwasu galakturonowego i niewielkich ilości mannozy i sorbozy. Natomiast polisacharydy obecne w owocach morwy zbudowane są z glukozy, galaktozy, arabinozy i kwasu glukuronowego [25].

Polisacharydy morwy białej ekstrahowane z liści oraz owoców znacząco obniżają poziom glukozy we krwi na czczo u szczurów z cukrzycą typu drugiego, indukowaną dietą wysokotłuszczową oraz podaniem streptozotocyny [26, 27, 28]. Stężenie glukozy we krwi człowieka jest regulowane przez układ wewnętrzwydzielniczy trzustki. W komórkach α wysp Langerhansa wytwarzany jest glukagon, powodujący zwiększenie stężenia glukozy we krwi poprzez rozkład glikogenu w komórkach i zwiększenie wydzielania glukozy z komórek do krwi. Natomiast komórki β wydzielają insulinę, która zmniejsza stężenie glukozy we krwi, powoduje wzrost

przenikania glukozy do komórek mięśniowych oraz tkanki tłuszczowej, a także zwiększa odkładanie monocukru w postaci glikogenu. Powszechnie wiadomo, że cukrzycy typu 2 towarzyszy oporność tkanek na insulinę, zmniejszona aktywność wydzielnicza komórek β trzustki, czego konsekwencją jest zwiększona częstotliwość apoptozy tych komórek, niedostateczne wydzielanie insuliny oraz zaburzenia metaboliczne. Przeprowadzone w 2014 r. badania wykazały, że polisacharydy wyekstrahowane z liści morwy białej mogą efektywnie zmniejszyć hiperglikemię u szczurów poprzez hamowanie apoptozy komórek β i zwiększenie ich proliferacji. Udowodniono, że leczenie polisacharydami pochodzącymi z liści morwy zwiększa ekspresję czynników antyapoptotycznych i zmniejsza ekspresję proapoptotycznych w komórkach wysp trzustkowych Langerhansa [26]. Podawanie polisacharydów z liści morwy białej w dawce 50–200 mg/kg masy ciała dziennie przez 5 tygodni badanym szczurom pozwoliło na zmniejszenie stężenia glukozy we krwi na czczo, a także obniżenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Nastąpił natomiast wzrost wydzielania insuliny, wrażliwości receptorów na insulinę, ilości C-peptydu, glikogenu i glukokinazy wątrobowej oraz zatrzymanie glikacji białek [27]. Jest to istotne, ponieważ mogłoby zapobiegać powstawaniu powikłań związanych z cukrzycą. Przy hiperglikemii we krwi zachodzą procesy niekontrolowanej, samoistnej glikacji białek występujących na zewnątrz komórek, co może prowadzić na przykład do uszkodzenia soczewki oka i powstania zaćmy.

Coraz więcej dowodów wskazuje, że mikroflora jelitowa jest ważnym czynnikiem pośredniczącym w rozwoju zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza cukrzycy typu 2 [25]. Chen i in. zbadali wpływ polisacharydów z owoców morwy na mikroflorę jelitową myszy z cukrzycą. Zaobserwowano, że związki te wywierają korzystny wpływ na rozwój mikroflory jelitowej o działaniu prozdrowotnym dla organizmu człowieka, jak bakterie rodzaju *Lactobacillus*, oraz zmniejszają różnorodność drobnoustrojów, co może przyczyniać się do ich działania przeciwcukrzycowego. Ponadto, u zwierząt wykazano zahamowanie wzrostu masy ciała, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi i poprawę tolerancji glukozy. Zarejestrowano także wzrost korzystnego dla zdrowia stężenia cholesterolu lipoprotein wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie cholesterolu całkowitego (TC) i frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) zmniejszyło się [29].

Niektóre badania sugerują, że polisacharydy pochodzące z liści i owoców morwy mają także działanie immunomodulujące [30, 31, 32]. W ostatnich latach pojawiły się publikacje

donoszące o właściwościach przeciwpalnych, hepatoprotekcyjnych, redukujących otyłość oraz właściwościach antyoksydacyjnych tych związków [25, 33].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich dwudziestu lat badania fitochemiczne doprowadziły do identyfikacji wielu aktywnych związków Morwy białej o różnych możliwościach zastosowania w leczeniu. Surowiec ten najintensywniej badany jest pod kątem właściwości przeciwcukrzycowych. W badaniach na zwierzętach wykazano, że związki zawarte w Morwie białej mogą m.in. hamować apoptozę komórek trzustkowych, zwiększać liczbę komórek beta trzustki, hamować α -glukozydazę oraz wykazywać szereg innych mechanizmów działania przeciwcukrzycowego. Morwa biała jest obiecującym surowcem roślinnym, który może być stosowany zarówno w profilaktyce cukrzycy typu 2, jak i stanowić wsparcie leczenia farmakologicznego. Ponadto, należy także zaznaczyć korzystny wpływ wyciągu z morwy na układ sercowo-naczyniowy przez regulację gospodarki lipidowej organizmu. Znaczący potencjał morwy jako funkcjonalnego składnika żywności jest coraz bardziej doceniany, jednak cały czas potrzeba wiedzy na temat dokładnego składu chemicznego oraz mechanizmów działania poszczególnych substancji, aby można było zastosować ten surowiec roślinny w leczeniu.

Otrzymano: 2019.08.19 · Zaakceptowano: 2019.08.23

Piśmiennictwo

1. Chinese Pharmacopoeia Commission, 2015. The Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2015 ed. Chinese Medical Science Press.
2. Wen P., Hu T., Linhardt R.J., Liao S., Wu H., Zou Y.: Mulberry: A review of bioactive compounds and advanced processing Technology. *Journal of Ethnopharmacology* 2017, 199: 119–127.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Diabetologia Praktyczna* 2019, 5(1).
4. He H., Lu Y.H.: Comparison of Inhibitory Activities and Mechanisms of Five Mulberry Plant Bioactive Components against α -Glucosidase. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61: 8110–8119.
5. Yagi M., Kouno T., Aoyagi Y., Murai H.: The structure of moranoline, a piperidine alkaloid from *Morus* species. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* 1976, 50: 571–572.
6. Eruygura N., Emrah Durale E.: Determination of 1-Deoxynojirimycin by a developed and validated HPLC-FLD method and assessment of In-vitro antioxidant, α -Amylase and α -Glucosidase inhibitory activity in mulberry varieties from Turkey. *Phytomedicine* 2019, 53: 234–242.
7. Hua X.Q., Jiang L., Zhanga J.G., Dengb W., Wang H.L., Weia Z.J.: Quantitative determination of 1-deoxynojirimycin in mulberry leaves from 132 varieties. *Industrial Crops and Products* 2013, 49: 782–784.
8. Li Y.G., Dong-Feng J., Zhong S., Tian-Bao L., Zhi-Qiang L., Gui-Yan H., Wang X.: 1-deoxynojirimycin inhibits glucose absorption and accelerates glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic mice. *Scientific Reports* 2013, 3: 1377.
9. Qingpu L., Xuan L., Cunyu L., Yunfeng Z., Guoping P.: 1-Deoxynojirimycin Alleviates Insulin Resistance via Activation of Insulin Signaling

- PI3K/AKT Pathway in Skeletal Muscle of db/db Mice. *Molecules* 2015, 20: 21700–21714.
10. Liu Q., Li X., Li C., Zheng Y., Wang F., Li H.: 1-Deoxynojirimycin alleviates liver injury and improves hepatic glucose metabolism in db/db mice. *Molecules* 2016, 21: 279–290.
 11. Tsuduki T., Kikuchi I., Kimura T., Nakagawa K., Miyazawa T.: Intake of mulberry 1-deoxynojirimycin prevents diet-induced obesity through increases in adiponectin in mice. *Food Chemistry* 2013, 139: 16–23.
 12. Wang G.Q., Zhu L., Ma M.L., Chen X.C., Gao Y., Yu T.Y. et al.: Mulberry 1-deoxynojirimycin inhibits adipogenesis by repression of the ERK/PPAR γ signaling pathway in porcine intramuscular adipocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2015, 63: 6212–6220.
 13. Chen Z., Du X., Yang Y., Cui X., Zhang Z., Li Y.: Comparative study of chemical composition and active components against α -glucosidase of various medicinal parts of *Morus alba* L. *Biomedical Chromatography* 2018, 4328–4337.
 14. Wu H., Zeng W., Lei Ch., Bo Y., Guo Y., Guiguang Ch., Zhiqun L.: Integrated multi-spectroscopic and molecular docking techniques to probe the interaction mechanism between maltase and 1-deoxynojirimycin, an α -glucosidase inhibitor. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018, 114: 1194–1202.
 15. Wu H., Zeng W., Chen G., Guo Y., Yao Ch., Li J., Liang Z.: Spectroscopic techniques investigation on the interaction of glucoamylase with 1-deoxynojirimycin: Mechanistic and conformational study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2019, 206: 613–621.
 16. Sánchez-Salcedo E.M., Mena P. García-Viguera C., Hernández F., Martínez J.J.: (Poly)phenolic compounds and antioxidant activity of white (*Morus alba*) and black (*Morus nigra*) mulberry leaves: Their potential for new products rich in phytochemicals. *Journal of Functional Foods* 2015, 18: 1039–1046.
 17. Hunyadi A., Martins A., Hsieh T.J., Seres A., Zupko I.: Chlorogenic acid and rutin play a major role in the in vivo anti-diabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats. *PLoS One* 2012, 7: 50619–50614.
 18. Zeni A.L.B., Moreira T.D., Dalmagro A.P., Camargo A., Bini L.A., Simionatto E.L. et al.: Evaluation of phenolic compounds and lipid-lowering effect of *Morus nigra* leaves extract. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2017, 89: 2805–2815.
 19. Eunyeong A., Jimin L., Young-Hee J., Sang-Won Ch., Eunjung K.: Anti-diabetic effects of mulberry (*Morus alba* L.) branches and oxyresveratrol in streptozotocin-induced diabetic mice. *Food Sci. Biotechnol.* 2017, 26: 1693–1702.
 20. Magier Z., Jarzyn R.: Rola transporterów glukozy w regulacji metabolizmu człowieka. *Postępy Biochemii* 2013, 6: 70–82.
 21. Yan F., Zhang J., Zhang L., Zheng X.: Mulberry anthocyanin extract regulates glucose metabolism by promotion of glycogen synthesis and reduction of gluconeogenesis in human HepG2 cells. *Food & Function* 2016, 7: 425–433.
 22. Yan F., Dai G., Zheng X.: Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2016, 36: 68–80.
 23. Yan F., Zheng X.: Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ACC/mTOR pathway. *Journal of Functional Foods* 2017, 30: 270–281.
 24. You Y., Liang C., Han X., Guo J., Ren C., Liu G. et al.: Mulberry anthocyanins, cyanidin 3-glucoside and cyanidin 3-rutinoside, increase the quantity of mitochondria during brown adipogenesis. *Journal of Functional Foods* 2017, 36: 348–356.
 25. Hea X., Fang J., Ruanc Y., Wang X., Sunb Y., Wub N. et al.: Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): A review. *Food Chemistry* 2018, 245: 899–910.
 26. Zhang Y., Chunjiu R., Guobing L., Zhimei M., Weizheng C., Huiju G., Yanwen W.: Anti-diabetic effect of mulberry leaf polysaccharide by inhibiting pancreatic islet cell apoptosis and ameliorating insulin secretory capacity in diabetic rats. *International Immunopharmacology* 2014, 22: 248–257.
 27. Zhang Y., Chunjiu R., Guobing L., Weizheng C., Zhimei M., Huiju G., Yanwen W.: Purification, characterization and anti-diabetic activity of a polysaccharide from mulberry leaf. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2014, 70: 687–695.
 28. Yukun J., Xueqian., Xiang J., Fansheng K., Shumei W., Chunyan Y.: Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2017, 199: 119–127.
 29. Chen C., You L.J., Huang Q., Fu X., Zhang B., Liu R.H., Li C.: Modulation of gut microbiota by mulberry fruit polysaccharide treatment of obese diabetic db/db mice. *Food Funct.* 2018, 17: 3732–3742.
 30. Hong D.Z., Zhang Z.F., Jiang X., Shi, L.G.: Effects of polysaccharide from ramulus mori on immunologic functions of normal mouse. *Acta Sericologica Sinica*, 2011, 37: 481–485.
 31. Liu C.J., Lin J.Y.: Protective effects of strawberry and mulberry fruit polysaccharides on inflammation and apoptosis in murine primary splenocytes. *Journal of Food and Drug Analysis* 2014, 22: 210–219.
 32. Shin B.R., Kim H.S., Yun M.J., Lee H.K., Kim Y.J., Kim S.Y., Han S.B.: Promoting effect of polysaccharide isolated from mori fructus on dendritic cell maturation. *Food and Chemical Toxicology* 2013, 51: 411–418.
 33. Qingxia Y., Yufeng X., Wei W., Yuhua Y., Hong Y., Saqib J., Xiaoxiong Z.: Extraction optimization, characterization and antioxidant activity in vitro of polysaccharides from mulberry (*Morus alba* L.) leaves. *Carbohydrate Polymers* 2015, 128: 52–62.