

УДК 634.739

**ПОЛИФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЧЕРНИКИ: ОСОБЕННОСТИ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ****Гольдина И.А., Сафронова И.В., Гайдун К.В.***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
Новосибирск, e-mail: igoldina@mail.ru*

В обзоре приведены данные современных исследований о ягодах черники как источнике широкого спектра биологически активных полифенольных соединений класса флавоноидов – антоцианов, проантоцианидинов, флавонолов, а также ресвератрола и полифенольного соединения класса лигнанов – секоизоларизинола. Биологические свойства полифенолов ягод черники включают антиоксидантные, противовоспалительные, иммунотропные, гиполлипидемические свойства, а также противоопухолевое действие, которое опосредуется антипролиферативными, антиангиогенными, антиметастатическими свойствами и индукцией дифференцировки раковых клеток. В свете этих данных описана терапевтическая эффективность черники – иммуномодулирующее действие, которое заключается в стимуляции роста иммунокомпетентных клеток, увеличении количества Т хелперов, естественных киллеров, активации противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Представлены данные о активности ягод черники при онкологических, сердечно – сосудистых заболеваниях, болезнях нервной системы, печени.

Ключевые слова: черника, полифенолы, биологическая активность, терапевтические свойства**POLYPHENOLIC COMPOUNDS OF BILBERRIES: FEATURES OF BIOLOGICAL
ACTIVITY AND THERAPEUTIC PROPERTIES****Goldina I.A., Safronova I.V., Gaidul K.V.***Federal state government – financed scientific institution «Scientific Research Institute
of the Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, e-mail: igoldina@mail.ru*

The review presents data of modern research on the bilberries fruits as a source of a wide variety of biologically active polyphenolic compounds of a flavonoids class – anthocyanins, proanthocyanidins, flavonols, and resveratrol and a polyphenolic compound of a lignans class – sekoizolarizinol. Biological properties of bilberry polyphenols include antioxidant, anti-inflammatory, immunotropic hypolipidemic properties and antitumor effect that mediated by the antiproliferative, antiangiogenic, antimetastatic properties and the induction of cancer cells differentiation. In light of the current data it is described a therapeutic efficiency of bilberries – immunomodulatory action, which consists in the stimulating of immune cells growth, increasing of the number of T helper cells, natural killer cells, activation of anti-viral and anti-tumor immunity. Represented data about the activity of blueberry fruits in cancer, cardiovascular, nervous system, liver diseases.

Keywords: bilberries, polyphenols, biological activity, therapeutic properties

Значимость состава пищи для поддержания здоровья человека подтверждена многочисленными современными исследованиями [26, 42]. Например, по данным [23], употребление в достаточном количестве ягод, овощей и фруктов способно снизить риск заболевания раком молочной железы. Установлено, что употребление ягод, которые многими исследователями называются «супер – фруктами», оказывает глубокое положительное влияние на здоровье человека, как продуктов, содержащих природные антиоксиданты в максимальном количестве, превышающем таковое в других видах пищевых продуктов [30, 48]. Ягоды содержат широкий спектр как нутритивных (сахара – глюкоза и фруктоза, органические кислоты – лимонная и яблочная, эфирные масла, каротиноиды, витамины и минералы), так и нунутритивных компонентов (клетчатка), а также биологически активных веществ, в частности, полифенольных соединений – флавоноидов, являющихся производными L – фенилаланина и состоящими из двух

ароматических колец. В составе ягод флавоноиды представлены антоцианами, флавонолами, флаванолами, а также стильбенами, таннинами, фенольными кислотами, лигнанами [45]. Флавоноиды выполняют важную роль в растении, защищая его от целого ряда как биотических, так и абиотических стрессов. Некоторые флавоноиды синтезируются в хлоропластах, предотвращая оксидативное повреждение тканей в процессе фотосинтеза [5], другие – в органах размножения растения, для защиты от солнечного излучения [35], а также в корнях, предотвращая инфицирование вирусами, бактериями и грибами [55]. Причем, содержание полифенолов в дикорастущих видах ягод, по данным [34], в 2 – 5 раз превышает таковое в культивируемых сортах. Флавоноиды, будучи конъюгированными с сахарами, химически стабильны, и сохраняются в высоких концентрациях в вакуолях и хлоропластах растений. Полифенолы, наряду с выраженными антиоксидантными свойствами, способны, через комплексные

воздействия на клеточные сигнальные пути, оказывать влияние на процессы воспаления, экспрессии генов, жизнеспособности клеток. Попадая в организм в составе пищи, большинство флавоноидов расщепляются в тонком кишечнике с участием микрофлоры, и абсорбируются там в виде агликонов. Лишь проантоцианидины, высокомолекулярные полимеры, не абсорбируются в своей нативной форме. Далее флавоноиды метаболизируются на уровне энтероцитов, подвергаясь метилированию, сульфатированию или глюкуронидированию. Эти производные поступают в кровяное русло через порталную вену, достигают печени, вновь транспортируются в кровь, и экскретируются почками [31].

Учитывая, что несостоятельность организменных механизмов защиты от окислительного стресса ассоциирована с такими патологическими процессами, как хроническое воспаление, нарушение обмена веществ, рост опухолей [39], важность включения ягод, богатых полифенолами, в пищевой рацион современного человека не вызывает сомнений. Наличием наибольшего разнообразия полифенольных соединений среди ягод характеризуется черника [51], которая, по данным [65], характеризуется и наиболее высокой антиоксидантной активностью среди фруктов и овощей.

Черника – растение рода *Vaccinium* семейства вересковые (*Ericaceae*). На Кавказе, в Болгарии и Северном Иране распространена черника кавказская (*Vaccinium arctostaphylos* L.), представляющая собой крупный листопадный кустарник высотой до 3 м. На острове Мадейра произрастает черника черемухолистная (*Vaccinium padifolium* L.). Черника обыкновенная (*Vaccinium myrtillus* L., *V. myrtillus*), преобладающая на территории России – это невысокий листопадный кустарник с деревянистыми побегами, покрытыми мелкими кожистыми листьями. Плод черники обыкновенной – шаровидная черная ягода с сизым налетом. Ареал распространения данного растения включает холодные области Евразии и Северной Америки. Черника растет в хвойных и смешанных лесах, а также в тундре и в высокогорье. Известна также черника многощитковая (*Vaccinium corymbosum* L.), произрастающая в Словении, Северной Америке, и относящаяся к наиболее экономически значимым ягодным культурам [66]. Ягоды черники обыкновенной издавна применяются в народной медицине, как средство для снижения артериального давления.

Полифенольные соединения черники.

В ягодах черники идентифицировано три основных вида флавоноидов: антоцианы, флавонолы и проантоцианидины.

Антоцианы.

Для ягод черники характерно высокое содержание антоцианов – цианидина, делфинидина, петундина, паонида, пеларгонидина и мальвидина [58]. Согласно данным [15, 37], в чернике преобладают петундин, делфинидин (делфинидин-3-О-галактопиранозид и делфинидин-3-О-галактопиранозид), цианидин (цианидин-3-О-арабинопиранозид) и мальвидин (мальвидин-3-О-арабинопиранозид), причем общее содержание антоцианов в соке черники составляет от 152,9 до 360,0 мг/100 мл, и до 2762 мг/100 г сухой массы, что превышает таковое, например, в ежевике. Общее же содержание полифенолов составляет $711,3 \pm 0,82/100$ мл сока. Количество антоцианов в свежих ягодах значительно превышает таковое в коммерческих соках и нектарах [52]. Согласно данным [44], содержание антоцианов в чернике (*V. myrtillus*) составляет $568,8 \pm 8,8$ мг/100 г сухого порошка. По данным других авторов, содержание антоцианов в различных культиварах черники, произрастающих на территории Румынии, составляет 101,88 – 195,01 мг/100 г массы свежих ягод [13].

Антоцианы, класс полифенольных соединений, синтезирующихся только в растениях. Они являются преобладающими среди флавоноидов фруктов и овощей, и представляют собой гликозиды, содержащие в своем составе глюкозу, галактозу, рамнозу, ксилозу или арабинозу, связанную с агликоном через С3 гидроксильную группу в углеродном кольце. Антоцианы водорастворимы, и, в зависимости от кислотности и присутствия хелатированных ионов металлов, интенсивно окрашиваются в голубой, малиновый или красный цвет [60]. Для антоцианов характерна слабая химическая стабильность, но биодоступность их достаточно высока – после употребления человеком 0,33 л сока с содержанием антоцианов 841 мг/л, как в плазме крови, так и в моче обнаруживаются антоцианы – мальвидин и пеонидин, как в нативной форме, так и в виде глюкуронированных метаболитов, тогда как другие представители этого класса – делфинин, цианидин и петундин – только в виде нативных гликозидов [25].

Антоцианам присущи антиоксидантные свойства. Благодаря своей фенольной структуре они напрямую способны связывать активные кислородные радикалы: супероксид-радикал (O_2^-), синглетный кислород (1O_2), пероксид-радикал (ROO-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH). Антиоксидантная активность антоцианов обусловлена преимущественно

присутствием гидроксильных групп в их углеродных кольцах [61]. При исследовании в культуре ткани было установлено, что антоцианы черники значительно снижают уровень активных радикалов кислорода в LPS-стимулированных макрофагах [27].

Антоцианы также способны опосредованно влиять на оксидативный статус организма. Так, они индуцируют активацию детоксикантных энзимов II фазы антиоксидантного ответа клетки (глутатион-редуктазу, глутатион-пероксидазу, глутатион-S-трансферазу), снижающих образование окисленных участков ДНК, перекисное окисление липидов, подавляющих мутагенез и клеточную пролиферацию. Наряду с антиоксидантными свойствами, антоцианы способны влиять на опухолевый рост, действуя на несколько основных механизмов.

Антипролиферативный эффект антоцианов в отношении опухолевых клеток был продемонстрирован на целом ряде опухолевых клеточных линий [2, 3, 49]. Причем высокое содержание антоцианов в ягодах черники коррелировало с выраженной антиоксидантной активностью сока, а также дозозависимым антипролиферативным эффектом в отношении клеток опухолевых линий. Антоцианы черники способствовали также поддержанию стабильности ДНК [52]. Механизмом антипролиферативного действия антоцианов является влияние на протеины – регуляторы клеточного цикла (p53, p21, p27, циклин D1, циклин A), в результате чего подавляется рост и стимулируется апоптоз опухолевых клеток [53]. Гибель опухолевых клеток при воздействии антоцианов может происходить и по механизму аутофагии [4]. Кроме того, антоцианы способны связываться с рецепторами эстрогена ER α и β в клетках опухоли, оказывая воздействие, сходное с таковым официального препарата тамоксифена, селективного модулятора рецепторов эстрогена, применяемого для лечения эстроген – зависимых опухолей молочной железы [4].

Антоцианы также обладают противовоспалительным действием, механизмами которого является подавление активности ключевых провоспалительных протеинов – NF-карраВ и циклооксигеназы – 2, а также синтеза провоспалительных цитокинов [10, 21]. При изучении провоспалительных свойств антоцианов черники, было выявлено снижение уровня экспрессии мРНК ИЛ-1 β и ФНО- α в LPS-стимулированных макрофагах линии RAW 264,7, а также уменьшением LPS-индуцированной транслокации p65 NF-карраВ в ядро, по механизму, независимому от NRF2 (ядерный фактор E2) [27].

Антиангиогенный эффект антоцианов опосредуется также несколькими механизмами: подавлением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующего рост кровеносных сосудов, васкуляризацию опухолей и их метастазирование и подавлением экспрессии рецептора VEGF в эндотелиальных клетках [8].

Антиинвазивное действие, представляющее собой предотвращение деградации коллагена базальной мембраны путем протеолиза, также присуще антоцианам. Известно, что опухолевые клетки секретируют протеолитические ферменты, вызывающие деградацию внеклеточного матрикса, для своей инвазии. Причем, деградация базальной мембраны зависит не от количества протеолитических ферментов, а от баланса активированных протеаз и их ингибиторов [60]. Матриксные металлопротеиназы и активаторы плазминогена – это ферменты, регулирующие деградацию базальной мембраны. Подавление инвазии опухолевых клеток антоцианами осуществляется путем снижения ими экспрессии металлопротеиназ и урокиназного активатора плазминогена, а также стимуляции экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 и ингибитора активатора плазминогена [12].

Кроме того, антоцианы способны стимулировать дифференцировку опухолевых клеток. Так, стимуляция дифференцировки клеток меланомы антоцианами сопровождалась ремоделированием системы микротрубочек и значительным увеличением экспрессии таких компонентов цитоскелета, как протеинов нейрофиламентов NF-160 и NF-200, характерных для ткани мозга [50].

Проантоцианидины.

Проантоцианидины, известные также как конденсированные танины, и представляющие собой группу вторичных метаболитов полифенолов, синтезируются в растениях в виде олигомеров или полимеров флаван-3-жиров. Эти соединения наиболее распространены в дикорастущих растениях, но встречаются и в культивируемых видах. По распространенности среди натуральных фенолов они занимают 2 место после лигнинов. Предполагается, что проантоцианидины обладают меньшей биодоступностью, чем антоцианы [4], они участвуют в антибактериальной, противогрибковой защите растения, а также в формировании устойчивости к различным стрессорным воздействиям [20, 33]. На основании различий в стереохимической структуре, выделяют проантоцианидины А-типа и В-типа. Согласно современной классификации, среди проантоцианидинов выделяют: пропелар-

гонидины, процианидины, проделфинидины, проробинетинидины, проапигениндины, пролютеолинидины и ряд других [16]. Следует отметить, что, несмотря на общий путь биосинтеза антоцианов и проантоцианидинов и сходство химической структуры, их биологическая роль в растении оппозитна. Если антоцианы, обеспечивая яркую окраску зрелых ягод, овощей и фруктов, привлекают животных и насекомых, то проантоцианидины, содержащиеся преимущественно в незрелых плодах, их отпугивают [66]. Проантоцианидины черники представлены гидролизованными танинами (эквивалентами эпикатехина). Было установлено, что они способны снижать LPS – индуцированный воспалительный ответ в макрофагах мышей, через подавление активности NF-κappaB [21].

Флавонолы.

Флавонолы – кампферол, кверцетин и мирицетин, содержатся в растениях в гликозилированной форме. Причем метаболизм ди- и трисахаридов флавонолов происходит значительно медленнее, чем моносахаридов [31]. В спектре биологической активности флавонолов преобладает противовирусная, в частности, подавление вирус-индуцированного накопления активных радикалов кислорода и блокирование как окисления цитоплазматических лизисом, так и атерификации легкой цепи протеина 1, ассоциированного с микротрубочками, что приводит к подавлению репликации вируса гриппа и снижению смертности экспериментальных животных [1]. Антимикробные свойства флавонолов выявлены в отношении возбудителя гингивита *Porphyromonas gingivalis* [19]. Кроме того, как и для других флавоноидов, для флавонолов характерна антиоксидантная, противовоспалительная, гипохолестеремическая и антиагрегантная активность [40].

Флавонолы черники, как и проантоцианидины, накапливаются преимущественно в незрелых ягодах и локализируются внутри плода [66]. По данным [44], содержание флавонолов и фенольных кислот в чернике (*V. myrtillus*) составляет $13,7 \pm 0,2$ мг/100 г сухого порошка.

Наряду с антоцианами, проантоцианидинами и флавонолами, в ягодах черники также содержатся и другие представители класса флавоноидов – флаванолы, фенольные кислоты (преобладает хлорогеновая кислота – $23,1 - 70,0$ мг/100 г свежей массы), а также стильбены [36]. Согласно данным [29], в ягодах черники обнаружен ресвератрол (в виде транс-ресвератрола), до $71,0$ пкмоль/г, что лишь на 10% ниже, чем в винограде. Следует отметить, что при на-

гревании ягод до 190°C в течение 18 мин до 46% содержащегося в них ресвератрола разрушается. Кроме того, в чернике выявили и полифенольное соединение класса лигнанов – секоизоларизинол [4].

Терапевтические свойства черники.

Спектр терапевтической эффективности ягод черники включает снижение риска развития заболеваний нервной системы, сердечно – сосудистых, онкологических заболеваний, а также гипохолестеремические, иммуномодулирующие и гепатопротекторные свойства [9, 17, 38].

Сердечно – сосудистые заболевания.

При изучении влияния водного экстракта ягод черники *in vitro* на функцию кардиомиоцитов крыс с экспериментальным кардитом, было выявлено, что инкубация клеток с полифенольными фракциями экстракта черники предотвращала клеточную гибель и гипертрофию кардиомиоцитов, а также снижала степень конденсации их ядра и активность калпаина, супероксиддисмутазы и каталазы, уменьшая таким образом выраженность оксидативного стресса в этих клетках [28].

Антигипертензивные свойства черники были выявлены при исследовании индуцированной N-нитро-L-аргинин метиловым эфиром гипертензии у крыс. Авторы [6] обнаружили, что употребление порошка черники в течение 4 недель сопровождалось нормализацией повышенного давления крови. Гипотензивный и ангиопротекторный эффект черники был исследован в группе женщин в периоде постменопаузы, с гипертензией 1 степени. Ежедневное употребление 22 г сухого порошка ягод черники в течение 8 недель приводило к нормализации артериального давления, а также уровня оксида азота в сыворотке [22].

Известно, что дисфункция эндотелия сопровождается большинством сердечно – сосудистых заболеваний, наблюдается также и на ранних стадиях развития атеросклероза. При исследовании влияния ежедневного, в течение 6 недель, употребления 45 г порошка черники на функцию эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом было установлено увеличение индекса реактивной гиперемии в данной группе, что свидетельствовало об улучшении эндотелиальной функции [54]. Так как сахарный диабет также сопровождается развитием патологии сосудов в виде микро- и макроангиопатии, изучали влияние ягод черники на показатели давления крови, метаболизм глюкозы и липидный профиль на модели сахарного диабета у экспериментальных животных. Авторы [11] установили, что употребление черники приводило к снижению

как общего, так и холестерина низкой плотности, при этом увеличивалось содержание холестерина высокой плотности в сыворотке крови; данный эффект был опосредован изменением экспрессии печеночного X рецептора- α под действием ягод.

Заболевания печени.

В настоящее время время установлено, что оксидативный стресс – важное звено патогенеза заболеваний печени, вызывающее повреждение гепатоцитов путем активации перекисного окисления липидов и алкилирования протеинов [64]. Такое состояние возникает, например, при воздействии ксенобиотиков. Авторы [62] изучали влияние черники у экспериментальных животных с гепатитом, индуцированным ксенобиотиками (per os, 0,6 г/10 г, 21 день) на уровень экспрессии в гепатоцитах эритроидного ядерного фактора (Nrf2) и двух энзимов – антиоксидантов: гемоксигеназы 1 (HO-1) и Nqo1. Они обнаружили увеличение экспрессии как Nrf2, ключевого фактора цитопротекции, так и антиоксидантных энзимов, что свидетельствовало о гепатопротекторной роли черники при оксидативном стрессе. Эти данные подтверждены исследованием [64], которые выявили активацию металлотионеина, еще более эффективного сквенджерера радикалов кислорода, и супероксиддисмутазы, но при этом снижении уровня экспрессии α -SMA и Col III (маркеры фиброза и активации звездчатых клеток печени) при употреблении сока из замороженных при -20°C ягод черники. Авторы выявили, наряду с инактивацией звездчатых клеток печени, снижение экстрацеллюлярной аккумуляции коллагена. Кроме того, на модели экспериментального фиброза печени у крыс, индуцированного подкожным введением 40% CCl_4 , было продемонстрировано, что употребление ими сока черники (1,5 г/100 г массы тела) сопровождалось активацией Nrf2, который при воздействии кислородных радикалов транслоцировался в ядро гепатоцита и способствовал экспрессии антиоксидантных энзимов и энзимов детоксикации II фазы; данный эффект сопровождался уменьшением массы печени, снижением количества гиалуроновой кислоты и аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, а также уменьшением морфологических признаков фиброза; увеличением количества супероксиддисмутазы и уменьшением малондиальдегида, что является маркерами снижения активности воспаления и перекисного окисления липидов в печени [63].

Другими авторами [41], был установлен гепатопротекторный эффект черники, которая использовалась совместно с пробиоти-

ками, при остром экспериментальном гепатите, индуцированном d-галактозамином и липополисахаридом. При применении черники происходило снижение продукции провоспалительных цитокинов, улучшение детоксицирующей функции гепатоцитов. Сок черники с пробиотиками также оказался эффективным при экспериментальном неалкогольном жировом гепатозе у крыс. Употребление сока приводило к снижению накопления жира в гепатоцитах, снижением АСТ, АЛТ, триглицеридов; активации SIRT1- опосредованного сигнального пути [46].

Таким образом, ягоды и сок черники обладают гепатопротекторными свойствами, за счет антиоксидантной, противовоспалительной и антифибротической активности.

Заболевания нервной системы.

Экстракт черники значительно снижал связанный со старением моторный и когнитивный дефицит у экспериментальных животных, улучшал кратковременную память, способность к распознаванию объекта. Включение ягод черники в диету улучшало моторную функцию – координацию движений и способность к сохранению баланса. Кроме того, было установлено, что антоцианы черники способны проникать в мозг, и их концентрация коррелировала с усилением когнитивной функции у стареющих животных. Данные свойства черники, наряду с антиоксидантной активностью, были обусловлены и рядом других возможных механизмов – прямым действием на сигнальные пути, обеспечивающие нейрональное взаимодействие, способностью предотвращать накопление кальция, увеличением выработки нейропротекторных протеинов стрессового шока, подавлением продукции NF- κ B [7, 18].

Нейропротекторные свойства черники были исследованы на модели повреждения мозга при старении, вызванного введением D-галактозы, у крыс [14]. Было установлено повышение концентрации малондиальдегида, протеин-карбонила, ацетилхолинэстеразы, но снижение глутатиона, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и выраженности структурных изменений в мозге при употреблении свежей черники в течение 2 месяцев. Авторы заключают, что черника корректирует прооксидативный статус, восстанавливая повреждения в мозговой ткани, индуцированные D-галактозой.

Способность к пространственной ориентации при кормлении пищей с экстрактом черники (200 мг/кг) в течение 8 недель исследовали [56] у мышей с ускоренным старением (линии SAMP8). В группе жи-

вотных, получавших экстракт черники, отмечалось увеличение жизнеспособности нейронов гиппокампа, уменьшение повреждения клеток мозга, в частности, клеток пирамидального слоя, а также увеличение экспрессии в гиппокампе фосфорилированной экстрацеллюлярной регулируемой протеинкиназы (ERK). Следовательно, по мнению авторов, экстракт черники способен предотвратить снижение когнитивной и поведенческой функции у стареющих мышей, благодаря антиоксидантным свойствам и регуляции ERK-сигнального пути, вовлеченного в стрессовое реагирование.

В экспериментах на молодых здоровых животных также были выявлены нейротропные свойства черники. Так, добавление в пищу 2% от ее массы ягод черники в течение 7 недель сопровождалось улучшением пространственной ориентации, более быстрой обучаемости. Изменение поведения ассоциировалось с активацией внеклеточной сигнал-связанной киназы (ERK1/2), увеличением продукции сАМФ-элементсвязывающего протенина (CREB), и повышением уровня, как предшественника, так и зрелого мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в гиппокампе. Причем, накопление CREB в гиппокампе коррелировало с улучшением памяти у этих животных [47].

Прямые нейропротекторные свойства ягод и листьев черники были исследованы в культуре клеток мозга, обработанных глутаматом, вызывающим гибель до 23% этих клеток. Экстракт ягод и листьев черники предотвращал цитотоксическое действие глутамата, причем выраженность данного эффекта с концентрацией полифенольных соединений в растительном сырье [59]. Нейропротекторные свойства черники изучали также при кормлении ягодами животных, подвергнутых иррадиации. Известно, что при облучении происходят нейрохимические изменения, например, накопление PHF-tau белка, в различных областях мозга – гиппокампе, мозжечке, фронтальной коре, полосатом теле, которые приводят к нарушению функции нейронов, сходной с таковой, наблюдающейся при старении. Включение черники в диету этих животных оказывало нейропротекторный эффект – снижало количество PHF-tau белка [43].

Онкологические заболевания.

Разработка способов адьювантной терапии и профилактики рака с использованием натуральных продуктов привлекает все большее внимание исследователей. Так, при изучении антиканцерогенного эффекта порошка черники на рост клеток рака молочной железы MDA-MB-231, характеризующегося отсутствием экспрессии ре-

цептора эстрогена, прогестерона, HER-2 рецептора эпидермального фактора роста (семейства рецепторов тирозинкиназы), высокой резистентностью к традиционной химиотерапии, а также негативным прогнозом, быстрым формированием метастазов в мозг и висцеральные органы, было обнаружено, что у мышей nude употребление экстракта черники (5 и 10% порошка от массы тела) оказывало противоопухолевое и антиметастатическое действие, уменьшая объем опухоли на 75% и 60%, соответственно. У мышей, в составе пищи которых присутствовал порошок черники, снижалось количество метастазов MDA-MB-231 в печени (на 70%) и лимфоузлах (на 25%), а также изменялась экспрессия ИЛ-13, ИФН – γ и тромбоспондина-2 [2, 24]. Снижение метастатического потенциала клеток MDA-MB-231 под действием черники сопровождалось снижением подвижности клеток, активности матриксной металлопротеиназы 9 и секреции активатора плазминогена урокиназного типа, но при этом повышением продукции тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 и ингибитора активатора плазминогена, ингибированием фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального клеточного пути [3].

Кроме того, экстракт черники обладал антипролиферативными свойствами в отношении клеток линий рака полости рта KB, CAL-2, молочной железы MCF-7, толстого кишечника HT-29, HCT116, простаты LNCaP в концентрациях 25 – 200 мкг/мл, и вызывал апоптоз в COX-2 экспрессирующих клетках рака толстого кишечника [49]. Фракция антоцианов черники ингибировала рост клеток мышинной меланомы B16-F-10 в концентрациях 500 мг/мл, и стимулировала их апоптоз [13].

Иммунотропные свойства черники.

Иммунотропные свойства черники изучали и у экспериментальных животных, которым в течение 35 дней в пищу добавляли чернику из расчета 0,4 – 0,8 г/10 г массы тела. Авторы обнаружили увеличение массы тимуса и селезенки, повышение пролиферативной активности спленоцитов, а также количества CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺ у мышей под действием черники [62].

Иммунотропные свойства черники исследовали и у человека. Так, при оценке иммунологических параметров у спортсменов-волонтеров, ежедневно употреблявших 250 г свежих ягод черники в течение 6 недель, при интенсивных физических нагрузках, было установлено увеличение у них сывороточной концентрации ИЛ-10 и количества NK клеток [32]. Авторы [57]

изучали иммуностропные свойства черники у здоровых волонтеров (168 человек), которые в течение 4 недель ежедневно выпивали 1 литр коммерческого чернично – яблочного сока. По окончании исследования было выявлено изменение экспрессии ряда цитокинов и их рецепторов; это было опосредовано воздействием на клеточные сигнальные пути – JAK/STAT, PI3K/AKT, NF-κB. При этом таргетные гены JAK/STAT пути *BCL2* и *MCL1* были инактивированы, что приводило к индукции апоптоза. Кроме того, гены *PKR*, *MXA*, *OAS1*, -2, -3 были активированы, что сопровождалось активацией антивирусного и противоопухолевого иммунного ответа. Изменения в PI3K/AKT сигнальном пути сопровождались инактивацией генов-мишеней *FKHR*, *p27KIP1*, *14-3-3*, *BCL2*, но стимуляцией *GRB2* и *PKC*. Эти изменения свидетельствовали в целом, о стимуляции роста иммунокомпетентных клеток. Экспрессия *ИЛ-8*, таргетного гена NF-κB пути, была подавлена, что приводило к уменьшению ангиогенеза, клеточной пролиферации и жизнеспособности опухолевых клеток, подавлению туморогенеза и метастазирования. Следовательно, черника обладала выраженным иммуномодулирующим эффектом, связанным с воздействием на гены, вовлеченные в иммунный ответ.

Таким образом, приведенные выше данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что биологически активные полифенольные компоненты ягод черники обладают широким спектром биологической активности, определяющим возможность ее широкого применения в медицине, как для лечения, так и для профилактики многих заболеваний человека.

Список литературы

1. Abdal Dayem A. Antiviral effect of methylated flavonoid isorhamnetin against influenza // PLoS One. – 2015. – V. 10. – № 3. – e0121610. Doi: 10.1371/journal.pone.0121610
2. Adams L.S. Whole blueberry powder modulate the growth and metastases of MDA-MB-231 triple negative breast tumors in nude mice // J. Nutr. – 2011. – V. 141. – P. 1805 – 1812. Doi: 10.3945/jn.111.140178.
3. Adams L.S. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway // Cancer Res. – 2010. – V. 70. – № 9. – P. 3594 – 3605. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3565.
4. Aiyer H.S. Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: implications for breast cancer prevention // J. Agric Food Chem. – 2012. – V. 60. – № 23. – P. 5693 – 5708. Doi: 10.1021/jf204084f.
5. Agati G. Functional role of flavonoids in photoprotection: a new evidence, lessons of the past // Plant Physiol. Biochem. – 2013. – V. 72. – P. 35 – 45.
6. Åhrén I.L. Antihypertensive activity of blueberries fermented by *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 and effects on the gut microbiota in healthy rats // Clin. Nutr. – 2015. – V. 34. – № 4. – P. 719-726. doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.009.
7. Andres-Lacueva C. Antocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory // Nutr. Neurosci. – 2005. – V. 8. – P. 111 – 120.
8. Bagchi D. Anti-angiogenic, antioxidant, and anticarcinogenic properties of a novel antocyanidin-rich berry extract formula // Biochemistry. – 2004. – V. 69. – P. 75-80.
9. Basu A., Rhone M., Lyons T.J. Berries: emerging impact on cardiovascular health // Nutr. – 2010. – V. 68. – P. 168 – 177.
10. Boivin D. Inhibition of cancer cell proliferation and suppression of TNF-induced activation of NF kappaB by edible berry juice // Anticancer Res. – 2007. – V. 27. – P. 937 – 948.
11. Brader L. Polyphenol-rich bilberry ameliorates total cholesterol and LDL-cholesterol when implemented in the diet of Zucker diabetic fatty rats // Rev. Diabet Stud. – 2013. – V. 10. – № 4. – P. 279 – 282.
12. Brandstetter H. The 1.8-Å crystal structure of a matrix metalloproteinase 8-barbiturate inhibitor complex reveals a previously unobserved mechanism for collagenase structure recognition // J. Biol. Chem. – 2001. – V. 276. – P. 17405 – 17412.
13. Bunea A. Antocyanin determination in blueberry extracts and their antiproliferative and apoptotic properties in B16-F10 metastatic murine melanoma cells // Phytochemistry. – 2013. – V. 95. – P. 436 – 444. Doi 10.1016/j.phytochem.2013.06.018.
14. Çoban J. Blueberry treatment decreased D-galactose-induced oxidative stress and brain damage in rats // Metab. Brain Dis. – 2015. – V. 30. – № 3. – P. 793-802. Doi: 10.1007/s11011-014-9643-z.
15. Diaconeasa Z. Antiproliferative and antioxidant properties of antocyanidin rich extract from, blueberry and blackcurrant juice // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – V. 16. – P. 2352 – 2365. Doi: 10.3390/ijms16022352.
16. Ferreira D., Slade D. Oligomeric proanthocyanidins: naturally occurring O-heterocycles // Nat. Prod. Rep. – 2002. – V. 19. – P. 517 – 541.
17. Gordillo G. Oral administration of blue berry inhibits angiogenic tumor growth and enhances survival of mice with endothelial cell neoplasm // Antioxid. Redox Signal. – 2009. – V. 11. – P. 47 – 58.
18. Goyarzu P. Blueberry supplemented diet: effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats // Nutr. Neurosci. – 2004. – V. 7. – P. 75 – 83.
19. Grenier D. Dual Action of Myricetin on Porphyromonas gingivalis and the Inflammatory Response of Host Cells: A Promising Therapeutic Molecule for Periodontal Diseases // PLoS One. – 2015. – V. 10. – № 6. – e0131758. doi: 10.1371/journal.pone.0131758.
20. He F. Biosynthesis and genetic regulation of proanthocyanidins in plants // Molecules. – 2008. – V. 13. – P. 2674 – 2703. Doi: 10.3390/molecules13102674
21. Jonson M.H. Antocyanins and proanthocyanidins from blueberry-blackberry fermented beverages inhibit markers of inflammation in macrophages and carbohydrate-utilizing enzymes in vitro // Mol. Nutr. Res. – 2013. – V. 57. – № 7. – P. 1182 – 1197. Doi: 10.1002/mnfr.201200678.
22. Jonson S.A. Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // J. Acad Nutr. Diet. – 2015. – V. 115. – № 3. – P. 369 – 377.
23. Jung S. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status // – 2013. – V. 105. – P. 219-236.
24. Kanaya N. Whole blueberry powder inhibits metastases of triple negative breast cancer in a xenograft mouse model through modulation of inflammatory cytokines // Nutr Cancer. – 2014. – V. 66. – P. 242 – 248. Doi: 10.1080/01635581.2014.863366.
25. Kunz S. Uptake and bioavailability of antocyanins and phenolic acids from grape/blueberry juice and smoothie in vitro and in vivo // Br. J. Nutr. – 2015. – V. 113. – № 7. – P. 1044 – 1055. Doi: 10.1017/S0007114515000161.
26. Lasekan O. Exotic berries as a functional food // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2014. – V. 17. – № 6. – P. 589 – 595. Doi: 10.1097/MCO.000000000000109.
27. Lee S.G. Berry antocyanins suppress the expression and secretion of proinflammatory mediators in macrophages by inhibiting nuclear translocation of NF-κB independent of NRF2-

- mediated mechanism // *J. Nutr. Biochem.* – 2014. – V. 25. – № 4. – P. 404-411. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.12.001.
28. Louis X.L. Blueberry polyphenols prevent cardiomyocyte death by preventing calpain activation and oxidative stress // *Food Funct.* – 2014. – V. 5. – № 8. – P. 1785-1794. doi: 10.1039/c3fo60588d.
29. Lyons M.M. Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries // *J. Agric Food Chem.* – 2003. – V. 51. – № 20. – P. 5867 – 5870.
30. Manganaris G.A. Berry antioxidants: small fruits providing large benefits // *J. Sci Food Agric.* – 2014. – V. 94. – № 5. – P. 825 – 833. Doi: 10.1002/jsfa.6432.
31. Marin L. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism, antimicrobial properties // *BioMed Res. Intern.* – 2015. – V. 2015. – Art.ID905215, 18 p. Doi: org/10.1155/2015/905215
32. McAnulty L.S. Effect of blueberry ingestion on natural killer cell counts, oxidative stress, and inflammation prior to and after 2.5 h of running // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2011. – V. 36. – № 6. – P. 976-984. Doi: 10.1139/h11-120.
33. Mellway R.D. The wound-, pathogen- and ultraviolet B-responsive MYB134 gene encodes an R2R3 MYB transcription factor that regulates proanthocyanidin synthesis in poplar // *Plant Physiol.* – 2009. – V. 150. – № 2. – P. 924 – 941. Doi: 10.1104/pp.109.139071.
34. Mikulic-Petkovsek M. Composition of sugars, organic acids, and total phenolics in 25 wild or cultivated berry species // *J. Food Sci.* 0 2012. – V. 77. – № 10. – P. 1064-1070. Doi:10.1111/j.1750-3841.2012.02896.x.
35. Mori M., Yoshida K., Ishigaki Y. UV-protective effect of a polyacylated anthocyanin, HBA, in flower petals of the blue morning glory, *Ipomoea tricolor* cv. Heavenly Blue // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 2015 – 2020.
36. Moze S. Phenolics in Slovenian bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) and blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.) // *J. Agric Food Chem.* – 2011. – V. 59. – № 13. – P. 6998 – 7004. Doi: 10.1021/jf200765n.
37. Muller D., Schantz M., Richling E. High performance liquid chromatography analysis of anthocyanins in bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.), blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.), and corresponding juices // *J. Food Sci.* – 2012. – V. 77. – № 4. – P. 340 – 345. Doi: 10.1111/j.1750 – 3841.2011.02606.x.
38. Neto C.C. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2007. – V. 51. – P. 652 – 664.
39. Nile S.H. Park S.W. Edible berries: bioactive components and their effect on human health // *Nutrition.* – 2014. – V. 30. – № 2. – P. 134-144. Doi: 10.1016/j.nut.2013.04.007.
40. Ong K.C., Khoo H.E. Biological effects of myricetin // *Gen. Pharmac.* – 1997. – V. 29. – P. 121-126.
41. Osman N. Endotoxin- and D-galactosamine-induced liver injury improved by the administration of Lactobacillus, Bifidobacterium and blueberry // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – V. 39. – P. 849 – 856.
42. Paredes-Lopez O. Berries improving human health and healthy aging, and promoting quality life-a review // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 2010. – V. 65. – № 3. – P. 299-308.
43. Poulouse S.M. Protective effects of blueberry- and strawberry diets on neuronal stress following exposure to (56) Fe particles // *Brain Res.* – 2014. – V. 1593. – P. 9 – 18. Doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.028.
44. Prencipe F.P. Metabolite profiling of polyphenols in Vaccinium berries and determination of their chemopreventive properties // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2014. – V. 89. – P. 257 – 267. Doi: 10.1016/j.jpba.2013.11.016.
45. Rasmussen S.E. Dietary proanthocyanidins: occurrence, dietary intake, bioavailability, and protection against cardiovascular disease // *Mol. Nutr. Res.* – 2005. – V. 49. – P. 159 – 174.
46. Ren T., Huang C., Cheng M. Dietary blueberry and bifidobacteria attenuate nonalcoholic fatty liver disease in rats by affecting SIRT1-mediated pathway // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2014. – 2014:469059. Doi: 10.1155/2014/469059.
47. Rendeiro C. Blueberry supplementation induces spatial memory improvements and region-specific regulation of hippocampal BDNF mRNA expression in young rats // *Psychopharmacology (Berl).* – 2012. – V. 223. – № 3. – P. 319-330. doi: 10.1007/s00213-012-2719-8.
48. Seeram N.P. Berry fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease // *J. Agric Food Chem.* – 2008. – V. 56. – № 3. – P. 627-629. Doi: 10.1021/jf071988k.
49. Seeram N.P. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro // *J. Agric Food Chem.* – 2006. – V. 54. – № 25. – P. 9329 – 9339.
50. Serafino A. Differentiation of human melanoma cells induced by cyaniding-3-O-beta-glucopyranoside. *FASEB J.* – 2004. – V. 18. – P. 1940 – 1942.
51. Slatnar A. The effect of bioactive compounds on in vitro and in vivo antioxidant activity of different berry juices // *PLoS One.* – 2012. – V. 7. – № 10. – e47880. Doi 10.1371/journal.pone.0047880.
52. Smeriglio A., Monteleone D., Trombetta D. Health effect of *Vaccinium myrtillus* L.: evaluation of efficacy and technological strategies for preservation of active ingredients // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2014. – V. 14. – № 7. – P. 567 – 584.
53. Shih P.H., Yeh C.T., Yen G.C. Effects of anthocyanins on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human gastric adenocarcinoma cells // *Food Chem Toxicol.* – 2005. – V. 55. – P. 1557 – 1566.
54. Stull A.J. Blueberries improve endothelial function, but not blood pressure, in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Nutrients.* – 2015. – V. 7. – № 6. – P. 4107-4123. doi: 10.3390/nu7064107.
55. Sugiyama A., Shitan N., Yazaki K. Involvement of a soy-bean ATP-binding cassette-type transporter in the selection of genistein, a signal flavonoid in legume-Rhizobium symbiosis // *Plant Physiol.* – 2007. – V. 144. – № 4. – P. 2000 – 2008.
56. Tan L. Cyanidin-3-O-galactoside and blueberry extracts supplementation improves spatial memory and regulates hippocampal ERK expression in senescence-accelerated mice // *Biomed. Environ. Sci.* – 2014. – V. 27. – № 3. – P. 186-196. doi: 10.3967/bes2014.007.
57. Van Breda S.G.J. Can transcriptomics provide insight into the chemopreventive mechanisms of complex mixtures of phytochemicals in humans // *Antiox. Redox Signaling.* – 2014. – V. 20. – № 14. – P. 2107 – 2113. Doi: 10.1089/ars.2013.5528
58. Veberic R. Anthocyanin composition of different wild and cultivated berry species // *LWT Food Sci. Technol.* – 2015. – V. 60. – P. 509 – 517.
59. Vyas P. Chemical analysis and effect of blueberry and ligonberry fruits and leaves against glutamate-mediated excitotoxicity // *J. Agric Food Chem.* – 2013. – V. 61. – № 32. – P. 7769 – 7776. Doi: 10.1021/jf401158a.
60. Wang L.-S., Stoner G. Anthocyanins and their role in cancer prevention // *Cancer Lett.* – 2008. – V. 269. – № 2. – P. 281 – 290. Doi:10.1016/j.canlet.2008.05.020.
61. Wang S.Y., Jiao H. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen // *J. Agric Food Chem.* – 2000. – V. 48. – P. 5677 – 5684.
62. Wang Y.P. Effect of blueberry on hepatic and immunological functions in mice // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2010. – V. 9. – № 2. – P. 164-168.
63. Wang Y.P. Effects of blueberry on hepatic fibrosis and transcription factor Nrf2 in rats // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – V. 16. – № 21. – P. 2657 – 2663. Doi: 10.3748/wjg.v16.i21.2657
64. Wang Y. Dietary supplementation of Blueberry juice enhances hepatic expression of metallothionein and attenuates liver fibrosis in rats // *PLOS ONE.* – 2013. – V. 8. – № 3. – P. e58659.
65. Wu X. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption // *J. Agric Food Chem.* – 2006. – V. 54. – P. 4069 – 4075.
66. Zufkin M. Gene expression and metabolite profiling of developing highbush blueberry fruit indicates transcriptional regulation of flavonoid metabolism and activation of abscisic acid metabolism // *Plant Physiol.* – 2012. – V. 158. – P. 200 – 224.