

УДК 634.717

СОДЕРЖАНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЕЖЕВИКИ

И. В. Сафронова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник

И. А. Гольдина, научный сотрудник

К. В. Гайдуль, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Козлов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии

E-mail: ivsafronova@mail.ru

Ключевые слова: ежевика, биологически активные компоненты, полифенольные соединения, фармакологическая активность.

Реферат. В обзоре приведены данные о ежевике как источнике ценных питательных веществ и широкого спектра биологически активных полифенольных соединений класса флавоноидов – антоцианов, проантоцианидинов, флавонолов. Биологические свойства полифенолов ягод ежевики включают противовоспалительное, противомикробное, гипогликемическое, противоопухолевое действие, которое опосредуется антиоксидантными, антипролиферативными и антиметастатическими свойствами, а также снижением выраженности асептического воспаления в клетках опухоли.

THE CONTENT AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF BLACKBERRY

I. V. Safronova, Candidate Medical Sciences, researcher

I. A. Goldina, researcher

K. V. Gaidul, Doctor Medical Sciences, Professor

V. A. Kozlov, Doctor Medical Sciences, Professor, academician RAS

Research Institute of fundamental and clinical immunology

Key words: blackberry, biologically active components, polyphenolic compounds, pharmacological activity.

Abstract. The review contains the data about blackberry as a source of valuable nutrients and a wide range of biologically active polyphenolic compounds of the class of flavonoids – anthocyanins, proanthocyanidins, flavonols. Biological properties of blackberry berries polyphenols include, anti-inflammatory, antimicrobial, hypoglycemic, as well as the antitumor effect, which is mediated by the antioxidative, antiproliferative and antimetastatic properties, as well by the decrease of the of aseptic inflammation severity in tumor cells.

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями, проведенными во многих странах, показано, что диета, богатая растительными продуктами (фрукты, ягоды, овощи, орехи, специи, зеленные и зерновые культуры), замедляет процессы старения и снижает риск возникновения таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания, рак, болезнь Паркинсона и Альцгеймера [1–3]. Значительное количество пищевых растений, наряду с содержанием в них питательных веществ, витаминов, макро– и микроэлементов, характеризуется наличием компонентов, не имеющих непосредственно пищевой ценности, но обладающих широким спектром терапевтических свойств. Эти компоненты представлены преимущественно полифенольными соединениями различных групп. Они устойчивы к деградации в пищеварительном тракте, легко всасываются в кишечнике и имеют сродство к различным тканям организма, где реализуют свое биологическое действие [4]. Среди растений с плодами в виде ягод плоды черники (*Vaccinium myrtillus*), еже-

вики (*Rubus allegheniensis fruticosus*), черной смородины (*Ribes nigrum*), голубики (*Vaccinium corymbosum*), черноплодной рябины (*Aronia melanocarpa*), клюквы (*Vaccinium macrocarpon*), винограда (*Vitis vinifera*), малины (*Rubus idaeus*) и клубники (*Fragaria x ananassa*) являются наиболее ценными источниками полифенолов [2–8] и благодаря их высокой концентрации и качественному разнообразию, данные ягоды называются «суперфруктами». Большинство ягод глубоко исследованы и широко распространены на территории Российской Федерации, тогда как ежевика, являясь ценным источником биологически активных соединений, характеризуется малой распространенностью несмотря на ее устойчивость к климатическим условиям России и недостаточно широко используется в пищу. В представленном обзоре литературы приводятся данные современных исследований о содержании основных биологически активных компонентов в различных частях растения ежевики и их фармакологических свойствах.

Ежевика (*Rubus allegheniensis, fruticosus*) – растение рода *Rubus* L. подрода *Eubatus* семейства розовых (Rosaceae). Представляет собой многолетний полукустарник с цилиндрическими побегами, покрытыми тонкими шипами, с очередными тройчатыми, располагающимися на черешках, светло-зелеными листьями. Для ежевики характерны белые пятичленные, собранные в соцветия обоеполые цветки. Плод – сборная сложная сочная ягода – костянка с восковым налётом. Цвет созревших ягод от темно-фиолетового до пурпурного [9].

Сорта ежевики по характеру роста побегов подразделяют на две основные группы – куманика и росяника, а также ряд переходных форм. Куманика характеризуется прямостоячими мощными молодыми побегами и достигает высоты 3–4 м. У росяники побеги, достигающие в длину 4–6 м, стелются по земле и в естественном виде формируют непроходимые заросли. Она более урожайна, образует крупные сочные плоды, которые созревают раньше, чем у куманики. Переходные формы – наиболее распространенная группа, у них побеги первоначально растут вертикально вверх, а затем под своей массой изгибаются и стелются по земле, образуя в месте изгиба колено высотой 50–70 см. В России высокую ценность ежевики оценил еще И. В. Мичурин, который в начале XX в. исследовал перспективность ее разведения. Он описал основные сорта, которые и в настоящее время выращиваются в России. Самыми распространенными из них являются Техас, Изобильная, Восточная, Энорм, Обновленная, Красная ежевика, Урания, а также росяника Лукреция. Основная коллекция сортов сосредоточена в Майкопской и Павловской опытных станциях ВИР. Многочисленная коллекция зарубежных и отечественных сортов, а также местных дикорастущих форм ежевики находится в саду Томского университета.

Плоды ежевики употребляют в пищу в свежем виде, используют в производстве соков, сиропов, джемов, варенья и вина. В народной медицине используют и плоды, и надземные части растения в качестве общеукрепляющего, противовоспалительного, кровоостанавливающего, вяжущего, мочегонного и потогонного средства [9].

Плоды ежевики обладают высокой пищевой ценностью и содержат в своем составе необходимые организму человека биологически активные вещества. Основную часть плодов составляет вода – 80–88,9%. Сумма сахаров в ягодах ежевики от 2,1 до 8,9%. Основными сахарами являются фруктоза и глюкоза, в небольших количествах содержится сахароза, хотя в отдельных сортах ежевики она отсутствует. Плоды дикорастущей и культивируемой ежевики имеют гармоничный вкус за счёт высокого содержания сахаров, сахаро-кислотный коэффициент для дикорастущей ежевики составляет 6,6, а для культивируемых сортов 9,7 [10]. Полисахариды ежевики представлены пектиновыми веществами (0,4–0,6%) и клетчаткой (4,0%) [9]. Содержание белков и жиров в ягодах составляет 1,39 г и 0,49 г/ 100 г соответственно [5,11].

Плоды ежевики содержат широкий спектр минеральных веществ: макроэлементов (калия, кальция, фосфора, магния, натрия) и микроэлементов, являющихся компонентами антиоксидантной системы организма (марганец, железо, медь, цинк, селен) [12].

Биологически активные вещества ежевики представлены полифенольными соединениями, витаминами, жирными кислотами, органическими кислотами.

Полифенольные соединения. Плоды, побеги и листья ежевики характеризуются высоким содержанием полифенолов – от 83,02 до 334,24 мг/г. Среди них преобладают антоцианы (до 118 мг/л) и эллаготанины (51,59–251,01 мг/г). Обнаружены также тритерпены и стильбены [13–15]. Содержание фенольных соединений выше в эпидермисе и непосредственно в ткани плода, чем в его центральной части. Согласно данным [16], уровень фенольных соединений в растениях определяется ареалом распространения данного растения. Так, ягодные растения, произрастающие в холодном северном климате с коротким вегетационным периодом, без удобрений и пестицидов, характеризуются более высоким содержанием полифенолов, чем растения того же сорта, которые растут в мягком климате.

Флавоноиды ежевики представлены флаванами, флавонолами, антоцианами. Из флаванов в данном растении обнаружены свободные и конденсированные катехины: (+) – катехин, (–) – эпикатехин, эпикатехин-галлат, которые являются мощными антиоксидантами. Среди флавонолов идентифицированы гликозиды кемпферола (кемпферол-глюкозид, кемпферол-гацетилгалактозид), кверцетина (кверцетин-3-О-галактозид, кверцетин-3-О-глюкуронид, кверцетин-3-О-глюкозид, кверцетин-3-О-рутинозид, кверцетин-3-О-рамнозид), мирицетина (мирицетин-3-О-галактозид, мирицетин-3-О-глюкозид) [8]. Антоцианы плодов и листьев ежевики представлены гликозидами цианидина (цианидин-3-О-глюкозид, цианидин-3-О-галактозид, цианидин-3-О-арабинозид, цианидин-3-О-ксилозит), пеларгонидина (пеларгонидин-3-О-глюкозид), мальвидина (мальвидин-3-О-глюкозид) [4,8,17]. Цианидин-3-О-сахарид содержится в стеблях и листьях ежевики [18]. Содержание антоцианов в ягодах ежевики, по данным [14], составляет 134,6–152,2 мг/100 г сырой массы. В ягодах присутствуют и проантоцианидины, в частности, процианидин В1 [15].

Среди **фенольных кислот** плодов и листьев ежевики идентифицированы производные бензойной и коричной кислоты – галловая и эллаговая кислоты, а также п-кумаровая и кофейная [13], причем содержание эллаговой кислоты, мирицетина и кемпферола выше в плодах дикорастущей ежевики по сравнению с ее культивируемыми сортами [19].

Свежие ягоды данного вида обычно доступны для потребления лишь несколько месяцев в году, поэтому значительная часть их урожая перерабатывается в сок, напитки, вино, варенье, мармелад, желе, а также хранится в замороженном или сушеном виде. При этом очень актуально максимальное сохранение фенольных соединений в процессе переработки ягод, способствующее сохранению их биологической активности. Данной проблеме посвящено множество исследований. Так, в работе [20] исследовали влияние термической обработки на изменение содержания фенольных соединений в свежих ягодах и порошках, полученных из ягод и семян ежевики. Авторы установили, что в процессе сушки происходит снижение суммарного количества фенольных соединений. Для всех образцов было характерно преобладание гликозидов кверцетина над гликозидами кемпферола. Концентрация гликозидов кверцетина в порошках из ягод и семян ежевики и гликозидов кемпферола в порошке из семян уменьшается по сравнению с их количеством в исходном сырье, тогда как содержание гликозидов кемпферола превосходит их количество в свежих ягодах. В порошке из ягод ежевики отмечено появление агликона флавонолов – кверцетина. Показано также, что жмых ягод ежевики даже после замораживания и длительного хранения является богатым источником биологически активных ингредиентов [21].

Танины, придающие терпкий вкус и стабилизирующие антоцианы путем связывания с ними с образованием сополимеров, составляют основную часть дубильных веществ, содержащихся в ежевике [14].

Каротиноиды – группа жирорастворимых природных пигментов – в ягодах ежевики представлены лютеином, β-криптоксантином, ликопеном, зеаксантином, β- и α-каротином. Их содержание зависит от степени зрелости плода [22].

Ягоды ежевики являются источником **витаминов**, таких как А – 17 мг/100 г, В₁–0,01, В₂–0,05–2,3, В₃–0,04, В₅–0,24, В₆–0,058, В₉–4, С – 15, Е – 1,2 мг/100 г) [11].

В плодах ежевики идентифицированы **жирные кислоты** – пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, α-линоленовая, а также триацилглицерол, токоферолы – α-, γ- и δ-, δ-токотриенол [13]. Причем они преимущественно содержатся в сырье, остающемся после получения сока. Например, согласно данным [10], состав выжимок и шрота характеризуется высоким содержанием пищевых волокон, антоцианов и минеральных веществ. Отмечалось также высокое содержание масла в сухих выжимках – до 11,9%. Масло, извлеченное из выжимок плодов, содержало полиненасыщенные жирные кислоты (до 80%) – линолевую (w-6) и α-линоленовую (w-3). Во фракции неомыляемых веществ ежевичного масла содержится до 445 мг/100 г токоферолов (α, β, γ, δ) и до 11 мг/100 г каротиноидов, что позволяет использовать его в качестве продукта функционального питания.

В плодах ежевики идентифицированы **органические кислоты**, такие как лимонная, яблочная, винная, хлорогеновая, салициловая, которые благоприятно влияют на процесс пищеварения, способствуют поддержанию физиологического состава микрофлоры кишечника человека, тормозят процессы брожения и гниения [9]. Кроме того, в ягодах ежевики содержатся ароматические соединения группы **фуранов**, основной из которых, 5-оксиметилфурфурол, обеспечивает характерный аромат плодов [15].

Фармакологическая активность ежевики. Известно, что ягоды, фрукты, овощи, травы и специи, помимо их высокой пищевой ценности, обладают и фармакологической активностью. Их терапевтический эффект, во многом, обусловлен содержащимися в них биологически активными веществами и антиоксидантными компонентами, а также синергичным эффектом между ними. Согласно современным данным, у биологически активных компонентов ежевики идентифицированы антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые свойства, гипогликемическое действие.

Антиоксидантные и противоопухолевые свойства. Противоопухолевые свойства ежевики описаны целым рядом исследователей. При исследовании способности сока различных ягод связывать активные формы кислорода (АФК) – перекись водорода (H₂O₂), гидроксильный радикал (ОН) и синглетный кислород (O₂) установлено [23], что сок ежевики обладал самой высокой способностью связывать АФК благодаря содержанию в ней антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, аскорбатпероксидазы, глутатионпероксидазы и глутатион-редуктазы, которые обеспечивают защиту клеток от окислительного стресса. Активация антиоксидантных ферментов позитивно коррелирует с антиоксидантной способностью ягод [24, 25]. Способность полифенольных соединений, содержащихся в ежевике, к связыванию АФК, в сочетании с наличием антиоксидантных ферментов, приводит к снижению концентрации активных форм кислорода в клетке и способствует поддержанию баланса внутриклеточного окисления и восстановления [26, 27]. Описано также, что длительное потребление антоцианов и эллаготанинов, содержащихся в ежевике, оказывает положительное влияние на активность антиоксидантных ферментов и не приводит к повышению уровня окислительных маркеров у здоровых крыс [13]. Присутствие цианидин-3-О-глюкозида, являющегося ведущим антоцианом плодов ежевики, обеспечивает ей способность подавлять индуцированное пероксид-радикалом внутриклеточное окисление [28]. Согласно данным [29], листья ежевики являются богатым источником полифенольных соединений (до 12678 мг/100 г) и преимущественно содержат 3,4-дигидроксibenзойную кислоту (208 мг/100 г), эллаговую кислоту (19 мг/100 г) и мирицетин (466 мг/100 г), обладая высокой антиоксидантной активностью (от 1805,8 до 2936,6 мкмоль ТЕ/г), и эффективно подавляя аутоокисление линолевой кислоты.

Антоцианы ягод ежевики обладают противоопухолевыми свойствами. В работе [30] исследовано действие очищенного антоциана, содержащегося в ежевике, – цианидин-3-О-

глюкозида. В опытах *in vivo* под действием цианидин-3-О-глюкозида уменьшалось количество доброкачественных и злокачественных опухолей кожи, индуцированных промоторами опухолевого роста – форбол-12-миристан-13-ацетатом и 7,12-диметилбензантраценом. *In vitro* преинкубация эпителиальных JB6 клеток с цианидин-3-О-глюкозидом подавляла индуцированную УФ – облучением и форбол-12-миристан-13-ацетатом активацию факторов транскрипции NF-κB и AP-1, а также экспрессию циклооксигеназы-2 и фактора некроза опухоли α. Эти эффекты, вероятно, были опосредованы способностью цианидин-3-О-глюкозида осуществлять негативный контроль активности митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Цианидин-3-О-глюкозид также блокировал индуцированную форбол-12-миристан-13-ацетатом опухолевую трансформацию JB6 клеток. Кроме того, цианидин-3-О-глюкозид оказывал антипролиферативное действие на опухолевые клетки A549 карциномы легкого человека *in vitro*. Экспериментальные исследования *in vivo* показали, что цианидин-3-О-глюкозид подавляет рост ксенотрансплантата опухоли A549 и значительно тормозит метастазирование опухолевых клеток у мышей, ингибирует миграцию и инвазию клеток A549 карциномы легкого человека.

Противоопухолевое действие полифенольных соединений ежевики исследовали на экспериментальной модели N – нитрозометилбензиламин (NMBA) -индуцированного рака пищевода у крыс линии Фишер 344. Было показано, что наиболее эффективна была эллаговая кислота при условии присутствия её в рационе животных до, во время и после воздействия на них канцерогена. Ягоды ежевики (семена и мякоть плода) содержат высокие концентрации данной кислоты. Было установлено, что при добавлении сублимированных плодов в концентрации 5–10% к синтетической диете AIN-76 экспериментальным животным с NMBA-индуцированным раком пищевода происходит снижение образования очагов опухоли на 25–56% [31, 32]. Исследовалось противоопухолевое действие экстракта эллаготанинов ягод ежевики при опухолях слизистой желудка [33]. *In vitro* внесение экстракта эллаготанина в клеточную линию AGS аденокарциномы желудка, активированную TNF-α и ИЛ-1β для стимуляции транскрипции и ядерной транслокации NF-κB, а также секреции IL-8, приводило к подавлению TNF-α -индуцированной транскрипции и ядерной транслокации NF-κB (на 57–67% при концентрации 2 мкг/мл). Экстракт эллаготанина подавлял TNF-α-и ИЛ-1β – стимулированную секрецию IL-8 в низких концентрациях (IC₅₀ 0,7–4 мкг/мл), т. е. снижал выраженность асептического воспаления в клетках опухоли.

Экстракт ежевики в диапазоне концентраций 50–200 мкг/мл дозозависимо подавлял пролиферацию опухолевых клеток линий HT-29 и HCT-116 аденокарциномы толстого кишечника. Кроме того, данный экстракт индуцировал апоптоз клеток HL-60 лейкемии человека, причем этот эффект был дозозависимым [34]. Была выявлена положительная корреляция между антиоксидантной активностью, содержанием антиоксидантов и противоопухолевыми свойствами ежевики [35].

Таким образом, биологически активные вещества ежевики обладают противоопухолевыми свойствами, которые реализуются разносторонним воздействием на клетку – способностью нейтрализовать активные радикалы кислорода как через повышение активности ферментов-антиоксидантов, так и путем непосредственного подавления индуцированного внутриклеточного окисления, а также прямым антипролиферативным действием, индукцией апоптоза раковых клеток, снижением способности к метастазированию опухоли.

Антибактериальная и противовоспалительная активность. Биологически активные вещества, содержащиеся в ежевике, обладают широким спектром антибактериальной активности. Так, противомикробное действие метанолового экстракта различных частей ежевики изучали в отношении штаммов бактерий *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Streptococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus subtilis*, *Citrobacteri* sp., *Pseudomonas aeruginosa*. Было установлено, что исследованные экстракты подавляют рост бактерий, при этом мини-

мальная ингибирующая концентрация возрастает в ряду «ствол > корень > листья > плоды» [29]. Сок плодов ежевики активен в отношении *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus marcescens*, *Escherichia coli* и подавляет их рост на 50–75%. Экстракт надземных частей ежевики метанолом тормозит рост микобактерии туберкулеза [36]. Сок плодов обладает выраженным антимикробным действием в отношении возбудителей кишечных инфекций – *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus rhamnosus*. Авторы исследования делают выводы о возможности использования сока ежевики в качестве консерванта в пищевой промышленности [37].

Экстракт листьев и очищенные полифенолы листьев ежевики оказывают антимикробное действие в отношении двух штаммов *H. pylori* (CagA⁺ 10K и CagA[–] G21) с разной степенью вирулентности. Значения антиоксидантной активности (ТЕАС) исследованных соединений варьировали от 4,88 (у галловой кислоты) до 1,60 (у кемпферола), тогда как антиоксидантная активность экстракта листьев составила 0,12. Минимальные бактерицидные концентрации (МБС) экстракта листьев ежевики для штаммов *H. pylori* G21 и 10K составили 1200 и 1500 мкг/мл соответственно через 24 ч выдержки и 134 и 270 мкг/мл после 48 ч экспозиции. Максимальная активность в отношении данных штаммов отмечалась у эллаговой кислоты и кемпферола. Однако взаимосвязь между противомикробной активностью и антиоксидантной способностью изучаемых компонентов выявлена только для штамма *H. pylori* CagA[–] G21 [38]. Другими авторами [33] при исследовании противовоспалительного действия экстракта эллаготанинов ягод ежевики при воспалительных процессах в слизистой желудка было установлено, что употребление крысами с этанол-индуцированными язвами слизистой желудка экстракта эллаготанина приводило к уменьшению количества язв на 88% и защищало от этанол-индуцированного оксидативного стресса.

В опытах *in vitro* продемонстрирована также противовоспалительная активность водного экстракта плодов ежевики, превышающая по своему эффекту ацетилсалициловую кислоту. Механизмом противовоспалительного действия экстракта было подавление выработки гиалуронидазы [39]. В другом исследовании показано, что ингибирование гиалуронидазы связано с танинами GOD – типа [40]. Имеются данные, что цианидин-3-О-глюкозид экстракта ежевики подавляет выработку медиатора воспаления NO, оказывая противовоспалительное действие. Подавляющий эффект опосредуется как ингибированием экспрессии синтазы окиси азота, так и снижением его активности [41].

Гипогликемическая активность ежевики. Гипогликемическое действие компонентов ежевики продемонстрировано в целом ряде современных исследований. Например, водный экстракт листьев ежевики оказывает гипогликемическое действие и у здоровых крыс, и у животных со стрептозоцин-индуцированным сахарным диабетом. Уровень секреции инсулина при этом не изменяется. Авторы предполагают, что гипогликемическое действие экстракта обусловлено экстрапанкреатическими механизмами, такими как стимуляция поглощения глюкозы периферическими тканями, коррекция инсулинрезистентности, подавление продукции эндогенной глюкозы или активация гликогенеза путём стимуляции активности гликогенсинтазы [42]. Согласно данным [43], экстракт листьев ежевики подавляет активность кишечного фермента α -глюкозидазы, а также панкреатической α -амилазы. Прессованный остаток из двух культивируемых сортов ежевики – Thornfree и Čačanska bsetrna – оказывает ингибирующее действие на активность α -глюкозидазы уже при самой низкой концентрации – 0,02 мг/мл, в то время как полное ингибирование активности фермента наблюдается в диапазоне концентраций 0,63–2,50 мг/мл [44].

Таким образом, представленные в данном обзоре литературы результаты исследований о ежевике как источнике не только питательных веществ, но и широкого спектра биологически активных полифенольных соединений класса флавоноидов – антоцианов, проантоциа-

нидинов, флавонолов, обладающих противовоспалительным, противомикробным, гипогликемическим, а также противоопухолевым действием, которое опосредуется антиоксидантными, антипролиферативными и антиметастатическими свойствами, а также снижением выраженности асептического воспаления в клетках опухоли – обуславливают её значимость как ценного продукта функционального питания, а также как потенциального сырья для разработки новых лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Alissa E.M., Ferns G.A.* Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk // *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* – 2017. – Vol. 57, N 9. – P. 1950–1962. DOI: 10.1080/10408398.2015.1040487.
2. *Liu R.H.* Dietary bioactive compounds and their health implications // *J. of Food Science.* – 2013. – Vol. 78, S 1. – P. A18–A25. – DOI: 10.1111/1750-3841.12101.
3. *Dietary* intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations / R. Zamora-Ros, N.G. Forouhi, S.J. Sharp [et al.] // *J. Nutr.* – 2014. – Vol. 144, N 3. – P. 335–343. – DOI: 10.3945/jn.113.184945.
4. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина* / Ю. С. Тараховский, Ю. А. Ким, Б. С. Абдралилов, Е. Н. Музафаров; отв. ред. Е. И. Маевский – Пущино: Synchronbook, 2013. – 310 с.
5. *Гольдина И. А., Сафронова И. В., Гайдуль К. В.* Полифенольные соединения черники: особенности биологической активности и терапевтических свойств // *Международ. журн. приклад. и фундаментал. исследований.* – 2015. – № 10. – С. 221–228.
6. *Арония черноплодная: биологическая активность и перспектива использования в медицине* / И. В. Сафронова, И. А. Гольдина, К. В. Гайдуль, В. А. Козлов // *Инновации и продовольственная безопасность.* – 2014. – № 3. – С. 32–43.
7. *Сафронова И. В., Гольдина И. А., Гайдуль К. В.* Биологически активные компоненты клюквы и их применение в медицине // *Инновации и продовольственная безопасность.* – 2015. – № 1 (7). – С. 6–18.
8. *Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries* / S. Skrovankova, D. Sumczynski, J. Mlcek [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, N 10. – P. 24673–24706.
9. *Экспертиза дикорастущих плодов, ягод и травянистых растений. Качество и безопасность* / И. Э. Цапалова, М. Д. Губина, О. В. Голуб, В. М. Позняковский. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во. 2005. – 211 с.
10. *Кадочникова Е. Н.* Товароведная характеристика плодов дикорастущей и культивируемой ежевики и продуктов её переработки: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2007. – 16 с.
11. *Исследование антиоксидантной активности настоев из ежевики и клюквы, приготовленных методом ультразвукового экстрагирования* / Н. С. Родионова, М. В. Мануковская, Я. П. Коломникова, М. В. Серченя // *Пищевая биотехнология.* – 2015. – № 4. – С. 98–103.
12. *Nile S.H., Park S.W.* Edible berries: bioactive components and their effect on human health // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30, N 2. – P. 134–144. DOI: 10.1016/j.nut.2013.04.007.
13. *Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus Rubus* / J. Li, L.F. Du, He Y. [et al.] // *Chem. Biodivers.* – 2015. – Vol. 12, N 12. – P. 1809–47.
14. *Szajdek A., Borowska E.J.* Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: a review // *Plant. Foods Hum. Nutr.* – 2008. – Vol. 63, N4. – P. 147–156. – DOI: 10.1007/s11130-008-0097-5.
15. *Rubus fruticosus L.: constituents, biological activities and health related uses* / M. Zia-Ul-Haq, M. Riaz, V. De Feo [et al.] // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19, – N 8. – P. 10998–11029. – DOI: 10.3390/molecules190810998.
16. *Shahidi F., Naczek M.* Phenolic compounds in fruits and vegetables // *Phenolics in food and nutraceutical.* – 2004. – CRC LLC. – P. 131–156
17. *Антоцианы и антиоксидантная активность плодов некоторых представителей рода Rubus* / Н. Ю. Колбас, М. – А. Силва, П. – Л. Тэссэдр, В. Н. Решетников // *Изв. НАН Беларуси.* – 2012. – № 1. – С. 5–10.
18. *Rubus fruticosus (blackberry) use as an herbal medicine* / R. Verma, T. Gangrade, R. Punasiya, C. Ghulaxe // *Pharmacogn. Rev.* – 2014. – N 16. – P. 101–104. – DOI: 10.4103/0973-7847.134239.

19. Sellappan S., Akoh C. C., Krewer G. Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia-grown blueberries and blackberries // J. Agric. Food Chem. – 2002. – Vol. 50. – P. 2432–2438. – DOI: 10.1021/jf011097r.
20. Джабоева А. С., Жилова Р. М. Фенольный комплекс дикорастущей ежевики // Изв. вузов. Пищ. технология. – 2006. – № 1. – С. 30–32.
21. Blackberry (*Rubus fruticosus* L.) and raspberry (*Rubus idaeus* L.) seed oils extracted from dried press pomace after longterm frozen storage of berries can be used as functional food ingredients / O. Radocaj, V. Vujasinovic, E. Dimic, Z. Basi // Eur. J. Lipid Sci. Technol. – 2014. – Vol. 116. – P. 1–10. – DOI:10.1002/ejlt.201400014.
22. Rutz J. K., Voss G. B., Zambiasi R. C. Influence of the degree of maturation on the bioactive compounds in blackberry (*Rubus* spp.) cv. Tupy // Food Nutr. Sci. – 2012. – Vol. 3. – P. 1453–1460. – DOI:10.4236/fns.2012.310189.
23. 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. – Vol. 48, N 11. – P. 5677–5684. – DOI:10.1021/jf000766i.
24. Survey of antioxidant capacity and phenolic composition of blueberry, blackberry, and strawberry in Nanjing / W. Huang, H. Zhang, W. Liu, C. Li // J. Zhejiang Univ. Sci B. – 2012. – Vol.13, N 2. – P. 94–102. DOI: 10.1631/jzus.B1100137.
25. Jiao H., Wang S. Y. Correlation of antioxidant capacities to oxygen radical scavenging enzyme activities in blackberry // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 48, N 11. – P. 5672–5676. DOI:10.1021/jf000765q.
26. Basu P., Maier C. In vitro antioxidant activities and polyphenol contents of seven commercially available fruits // Pharmacognosy Res. – 2016. – Vol. 8, N 4. – P. 258–264. – DOI: 10.4103/0974-8490.188875.
27. Seeram N. P. Recent trends and advances in berry health benefits research // J. Agric Food Chem. – 2010. – Vol. 58, N 7. – P. 3869–3870. – DOI: 10.1021/jf902806j.
28. Antioxidant assessment of an anthocyaninenriched blackberry extract / I. Elisia, C. Hu, D. G. Popovich, D. D. Kitts // Food Chem. – 2007. – Vol. 101. – P. 1052–1058.
29. Solid-phase extraction of berries' anthocyanins and evaluation of their antioxidative properties / P. Denev, M. Ciz, G. Ambrozova [et al.] // Food Chem. – 2010. – Vol. 123. – P. 1055–1061.
30. Cyanidin-3-glucoside, a natural product derived from blackberry, exhibits chemopreventive and chemotherapeutic activity / M. Ding, R. Feng, S. Y. Wang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, N 25. – P. 17359–17368. DOI:10.1074/jbc.M600861200.
31. Protection against esophageal cancer in rodents with lyophilized berries: potential mechanisms / G. D. Stoner, T. Chen, L. A. Kresty [et al.] // Nutr. Cancer. – 2006. – Vol.54, N 1. – P. 33–46. – DOI:10.1207/s15327914nc5401_5.
32. Stoner G. D., Wang L. S., Casto B. C. Laboratory and clinical studies of cancer chemoprevention by antioxidants in berries // Carcinogenesis. – 2008. – Vol. 29, N 9. – P. 1665–1674. – DOI:10.1093/carcin/bgn142.
33. Ellagitannins from *Rubus* berries for the control of gastric inflammation: in vitro and in vivo studies / E. Sangiovanni, U. Vrhovsek, G. Rossoni [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8., N 8. – e71762. – DOI: 10.1371/journal.pone.0071762. Print 2013.
34. Mechanisms underlying the anti-proliferative effects of berry components in in vitro models of colon cancer / E. M. Brown, C. I. Gill, G. J. McDougall, D. Stewart // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 200–209. DOI:10.2174/138920112798868773.
35. Wang S. Y., Bowman L., Ding M. Methyl jasmonate enhances antioxidant activity and flavonoid content in blackberries (*Rubus* sp.) and promotes antiproliferation of human cancer cells // Food Chem. – 2008. – Vol. 107. – P. 1261–1269. – DOI:10.1016/j.foodchem.2007.09.065.
36. Effect of fruit juices and pomace extracts on the growth of Gram-positive and Gram-negative bacteria / J. Krisch, L. Galgoczy, M. Tolgyesi [et al.] // Acta Biol. Szeged. – 2008. – Vol. 52. – P. 267–270.
37. Effects of blackberry juice on growth inhibition of foodborne pathogens and growth promotion of *Lactobacillus* / H. Yang, D. Hewes, S. Salaheen, [et al.] // Food Control. – 2014. – Vol. 37. – P. 15–20. – DOI:10.1016/j.foodcont.2013.08.042.

38. *Antimicrobial* activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds / S. Martini, C. D'Addario, A. Colacevich [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2009. – Vol. 34, N 1. – P. 50–59. – DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.01.010.
39. *Hyaluronidase* inhibitory activity form the polyphenols in the fruit of blackberry (*Rubus fruticosus* B.) / M.A. Marquina, G.M. Corao, L. Araujo [et al.] // *Fitoterapia*. – 2002. – Vol. 73. – P. 727–729. – DOI:10.1016/S0367-326X(02)00222-8.
40. U.S. Patent US 5843911. Hyaluronidase Inhibitor Containing God-Type Ellagitannin as Active Ingredient/ K. Nakakara, K. Miyagawa, T. Kodama, W. Fujii, 21 August 1998.
41. *Inhibition* of nitric oxide biosynthesis by anthocyanin fraction of blackberry extrac / C. Pergola, A. Rossi, P. Dugo [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2006. – Vol. 15. – P. 30–39. – DOI:10.1016/j.niox.2005.10.003.
42. Jouad H., Maghrani M., Eddouks M. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and Streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Ethnopharmacol.* – 2002. – N 81. – P. 351–356.
43. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes / P. Salehi, B. Asghari, M. A. Esmaili [et al.] // *J. Med. Plant. Res.* – 2013 – Vol. 7. – P. 257–266. – DOI: 10.5897/JMPR11.1320.
44. Najda A., Łabuda H. Content of phenolic compounds and antioxidant properties of fruits of selected orchard shrub species // *Mod. Phytomorp.* – 2013. – Vol. 3. – P. 105–109.

REFERENCES

1. Alissa E.M., Ferns G.A. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk // *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* – 2017. – Vol. 57, N 9. – P. 1950–1962. doi:10.1080/10408398.2015.1040487.
2. Liu R. H. Dietary bioactive compounds and their health implications // *J. of Food Science* – 2013. – Vol. 78, S 1. – P. A18-A25. doi: 10.1111/1750-3841.12101.
3. Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations / Zamora-Ros R., Forouhi N.G., Sharp S.J., [et al.] // *J. Nutr.* – 2014. – Vol. 144, N 3. – P. 335–343. doi: 10.3945/jn.113.184945.
4. Tarahovsky Y.S., Kim Y.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine / Tarahovsky Y.S., Kim Y.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N.// *Pushchino: Synchrobook*, 2013. – 310 p.
5. Goldina I.A., Safronova I. V., Gaidul K. V. Polyphenolic compounds of bilberries: features of biological activity and therapeutic properties // *International journal of applied and fundamental research*. – 2015. – No 10. – C. 221–228.
6. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*): biological activity and prospects in medicine. / Safronova I. V., Goldina I.A., Gaidul K. V., Kozlov V.A.// *Innovations and food security* – 2014. – No 3. – C. 32–43.
7. Safronova I. V., Goldina I.A., Gaidul K. V. Biologically active components of cranberry and it's medical usade // *Innovations and food security*. – 2015. – No 1 (7). – C. 6–18.
8. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries / Skrovankova S., Sumczynski D., Mlcek J., [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, N 10. – P. 24673–24706.
9. Expertise of wild fruits, berries and herbs. Quality and safety. / Tsapalova I.E., Gubin M.D., Golub O. V, Poznyakovskiy V.M.// *Siberian University Press. Novosibirsk*, 2005. – 211 p.
10. Kadochnikova E.N. *Tovarovednyh characteristic fruits of wild and cultivated blackberries and products of its processing*. Author. diss. cand. tehn. Sciences. Novosibirsk. 2007. – 16 p.
11. Investigation of antioxidant activity of blackberry and cranberry liqueurs, prepared by the method of ultrasonic extraction / Rodionova N.S., Manukovskaya M.V., Kolomnikova J.P., Serchenya M.V. // *Bulletin of the Voronezh state university of engineering technologies*. – 2015. – No. 4. – P. 98–103.
12. Nile S.H., Park S.W. Edible berries: bioactive components and their effect on human health // *Nutrition*. – 2014. – Vol.30, N 2. – P. 134–144. doi: 10.1016/j.nut.2013.04.007.
13. Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Rubus* / Li J., Du L.F., He Y. [et al.] // *Chem. Biodivers.* – 2015. – Vol.12, N 12. – P.1809–47.

14. Szajdek A., Borowska E.J. Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: a review // *Plant. Foods Hum. Nutr.* – 2008. – Vol.63, N 4. – P.147–156. doi:10.1007/s11130-008-0097-5.
15. *Rubus fruticosus* L.: constituents, biological activities and health related uses / Zia-Ul-Haq M., Riaz M., De Feo V. [et al.] // *Molecules.* – 2014. – Vol.19. – N 8. – P.10998–11029. doi:10.3390/molecules190810998.
16. Shahidi F., Nacz M. Phenolic compounds in fruits and vegetables // In: *Phenolics in food and nutraceutical.* – 2004. – CRC LLC. – P. 131–156
17. Kolbas N.Y., Silva M. – A., Teissedre P. – L., Reshetnikov V.N. Anthocyanins and antioxidant activity of fruits certain representatives of genus *Rubus*. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. – 2012. – No 1. – P. 5–10.
18. *Rubus fruticosus* (blackberry) use as an herbal medicine / Verma R., Gangrade T., Punasiya R., Ghulaxe C. // *Pharmacogn. Rev.* – 2014. – Vol., N 16. – P.101–104. doi: 10.4103/0973-7847.134239.
19. Sellappan S., Akoh C.C., Krewer G. Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia-grown blueberries and blackberries // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – Vol. 50. – P. 2432–2438. doi: 10.1021/jf011097r.
20. Dzhaboeva A.S., Zhilova R.M. The phenolic complex of wild blackberry.] Proceedings of the universities. Food technology. – 2006. – No. 1. – P. 30–32.]
21. Blackberry (*Rubus fruticosus* L.) and raspberry (*Rubus idaeus* L.) seed oils extracted from dried press pomace after longterm frozen storage of berries can be used as functional food ingredients / Radocaj O., Vujasinovic V., Dimic E., Basi Z. // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 116. – P. 1–10. doi:10.1002/ejlt.201400014.
22. Rutz J.K., Voss G.B., Zambiasi R.C. Influence of the degree of maturation on the bioactive compounds in blackberry (*Rubus* spp.) cv. Tupy // *Food Nutr. Sci.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1453–1460. doi:10.4236/fns.2012.310189.
23. 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. – Vol. 48, N 11. – P. 5677–5684. doi:10.1021/jf000766i.
24. Survey of antioxidant capacity and phenolic composition of blueberry, blackberry, and strawberry in Nanjing / Huang W., Zhang H., Liu W., Li C. // *J. Zhejiang Univ. Sci B.* – 2012. – Vol.13, N 2. – P. 94–102. doi: 10.1631/jzus.B1100137.
25. Jiao H., Wang S.Y. Correlation of antioxidant capacities to oxygen radical scavenging enzyme activities in blackberry // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – Vol. 48, N 11. – P. 5672–5676. doi:10.1021/jf000765q.
26. Basu P., Maier C. In vitro antioxidant activities and polyphenol contents of seven commercially available fruits // *Pharmacognosy Res.* – 2016. – Vol. 8, N 4. – P. 258–264. doi: 10.4103/0974-8490.188875
27. Seeram N.P. Recent trends and advances in berry health benefits research // *J. Agric Food Chem.* – 2010. – Vol. 58, N 7. – P. 3869–3870. doi: 10.1021/jf902806j.
28. Antioxidant assessment of an anthocyaninenriched blackberry extract / Elisia I., Hu C., Popovich D.G., Kitts D.D. // *Food Chem.* – 2007. – Vol. 101. – P. 1052–1058.
29. Solid-phase extraction of berries' anthocyanins and evaluation of their antioxidative properties / Denev P., Ciz M., Ambrozova G. [et al.] // *Food Chem.* – 2010. – Vol. 123. – P. 1055–1061.
30. Cyanidin-3-glucoside, a natural product derived from blackberry, exhibits chemopreventive and chemotherapeutic activity / Ding M., Feng R., Wang S.Y. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, N 25. – P. 17359–17368. doi:10.1074/jbc.M600861200.
31. Protection against esophageal cancer in rodents with lyophilized berries: potential mechanisms / Stoner G.D., Chen T., Kresty L.A. [et al.] // *Nutr. Cancer.* – 2006. – Vol.54, N 1. – P. 33–46. doi:10.1207/s15327914nc5401_5.
32. Stoner G.D., Wang L.S., Casto B.C. Laboratory and clinical studies of cancer chemoprevention by antioxidants in berries // *Carcinogenesis.* – 2008. – Vol. 29, N 9. – P. 1665–1674. doi:10.1093/carcin/bgn142.
33. Ellagitannins from *Rubus* berries for the control of gastric inflammation: in vitro and in vivo studies / Sangiovanni E., Vrhovsek U., Rossoni G. [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 8. – e71762. doi: 10.1371/journal.pone.0071762. Print 2013.
34. Mechanisms underlying the anti-proliferative effects of berry components in in vitro models of colon cancer / Brown E.M., Gill C.I., McDougall G.J., Stewart D. // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 200–209. doi:10.2174/138920112798868773.

35. Wang S.Y., Bowman L., Ding M. Methyl jasmonate enhances antioxidant activity and flavonoid content in blackberries (*Rubus* sp.) and promotes antiproliferation of human cancer cells // *Food Chem.* – 2008. – Vol. 107. – P. 1261–1269. doi:10.1016/j.foodchem.2007.09.065.
36. Effect of fruit juices and pomace extracts on the growth of Gram-positive and Gram-negative bacteria / Krisch J., Galgoczy L., Tolgyesi M. [et al.] // *Acta Biol. Szeged.* – 2008. – Vol. 52. – P. 267–270.
37. Effects of blackberry juice on growth inhibition of foodborne pathogens and growth promotion of *Lactobacillus* / Yang H., Hewes D., Salaheen, S. [et al.] // *Food Control.* – 2014. – Vol. 37. – P. 15–20. doi:10.1016/j.foodcont.2013.08.042.
38. Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds / Martini S., D'Addario C., Colacevich A. [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34, N 1. – P. 50–59. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.01.010.
39. Hyaluronidase inhibitory activity from the polyphenols in the fruit of blackberry (*Rubus fruticosus* B.) / Marquina M.A., Corao G.M., Araujo L. [et al.] // *Fitoterapia.* – 2002. – Vol. 73. – P. 727–729. doi:10.1016/S0367-326X(02)00222-8.
40. Nakakara K., Miyagawa K., Kodama T., Fujii W. Hyaluronidase Inhibitor Containing God-Type Ellagitannin as Active Ingredient. – U.S. Patent US 5843911, 21 August 1998.
41. Inhibition of nitric oxide biosynthesis by anthocyanin fraction of blackberry extract / Pergola C., Rossi A., Dugo, P. [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2006 – Vol 15. – P. 30–39. doi:10.1016/j.niox.2005.10.003.
42. Jouad H., Maghrani M., Eddouks M. Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and Streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Ethnopharmacol.* – 2002. – N 81. – P. 351–356.
43. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes / Salehi P., Asghari B., Esmaceli M.A. [et al.] // *J. Med. Plant. Res.* – 2013 – Vol. 7. – P. 257–266. doi: 10.5897/JMPR11.1320.
44. Najda A., Łabuda H. Content of phenolic compounds and antioxidant properties of fruits of selected orchard shrub species // *Mod. Phytomorp.* – 2013. – Vol. 3. – P. 105–109.