



ГЕНОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ АНТОЦИАНСОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСА *ARONIA MELANOCARPA*

О.Ю. Рыбалкина^{1,2,*}, О.В. Неупокоева¹, О.Л. Воронова¹, Т.Г. Разина¹,
Г.И. Калинин², В.Ю. Андреева², Е.А. Киселева¹, А.А. Чурин¹,
Е.П. Зуева¹, В.В. Жданов¹

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины
имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский центр РАН»
634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Антоцианы относятся к флавоноидным соединениям, входящим в группу полифенолов. Одной из богатых этой группой БАВ является *A. melanocarpa* (Michx.) Elliott. — рябина черноплодная. Химический анализ показал, что антоцианосодержащий комплекс, полученный из плодов *A. melanocarpa*, состоит из антоцианов, флавоноидов, фенолокислот и катехинов. Доминирующими компонентами являются антоцианы. Накопилось огромное количество данных, доказывающих, что плоды аронии обладают широким спектром фармакологической активности. С целью оценки безопасности применения антоцианосодержащего комплекса из плодов *A. melanocarpa* проведено генотоксическое исследование растительного комплекса с последующим изучением его влияния на мутагенез на модели доксорубин-индуцированной генотоксичности в клетках костного мозга мышей линии С57В1/6. Показано, что применение растительного комплекса в дозе 225 мг/кг не оказало влияния на цитогенетические показатели клеток костного мозга животных после одно-, двукратного введения. Использование антоцианосодержащего комплекса привело к снижению повреждения ДНК, вызванного введением доксорубина, через 24, 48 ч после введения цитостатика. Таким образом, представленные данные о снижении повреждающего действия доксорубина на ДНК антоцианосодержащим комплексом *A. melanocarpa* могут стать основой для создания препарата-корректора цитостатической терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: генотоксичность, доксорубин, антоцианы, *Aronia melanocarpa*, флавоноиды

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено в рамках работ по выполнению государственного задания НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, тема «Поиск, разработка и изучение механизмов действия синтетических и природных биологически активных субстанций полученных, в том числе, на основе биотехнологий, для фармакологической коррекции различных патологических процессов».

Для цитирования: Рыбалкина О.Ю., Неупокоева О.В., Воронова О.Л., Разина Т.Г., Калинин Г.И., Андреева В.Ю., Киселева Е.А., Чурин А.А., Зуева Е.П., Жданов В.В. Генотоксическая активность антоцианосодержащего комплекса *Aronia melanocarpa*. *Биомедицина*. 2023;19(4):70–80. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-4-70-80>

Поступила 27.06.2023

Принята после доработки 01.10.2023

Опубликована 10.12.2023

GENOPROTECTIVE ACTIVITY OF *ARONIA MELANOCARPA* ANTHOCYANIN-CONTAINING COMPLEX

Olga Yu. Rybalkina^{1,2,*}, Oksana V. Neupokoeva¹, Olga L. Voronova¹,
Tatyana G. Razina¹, Galina I. Kalinkina², Valeria Yu. Andreeva², Elena A. Kiseleva¹,
Aleksy A. Churin¹, Elena P. Zueva¹, Vadim V. Zhdanov¹

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
634028, Russian Federation, Tomsk, Lenina Ave., 3

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovskiy Tract, 2

Anthocyanins are flavonoid compounds belonging to the group of polyphenols. *A. melanocarpa* (Michx.) Elliott chokeberry is known to be rich in these bioactive substances. The previously conducted chemical analysis showed that an anthocyanin-containing complex obtained from *A. melanocarpa* fruits comprise anthocyanins, flavonoids, phenolic acids, and catechins, with anthocyanins being the dominant components. A large amount of data indicates that *Aronia* fruits exhibit a wide spectrum of pharmacological activity. In this work, we assess the safety of an anthocyanin-containing complex obtained from *A. melanocarpa* fruits by its genotoxic study followed by an analysis of its effect on mutagenesis. To this end, a model of doxorubicin-induced genotoxicity in bone marrow cells of C57Bl/6 mice was used. The plant complex under study at a dose of 225 mg/kg had no effect the cytogenetic parameters of animal bone marrow cells after a single or double administration. The use of the anthocyanin-containing complex led to a decrease in DNA damage caused by the administration of doxorubicin, 24 and 48 hours after the introduction of a cytostatic agent. Hence, the data obtained can serve as the basis for the creation of a drug corrector for cytostatic therapy of malignant neoplasms

Keywords: genotoxicity, doxorubicin, anthocyanins, *Aronia melanocarpa*, flavonoids

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was carried out as part of the work on the implementation of the state task of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, topic "Search, development and study of the mechanisms of action of synthetic and natural biologically active substances obtained, including those based on biotechnology, for the pharmacological correction of various pathological processes".

For citation: Rybalkina O.Yu, Neupokoeva O.V., Voronova O.L., Razina T.G., Kalinkina G.I., Andreeva V.Yu., Kiseleva E.A., Churin A.A., Zueva E.P., Zhdanov V.V. Genoprotective Activity of *Aronia melanocarpa* Anthocyanin-Containing Complex. *Journal Biomed.* 2023;19(4):70–80. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-4-70-80>

Submitted 27.06.2023

Revised 01.10.2023

Published 10.12.2023

Введение

В настоящее время наблюдается рост интереса к исследованию растительных продуктов, имеющих широкий спектр биологически активных веществ (БАВ) и применявшихся в народной медицине без научного подтверждения их безвредности и пользы для здоровья. Как отмечают токсикологи, биологи и фармакологи, часто

эффекты природных соединений ослабляются, когда биологически активные смеси разделяются на компоненты и вводятся отдельно [25]. К числу перспективных источников БАВ относится арония черноплодная, *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott семейства Rosaceae. Одной из основных групп БАВ аронии являются антоцианы. Наряду с этими веществами арония содержит другие

фенольные соединения, углеводы, органические кислоты, аминокислоты, минералы, витамины, ароматические соединения [16].

Плоды *A. melanocarpa* являются официальным лекарственным сырьем [4] и внесены в Государственный реестр лекарственных средств (гос. регистрация на сухие плоды № 85/301/5, на свежие — № 71/609/16, № 73/941/24) [5]. В литературе описаны иммуномодулирующие, противовоспалительные, антибактериальные, противовирусные, кардио- и гепатопротекторные, антиоксидантные свойства сырья аронии черноплодной [16]. В экспериментах на животных показана антидиабетическая активность плодов и листьев аронии [18].

В настоящее время в НИИФиРМ имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ проводятся исследования антоцианосодержащего комплекса из плодов *A. melanocarpa* (АСК). В экспериментах установлены противоопухолевая, антиметастатическая активность изучаемого растительного средства, а также его способность повышать эффективность химиотерапии перевиваемых опухолей [2, 12]. Кроме того, показано стимулирующее действие АСК на эритроидный росток кроветворения у мышей как с опухолью, так и без нее [11].

Согласно современным рекомендациям, для оценки безопасности новых фармакологических препаратов на этапе доклинических исследований обязательным является изучение их генотоксических свойств. Проведение генотоксикологического исследования соединений растительного происхождения, в частности *A. melanocarpa*, обусловлено способностью некоторых хорошо известных природных средств демонстрировать цитогенетические эффекты *in vivo*. Известно, что растительные соединения поступают в организм в сложных смесях, претерпевают метаболические превращения, что также может оказывать потенциально опасный эффект. Таким образом, **целью настоящей работы** явилось изуче-

ние возможных мутагенных свойств антоцианосодержащего комплекса из плодов *A. melanocarpa*, а также исследование его действия на доксорубицин-индуцированную генотоксичность в клетках костного мозга мышей линии С57В1/6.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 60 конвенциональных мышах-самках линии С57В1/6 массой 20–21 г в возрасте 3 мес. 1 категории (сертификат качества № 188-05), полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. Содержание животных и дизайн экспериментальных исследований одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга и соответствовали ГОСТу 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организация процедур при работе с лабораторными животными», а также международным правилам, принятым Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза (22.09.2010) по охране животных, используемых в научных целях.

Для моделирования геномных нарушений в клетках костного мозга животных использовали доксорубицин (Doxorubicin) (ДКС) — широко используемый в онкологии цитостатический препарат из группы антибиотиков антрациклинового ряда. Препарат обладает выраженной противоопухолевой активностью. В эксперименте использовали доксорубицин (ДКС) под торговым названием Адрибластин быстрорастворимый (“Pfizer”, США). Препарат растворяли стерильным физ. р-ром и вводили однократно внутривентриально животным в дозе 6 мг/кг.

Объектом исследования являлся АСК, выделенный из плодов *A. melanocarpa* на кафедре фармацевтического анализа СибГМУ. Сырье, культивируемое в окрест-

ностях г. Томска, было собранно в период полного созревания. Плоды сушили тепловой конвекторной сушкой при температуре 40–50°C до воздушно-сухого состояния.

АСК получали 95% этанолом, содержащим 1% кислоты хлористоводородной концентрированной, методом противоточной многоступенчатой реперколяции с законченным циклом. Готовый растительный комплекс отстаивали при температуре не выше +10°C не менее 2 сут до получения прозрачной жидкости, затем фильтровали и хранили при температуре не выше +5°C в защищенном от света месте. Сухой остаток АСК определяли с помощью весового влагометра MS-70 («AND», Япония).

Содержание биологически активных веществ в растительном комплексе определяли спектрофотометрическим методом с использованием комплексообразующей реакции с 5% спиртовым р-ром алюминия хлорида [6]. Показания снимали на спектрофотометре СФ-2000. Расчет суммы флавоноидов проводили с использованием удельного показателя поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) комплекса рабочего стандартного образца рутина с алюминия хлоридом при длине волны 415,00 нм равного 260,00. Определение фенолокислот и антоцианов в исследуемом экстракте проводили методом прямой спектрофотометрии. В качестве стандартных образцов использовали кислоту хлорогеновую (фенолокислоты) и цианидин-3-О-глюкозид (антоцианы). Содержание фенолокислот определяли по удельному показателю поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) кислоты хлорогеновой, который при длине волны 327,00±2,00 нм составляет 507,00±2,00 нм [8]. Для расчета суммы антоцианов в экстракте использовали удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) известного вещества цианидин-3-О-глюкозида, который при длине волны 546,00±2,00 нм составляет 100,00±2,00 нм [1]. Катехины определяли спектрофотометрическим методом, основанном на образовании комплекса

свободных катехинов с железо-тарtratным реактивом в присутствии фосфатного буфера [9]. Содержание аскорбиновой кислоты и органических кислот определяли титриметрическим методом [6].

АСК деалкоголизировали на водяной бане, доводили до прежнего объема дистиллированной водой и вводили здоровым мышам внутрижелудочно в дозе 225 мг/кг (в расчете на сухой остаток) одновременно с доксорубицином с первых суток и затем ежедневно в течение 10 сут. Основанием для выбора дозы АСК послужили результаты ранее проведенных экспериментов [2, 12]. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды *per os* по схеме АСК и физ. р-р внутривбрюшинно в день введения цитостатика.

Для оценки цитогенетических нарушений через 24, 48 ч после введения цитостатика исследовали хромосомы в метафазных пластинках костного мозга по модифицированному методу Форда [10]. На препаратах обнаруживались клетки с одиночными фрагментами, пробелами хромосом, их учитывали на 100 исследованных клеток от каждого животного. Подсчитывали количество клеток с хромосомными и парными повреждениями и редукцию генотоксического эффекта в %. Сроки исследования были выбраны с целью изучения в динамике процесса становления и элиминации мутаций. Так, 24 и 48 ч являются стандартными согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [10].

Редукцию генотоксического эффекта мутагена (РГЭ) вычисляли по формуле:

$$\text{РГЭ} = ((M - (AM + M)/M) \times 100 \%,$$

где M — частота мутаций, индуцированных мутагеном; AM+M — частота мутаций, наблюдаемых в варианте комбинированного воздействия антимуагена и мутагена. Этот показатель отражает долю мутаций, редуцируемых антимуагеном [3].

Полученные данные подвергались статистической обработке методами вариационной статистики с использованием пакета программ «StatPlus 2009». Вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). При распределениях, отличных от нормального, использовали непараметрический критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Достоверность различий между качественными признаками проверяли при помощи ϕ — углового преобразования Фишера. Уровень значимости критериев задавали равным 1 и 5%.

Результаты и их обсуждение

Химический анализ показал, что АСК, выделенный из плодов *A. melanocarpa*, состоит из антоцианов, флавоноидов, фенолокислот и катехинов. Доминирующими компонентами являются антоцианы. При проведении стандартизации АСК из плодов *A. melanocarpa*, полученного на 95% подкисленном этаноле, показано, что сухой остаток экстракта составляет $15,00 \pm 0,27\%$ и содержит $5,83 \pm 0,25\%$ антоцианов. Помимо фенольных соединений, АСК из плодов *A. melanocarpa* содержит в своем составе органические кислоты ($4,70 \pm 0,40\%$ сух. остатка) и аскорбиновую кислоту ($0,87 \pm 0,02\%$ сух. остатка) (табл. 1).

Представленные данные о химическом составе растительного комплекса согласуются

с имеющимися в литературе сведениями. Так, антоцианы по количественному содержанию являются доминирующим классом полифенолов. В основном они представляют собой смесь четырех различных гликозидов цианидина: 3-О-галактозида, 3-О-глюкозида, 3-О-арабинозида и 3-О-оксилозида. Кроме того, в минимальном количестве в аронии представлены другие антоцианы: пеларгонидин 3-О-галактозид и пеларгонидина арабинозид. Общее содержание антоцианов может колебаться от 307 до 1480 мг на 100 г сырой массы [19].

В эпоху импортозамещения интерес к изучению новых фармакологических свойств различных биологически активных соединений, в частности антоцианов, обусловлен наличием у этих веществ широкого спектра потенциальных мишеней, на которые они могут воздействовать на уровне как структурных и функциональных систем в клетке, так и в организме в целом. Известно, что антоцианы активно метаболизируются в ЖКТ. Именно эти метаболиты, из-за своей повышенной биодоступности, более биологически активны, чем исходные антоцианы. *A. melanocarpa* является одним из самых богатых источников полифенолов среди других растений и отличается высоким содержанием процианидинов, антоцианидинов, в то время как флавонолы присутствуют в небольших количествах [16].

Известно, что среди растительных биологически активных веществ встречаются генотоксиканты, проявляющие эти эффекты в высоких дозах. Так, ряд исследователей демонстрируют генотоксичность флавоноидов *in vitro* и *in vivo*. В качестве примера можно привести известные и распространенные соединения этого ряда — кверцетин и генистеин [7]. С целью выявления генотоксических свойств изучаемого антоциансодержащего комплекса в эксперимент была включена группа животных, которым его вводили изолиро-

Таблица 1. Содержание фенольных соединений в антоциансодержащем комплексе из плодов *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot., полученном на 95% подкисленном этаноле (% на сухой остаток экстракта)

Table 1. The content of phenolic compounds in the anthocyanin-containing complex from the fruits of *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot., obtained on 95% acidified ethanol (% of the dry residue of the extract)

БАВ	Сухой остаток, %
Антоцианы	$5,83 \pm 0,25$
Флавоноиды	$3,25 \pm 0,20$
Фенолокислоты	$0,27 \pm 0,01$
Катехины	$0,24 \pm 0,02$

ванно. Показано, что АСК, используемый в дозе 225 мг/кг, не оказывал влияния на цитогенетические показатели клеток костного мозга животных после одно-, двухкратного введения (табл. 2).

Доказательство полезности полифенолов в химиотерапии злокачественных новообразований требует неопровержимого экспериментального подтверждения. В эксперименте, посвящённом изучению влияния антоцианосодержащего комплекса из плодов *A. melanocarpa* на генотоксическое действие цитостатика, получены следующие результаты. Через 24 ч после введения доxorубина в дозе 6 мг/кг в клетках костного мозга показано увеличение числа клеток с хромосомными повреждениями в 5,9 раза ($p < 0,01$) по сравнению с соответствующим показателем у животных контрольной группы. Среди нарушений в результате цитостатического воздействия были обнаружены одиночные фрагменты и пробелы: их количество возросло в 30,0 и 3,9 раза ($p < 0,01$) соответственно. Кроме того, присутствовали единичные парные фрагменты (рис.). Через 48 ч наблюдения

цитогенетические показатели клеток костного мозга в группе мышей, получавших противоопухолевый препарат, оставались на том же уровне (табл. 2). Полученные результаты изучения влияния доxorубина на ДНК клеток согласуются с данными литературы. Показано, что антрациклиновый антибиотик способен вызывать нарушения в структуре ДНК посредством ингибции топоизомеразы II, а также активации окислительного стресса [20].

Основным критерием эффективности перспективных генопротекторных средств является уменьшение доли метафазных пластинок с aberrантными нарушениями. Анализ метафаз клеток костного мозга мышей в группе, получавшей доxorубин и АСК из плодов *A. melanocarpa*, позволил выявить снижение повреждающего действия цитостатика во все сроки наблюдения. Через 24 ч после введения цитостатического препарата в группе его сочетанного использования с АСК доля метафазных пластинок с пробелами хромосом снизилась в 4,4 раза, а клеток с хромосомными повреждениями — в 1,6 раза по сравнению

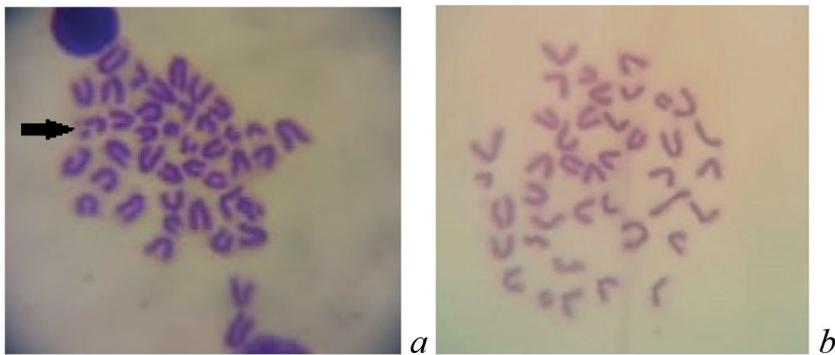


Рис. 1. Фотографии метафазных пластинок костного мозга мышей-самок линии C57Bl/6 через 24 ч после однократного введения доxorубина (а) и антоцианосодержащего комплекса из плодов *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. L. (b). Окраска азур-эозином, иммерсионный объектив 100.

Примечание: стрелкой показаны структурные нарушения (одиночный фрагмент).

Fig. 1. Photographs of metaphase plates of the bone marrow of female mice of the C57Bl/6 line 24 hours after a single injection of doxorubicin (a) and anthocyanin-containing complex from the fruits of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. L. (b). Stained with azure-eosin, immersion objective 100.

Note: the arrow shows structural disturbances (single fragment).

Таблица 2. Динамика цитогенетических показателей клеток костного мозга мышцей-самок линии C57Bl/6 после однократного введения доксорубина и АСК из плодов *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot ($M \pm m$)
Table 2. Dynamics of cytogenetic parameters of bone marrow cells of C57Bl/6 female mice after a single injection of doxorubicin and ASA from the fetuses of *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot ($M \pm m$)

Группа наблюдения, доза × количество введений (число животных в группе)	Одиночных фрагментов ($M \pm m$) на 100 исследованных метафаз	Пробелов хромосом (гепов) ($M \pm m$)	Клетки с хромосомными повреждениями, %	РГЭ, %
Через 24 ч после введения доксорубина				
1. Контроль (n=5)	0,20±0,20	1,80±0,66	2,00±0,63	
2. ДКС, 6 мг/кг × 1 (n=5)	6,00±1,26	7,00±1,10	11,80±1,02	
	1–2 (p<0,01)	1–2 (p<0,01)	1–2 (p<0,01)	
3. ДКС, 6 мг/кг × 1 + АСК, 225 мг/кг × 1 (n=5)	6,60±0,68	1,60±0,51, 2–3 (p<0,01)	7,60±0,40, 2–3 (p<0,01)	36
4. АСК, 225 мг/кг × 1 (n=5)	0,60±0,40	0,80±0,58	1,40±0,93	
Через 48 ч после введения доксорубина				
1. Контроль (n=5)	0,80±0,49	0,80±0,49	1,60±0,75	
2. ДКС, 6 мг/кг × 1 (n=5)	4,20±1,50	8,00±0,89	12,20±1,28	
	1–2 (p<0,01)	1–2 (p<0,01)	1–2 (p<0,01)	
3. ДКС, 6 мг/кг × 1 + АСК, 225 мг/кг × 2 (n=5)	3,80±1,02	1,00±0,32, 2–3 (p<0,01)	4,60±0,68, 2–3 (p<0,01)	62
4. АСК, 225 мг/кг × 2 (n=5)	3,20±1,36	0,80±0,49	3,60±1,33	

Примечание: в группы включали по 5 животных, у каждой мыши исследовали 100 клеток. Перед уровнем значимости *p* указаны номера сравниваемых групп.

Note: the groups included 5 animals, 100 cells were examined in each mouse. Before the significance level *p*, the numbers of the compared groups are given.

с показателями у мышей в группе монохимиотерапии (табл. 2). Парных фрагментов не выявлено. Через 48 ч зафиксировано снижение количества метафаз со структурными нарушениями после двукратного применения АСК: процентное содержание клеток с пробелами и хромосомными повреждениями уменьшалось, соответственно, в 8,0 и 2,7 раза в группе комбинированного использования цитостатика и средства растительного происхождения (табл. 2). Следует отметить, что показатели редукции генотоксического эффекта в группах комбинированного применения доксорубина и АСК, зафиксированные по отношению к группе изолированного использования цитостатика, составили 36 и 62% через 24 и 48 ч соответственно. Показатель редукции генотоксического эффекта является высоким, если превышает 50%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном генопротекторном действии антоцианосодержащего комплекса из плодов *A. melanocarpa* в условиях повреждения клеток костного мозга доксорубином. Обсуждая возможный механизм защитного действия на ДНК растительного комплекса, следует отметить его выраженное антиоксидантное действие, превышающее многие известные природные антиоксиданты. Антирадикальное действие антоцианов обусловлено их структурными особенностями: числом гидроксильных групп, наличием катехинового фрагмента в В-кольце и иона оксония в С-кольце, паттерном гидроксирования, метилирования, ацилирования и гликозилирования [17]. Среди антоциановых агликонов наибольшую антиоксидантную активность проявляют цианидин, дельфинидин, за которыми в порядке уменьшения сле-

дуют мальвидин, пеонидин, пеларгонидин, петунидин [21].

В организме человека антиоксидантные свойства антоцианов реализуются путем их прямого взаимодействия со свободными радикалами. Так, в работе [24] показано, что фенольные соединения, содержащиеся в плодах аронии, являются наиболее активными поглотителями катион-радикала ABTS (2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат). Оценка антиоксидантной активности экстрактов из ежевики, черной смородины, аронии, малины и красной смородины показала, что экстракт *A. melanocarpa* обладает высоким потенциалом снижения числа свободных радикалов DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) [14]. Аналогичные результаты, полученные другими авторами, подтвердили способность этанольных экстрактов аронии, богатых фенольными соединениями, удалять радикал DPPH [22]. Известно, что основной вклад в удаление радикалов DPPH вносит антоциановая фракция (66,7%), за которой следуют проантоцианидиновые фракции (25,1%), флавонолы и фенольные кислоты (8,2% от общей активности) [15].

Другим механизмом действия антоцианов, приводящим к удалению свободных радикалов, может быть модулирование антиоксидантной защитной системы организма [23]. Так, показана способность антоцианов связываться в цитоплазме с AhR-

рецептором, проходить в ядро и запускать альтернативную транскрипцию генов, экспрессирующих детоксицирующие ферменты, — глутатион эстрэнсферазу (GSTP), супероксиддисмутазу, каталазу, что резко уменьшает повреждение ДНК. Известно, что процианидины являются ингибиторами NADPH-оксидазы, кофермента некоторых ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в живых клетках [13].

Выводы

Таким образом, представленные данные о снижении повреждающего действия доксорубина на ДНК антоцианосодержащим комплексом *A. melanocarpa* могут стать основой для создания препарата-корректора цитостатической терапии злокачественных новообразований. Область применения подобных растительных комплексов может не ограничиваться их использованием в онкологии. Известно, что токсическим действием на генетический аппарат клеток обладают многие известные препараты, которые относятся к различным фармакологическим группам (противовоспалительные, противовирусные, психотропные, противосудорожные и др.). С целью снижения генотоксического действия применяемой фармакотерапии может быть рекомендован антоцианосодержащий комплекс из плодов *A. melanocarpa*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Андреева В.Ю., Калинин Г.И., Коломиец Н.Э., Исайкина Н.В. Методика определения антоцианов в плодах аронии черноплодной. *Фармация*. 2013;3:19–21. [Andreeva V.Yu., Kalinkina G.I., Kolomiec N.E., Isajkina N.V. Metodika opredeleniya antocianov v plodah aronii chernoplodnoj. [Method for the determination of anthocyanins in the fruits of black chokeberry]. *Pharmacy*. 2013;3:19–21. (In Russian)].
- Андреева В.Ю., Шейкин В.В., Калинин Г.И., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю., Ульрих А.В. Разработка средства на основе плодов аронии черноплодной (*Arónia melanocárpa* (Michx.) Elliot), повышающего эффективность химиотерапии опухолей. *Химия растительного сырья*. 2020;4:219–226. [Andreeva V.Yu., Sheykin V.V., Kalinkina G.I., Razina T.G., Zuyeva Ye.P., Rybalkina O.Yu., Ul'rikh A.V. Razrabotka sredstva na osnove plodov aronii chernoplodnoj (*Arónia melanocárpa* (Michx.) Elliot), povyshayushchego effektivnosti' himioterapii opuholej [Development of a drug based on the fruits of chokeberry (*Arónia melanocárpa* (Michx.) Elliot), which increases the effectiveness of tumor chemotherapy]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant materials]. 2020;4:219–226. (In Russian)]. DOI: 10.14258/jcprn.2020046339.

3. Гончарова Р.И., Даливеля О.В., Кужир Т.Д. Кластогенность этилметансульфоната и диметилтерефталата в микроядерном тесте и пути ее модификации. *Цитология и генетика*. 2002;36(1):14–25. [Goncharova R.I., Dalivelya O.V., Kuzhir T.D. Klastogennost' etilmetansul'fonata i dimetil'tereftalata v mikroyadernom teste i puti ee modifikatsii [Clastogenicity of ethyl methanesulphonate and dimethyl terephthalate in the micronucleus test and ways of its modification]. *Cytology and genetics*. 2002;36(1):14–25. (In Russian)].
4. Государственный реестр лекарственных средств: науч. издание. М.: Минздрав России. 2020:1006. [Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv: nauch. izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: scientific publication]. Moscow: Minzdrav Rossii. 2020:1006. (In Russian)].
5. Государственная Фармакопея Российской Федерации: науч. издание. М.: Минздрав России. 2007:684. [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii: nauch. izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: scientific publication]. Moscow: Minzdrav Rossii. 2007:684. (In Russian)].
6. Государственная Фармакопея Российской Федерации: науч. издание. М.: Минздрав России. 2018:1004. [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii: nauch. izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: scientific publication]. Moscow: Minzdrav Rossii. 2018:1004. (In Russian)].
7. Дурнев А.Д., Лапицкая А.С. Генотоксикология соединений растительного происхождения. *Экологическая генетика*. 2012;10(3):41–52. [Durnev A.D., Lapickaya A.S. Genotoksikologiya soedinenij rastitel'nogo proiskhozhdeniya [Genotoxicology of compounds of plant origin] *Ekologicheskaya genetika [Environmental genetics]*. 2012;10(3):41–52. (In Russian)].
8. Коломиец Н.Э., Калинин Г.И., Сапронова Н.Н. Стандартизация листьев крапивы. *Фармация*. 2011;6:22–24. [Kolomiec N.E., Kalinkina G.I., Saproнова N.N. Standartizatsiya list'ev krapivy [Nettle leaf standardization]. *Pharmacy*. 2011;6:22–24. (In Russian)].
9. Красникова Е.В. Разработка технологии натурального пищевого красителя из аронии черноплодной с использованием искусственного холода: дис. ... канд. техн. наук. С.-Пб, 2003:148. [Krasnikova E.V. Razrabotka tekhnologii natural'nogo pishchevogo krasitelya iz aronii chernoplodnoj s ispol'zovaniem iskusstvennogo holoda [Development of technology for natural food coloring from chokeberry using artificial cold]: dis. ... cand. tekhn. sci. Saint Petersburg, 2003:148. (In Russian)].
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005:832. [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Pod red. R.U. Khabrieva. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2005:832. (In Russian)].
11. Рыбалкина О.Ю., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Андреева В.Ю., Зюзьков Г.Н., Калинин Г.И., Жданов В.В. Перспективы использования *Aronia melanocarpa* (Rosaceae) в онкологической практике. *Растительные ресурсы*. 2022;58(3):222–235. [Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Zueva E.P., Andreeva V.Yu., Zyuz'kov G.N., Kalinkina G.I., Zhdanov V.V. Perspektivy ispol'zovaniya *Aronia melanocarpa* (Rosaceae) v onkologicheskoy praktike [Prospects for the use of *Aronia melanocarpa* (Rosaceae) in oncological practice]. *Rastitel'nye resursy [Plant resources]*. 2022;58(3):222–235. (In Russian). DOI: 10.31857/S0033994622030098.
12. Рыбалкина О.Ю., Разина Т.Г., Сафонова Е.А., Киселева Е.А., Ульрих А.В., Андреева В.Ю., Исайкина Н.В., Калинин Г.И., Зуева Е.П. *Aronia melanocarpa* и *Sorbus aucuparia* (Rosaceae) как перспективные источники получения антоцианосодержащих комплексов для дополнительной терапии перевиваемых опухолей. *Растительные ресурсы*. 2021;2:186–192. [Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Safonova E.A., Kiseleva E.A., Ul'rikh A.V., Andreeva V.Yu., Isaikina N.V., Kalinkina G.I., Zueva E.P. *Aronia melanocarpa* i *Sorbus aucuparia* (Rosaceae) kak perspektivnye istochniki polucheniya antocianosoderzhashchih kompleksov dlya dopolnitel'noy terapii perevivayemykh opuholej [Aronia melanocarpa and Sorbus aucuparia (Rosaceae) as promising sources for obtaining anthocyanin-containing complexes for additional therapy of transplantable tumors] *Rastitel'nye resursy [Plant resources]*. 2021;2:186–192. (In Russian). DOI: 10.31857/S0033994621020072.
13. Álvarez E., Rodiño-Janeiro B.K., Jerez M., Uceda-Somoza R., Núñez M.J., González-Juanatey J.R. Procyanidins from grape pomace are suitable inhibitors of human endothelial NADPH oxidase. *J. Cell Biochem*. 2012;113(4):1386–1396. DOI: 10.1002/jcb.24011.
14. Benvenuti S., Pellati F., Melegari M., Bertelli D. Polyphenols, anthocyanins, ascorbic acid, and radical scavenging activity of *Robus*, *Ribes* and *Aronia*. *J. Food Sci*. 2004;69:164–169.
15. Jakobek L., Šeruga M., Medvidović-Kosanović M., Novak I. Anthocyanin content and antioxidant activity of various red fruit juices. *Deutsche Lebensm. — Rundsch*. 2007;103:58–64.
16. Jurendic T., Scetar M. *Aronia melanocarpa* Products and By-Products for Health and Nutrition: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1052. DOI: 10.3390/antiox10071052.
17. Yang M., Koo S.I., Song W.O., Chun O.K. Food matrix affecting anthocyanin bioavailability: review. *Curr*

- Med. Chem.* 2011;18(2):291–300. DOI: 10.2174/092986711794088380.
18. Kokotkiewicz A., Jaremicz Z., Luczkiewicz M. Aronia Plants: A Review of Traditional Use, Biological Activities, and Perspectives for Modern Medicine. *J. Med. Food.* 2010;13:255–269. DOI: 10.1089/jmf.2009.0062.
19. Kulling S.E., Rawel H. Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) — A Review on the Characteristic Components and Potential Health Effects. *Planta Medica.* 2008;74:1625–1634. DOI: 10.1055/s-0028-1088306.
20. Lu Y., Xu D., Zhou J., Ma Y., Jiang Y., Zeng W., Dai W. Differential responses to genotoxic agents between induced pluripotent stem cells and tumor cell lines. *J. Hematol. Oncol.* 2013;6(1):71. DOI: 10.1186/1756-8722-6-71.
21. Lucioli S. Anthocyanins: mechanism of action and therapeutic efficacy. In: Capasso A. (Ed.). *Medicinal Plants as Antioxidant Agents: Understanding Their Mechanism of Action and Therapeutic Efficacy Research Signpost.* Kerala, India. 2012:27–57.
22. Nakajima J., Tanaka I., Seo S., Yamazaki M., Saito K. LC/PDA/ESI-MS profiling and radical scavenging activity of anthocyanins in various berries. *J. Biomed. Biotechnol.* 2004;5:241–247.
23. Shih P.H., Yeh C.T., Yen G.C. Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis. *J. Agric. Food Chem.* 2007;55(23):9427–9435. DOI: 10.1021/jf071933i.
24. Tarko T., Duda-Chodak A., Sroka P., Satora P., Michalik J. Transformations of phenolic compounds in an in vitro model simulating the human alimentary tract. *Food Technol. Biotechnol.* 2009;47:456–463.
25. Yudina R.S., Gordeeva E.I., Shoeva O.Y., et al. Anthocyanins as functional food components. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii.* 2021;25(2):178–189. DOI: 10.18699/VJ21.022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Рыбалкина Ольга Юрьевна*, к.б.н., доц., Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Неупокоева Оксана Владимировна, к.б.н., Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: repaov@mail.ru

Воронова Ольга Леонидовна, к.б.н., Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: repaov@mail.ru

Разина Татьяна Георгиевна, д.б.н., Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: razinatg22@gmail.com

Olga Yu. Rybalkina*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Oksana V. Neupokoeva, Cand. Sci. (Biol.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: repaov@mail.ru

Olga L. Voronova, Cand. Sci. (Biol.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: repaov@mail.ru

Tatyana G. Razina, Dr. Sci. (Biol.), Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: razinatg22@gmail.com

Калинкина Галина Ильинична, д.фарм.н., проф., ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: galina_kalinkina@mail.ru

Galina I. Kalinkina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: galina_kalinkina@mail.ru

Андреева Валерия Юрьевна, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: vilival@yandex.ru

Valeria Yu. Andreeva, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Siberian State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: vilival@yandex.ru

Киселева Елена Александровна, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: elena_kis@sibmail.com

Elena A. Kiseleva, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: elena_kis@sibmail.com

Чурин Алексей Александрович, д.м.н., проф. РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: drugtox@gmail.com

Aleksey A. Churin, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the RAS, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: drugtox@gmail.com

Зуева Елена Петровна, д.б.н., проф., Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: zep0929@mail.ru

Elena P. Zueva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: zep0929@mail.ru

Жданов Вадим Вадимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;
e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru

Vadim V. Zhdanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of RAS, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author