

# ПОТЕНЦИАЛ ГЕРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИФЕНОЛОВ ТИПИЧНЫХ СЕВЕРНЫХ ЯГОД

Е. А. Кривых, А. Е. Гуляев, Л. В. Коваленко

**Цель** – представить аналитический материал о потенциале геропротекторной активности полифенолов северных ягод: клюквы, брусники, черники. **Материалы и методы.** Проведен литературный поиск в базах PubMed за последние 7 лет. Используются ключевые слова: антивозрастной эффект (anti-aging), полифенолы, геропротекторы, клюква, брусника, черника, антиоксиданты, метаболический синдром и др. **Результаты.** Результаты ряда экспериментальных работ и имеющиеся ограниченные клинические доказательства позволяют предполагать, что полифенолы северных ягод способны оказывать связанные с антиоксидативным действием некоторые потенциально терапевтические anti-aging эффекты при возраст-ассоциированной патологии. Исследования anti-aging эффектов северных ягод Западной Сибири и полифенольных экстрактов этих ягод представляются актуальными и необходимыми.

**Ключевые слова:** патологическое старение, антивозрастной эффект, anti-aging, полифенолы, геропротекторы, клюква, брусника, черника, антиоксиданты, метаболический синдром, антимикробное действие, цитопротекторная активность, окислительный стресс, противовирусное действие.

## ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы старения разнообразны и касаются различных систем организма, а предупреждение патологического старения возможно по нескольким направлениям. В значительной степени исследовано влияние ограничения калорийности питания (CR). Так, показано, что ежедневное сокращение потребления энергии на 20–40 % ассоциируется с увеличением продолжительности жизни ряда организмов от дрожжей до млекопитающих [1]. Однако ограничение калорийности оказывает геропротекторный эффект при соблюдении этого принципа в течение всей жизни [2]. Альтернативные рекомендации, которые могли бы частично имитировать молекулярные и физиологические преимущества CR, представляют большой интерес, в частности, речь идет о полифенолах – классе антиоксидантных фитохимических

субстанций. Полифенолы являются вторичными метаболитами растений и встречаются преимущественно во фруктах, овощах, ягодах [3]. В последние десятилетия отмечен нарастающий исследовательский интерес к полифенольным соединениям растительного происхождения.

**Цель** – представить аналитический материал о потенциале геропротекторной активности полифенолов северных ягод: клюквы, брусники, черники.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен литературный поиск в базах PubMed глубиной 10 лет. Так, на октябрь 2018 г. поиск в базах PubMed по ключевому слову «polyphenols» выдает 17 700 ссылок, поиск по ключевым словам «polyphenols AND aging» – 730 ссылок и по «flavonoids AND

## THE POTENTIAL OF GEROPROTECTIVE ACTIVITY IN POLYPHENOLS TYPICAL OF NORTHERN BERRIES

E. A. Krivykh, A. E. Gulyaev, L. V. Kovalenko

**The aim** of the study is to present the analysis findings of the geroprotective activity potential polyphenols of the Northern berries such as cranberries, lingonberries and blueberries. **Materials and methods.** The review of the literature in the base PubMed over the past 7 years is made. The used keywords are: anti-aging effect, polyphenols, geroprotectors, cranberries, lingonberries, blueberries, antioxidants, metabolic syndrome and others. **Results.** The results of several experiments and known limited clinical evidence allow considering that polyphenols of the Northern berries can have antioxidant activity with possible anti-aging effect regarding aging pathology. The study of antiaging effects of the Northern berries in Western Siberia and their polyphenols is important and essential.

**Keywords:** pathologic aging, anti-aging effect, polyphenols, geroprotectors, cranberries, lingonberries, blueberries, antioxidants, metabolic syndrome, antimicrobial action, cytoprotective activity, oxidative stress, antiviral effect.

aging» – 1 943. Обсуждаются реальные и предполагаемые биологические эффекты полифенолов – преимущественно антимутагенный, антиканцерогенный, противовоспалительный и антиоксидантный [4].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что высокая концентрация полифенольных компонентов присутствует в северных темноокрашенных ягодах. К настоящему времени определен целый ряд растительных экстрактов, способствующих здоровому старению в модельных организмах. Так, биологически активные пищевые добавки (БАД) из голубики продляют жизнь свободноживущей нематоды (*Caenorhabditis elegans*) и дрозофилы (*Drosophila*), а БАДы из черники или клюквы задерживают возрастное снижение когнитивных функций у грызунов [5, 6]. Геропротекторный эффект ягодных экстрактов вполне обоснован. Например, известно, что ряд полифенольных экстрактов из плодов клюквы, брусники и голубики может быть причастен к ингибированию неферментативного гликозилирования (Sirt) – одному из механизмов антивозрастных эффектов (anti-aging) [7]. Дикie ягоды богаты антоцианами разных подтипов, соединениями, которые обеспечивают пигментацию ягод и являются природными антиоксидантами. Основные оздоравливающие и антивозрастные эффекты ягод связывают с высоким содержанием проантоцианидинов (РАС) и флавоноидов [8–10]. При этом важно учитывать, что анализ полифенолов из экстрактов ягод связан с рядом проблем. Чрезвычайно широкий спектр методов, использующихся для количественного определения компонентов, нередко приводит к сложности сопоставления полученных результатов, занижению либо завышению роли отдельных полифенолов, но в целом экспериментально подтверждается корреляция «высокая активность полифенолов – вероятность наличия геропротекторного потенциала». Ниже представлены обобщенные результаты исследований геропротекторной активности полифенолов из наиболее типичных северных ягод.

**Клюква** (*Vaccinium*). Плоды клюквы, а также препараты на ее основе являются одними из самых часто применяемых растительных средств во всем мире. Клюква характеризуется высокой концентрацией биологически активных фитохимических компонентов, играющих большую роль в поддержании здоровья. Больше всего сведений доступно по американской клюкве (*Vaccinium macrocarpon*), которая является одной из трех коммерчески важных ягод, произрастающих в Северной Америке. Существенно меньше исследований проведено по европейской мелкоплодной клюкве (*Vaccinium microcarpon*). Клюква обоих видов является богатым источником фенольных соединений, включая фенольные кислоты (бензойную, гидроксикоричную и эллагиновую) и флавоноиды (антоцианы, флавонолы и флаван-3-олы) [11]. По данным высокоэффективного хроматографического с масс-спектрометрией (HPLC-МС) анализа, около семи процентов экстракта клюквы составляют процианидиновые димеры [12]. До 63–71 % от общего содержания фенольных соединений составляют проантоцианидины, а также выявлены антоцианы, гидроксикоричные кислоты, гидроксibenзойная кислота и флавонолы. Проантоцианидины представлены в виде полимерных фенольных соединений, состоящих в основном из ка-

техиновых, эпикатехиновых, галлокатехиновых и эпигаллокатехиновых единиц.

Североамериканская клюква (*Vaccinium macrocarpon*) и продукция на ее основе широко используются в качестве нутрицевтиков с их предположительно антимикробными, антимутагенными и антиоксидантными свойствами, полезными для здоровья человека [13]. Основным описанным эффектом полифенолов клюквы – антиоксидантный. Вызываемое экстрактом клюквы ингибирование окисления липидов в липосомах достигает 70 %, эмульсиями – более 85 %, в большинстве случаев наиболее эффективны именно олигомерные или полимерные фракции проантоцианидинов [14].

Именно высоким уровнем содержания полифенолов в экстрактах клюквы объясняют возможность снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие вызываемого полифенолами повышения устойчивости липопротеинов к окислению, ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения артериального давления, а также стимуляции антитромботических и противовоспалительных эффектов [15].

Исследование показало, что проантоцианидины стандартизированного экстракта клюквы продлевают срок жизни и способствуют повышению врожденного иммунитета *Caenorhabditis elegans* [16]. Концентрат проантоцианидинов клюквы может продлить жизнь *Caenorhabditis elegans*, вероятно, через механизм инсулиноподобной сигнализации и осмотических путей реагирования на стресс [17]. Остается определить, может ли клюквенный БАД продлить срок жизни у других видов. С. Wang и соавт. [18] исследовали влияние клюквенного БАДа на продолжительность жизни плодовых мушек при трех диетических условиях: стандарт; низкое содержание сахара и высокое содержание белка; высокое содержание сахара и низкое содержание белка. Показано, что клюквенный БАД может увеличивать продолжительность жизни дрозофилы. Кроме того, БАД на основе клюквы увеличивает как двигательную активность, так и репродуктивную функцию у самок мушек. Клюквенный экстракт задерживает возрастное снижение функциональных возможностей панкреатических бета-клеток у крыс [19]. Эти исследования подтверждают сохранение такого эффекта клюквы в отношении здорового старения в различных модельных организмах.

Ежедневное пероральное введение богатого полифенолами экстракта клюквы с Аляски в течение 8 недель предотвращало у мышей увеличение веса и улучшало некоторые компоненты метаболического синдрома в сочетании с выраженным пребиотическим действием на микрофлору их кишечника [20]. Пребиотический эффект в отношении вида бактерии *Akkermansia* (*Akkermansia*) отмечен также при использовании виноградного экстракта [21]. Поскольку и клюква, и виноград содержат большое количество проантоцианидинов, авторы [22] предположили, что этот конкретный класс полифенолов играет особую роль в пребиотической активности. Относительно *Akkermansia* известно, что назначение этого вида бактерий в качестве пробиотика уменьшало выраженность симптомов, связанных с ожирением и другими метаболическими нарушениями у мышей, при моделировании метаболического синдрома [23, 24].

Двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование 30 женщин и 26 мужчин с мета-

болическим синдромом показало, что прием в течение 8 недель клюквенного сока (240 мл) дает превосходство перед плацебо по снижению уровня триглицеридов, снижению диастолического давления, концентрации глюкозы в плазме натощак, инсулинорезистентности [25]. Клюквенный сок (по 480 мл/сут в течение 8 недель) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании женщин с метаболическим синдромом ( $n = 15-16$ /группа) вызывал повышение плазменной антиоксидантной емкости ( $1,5 \pm 0,6$  до  $2,2 \pm 0,4$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ), снижение концентрации окисленных липопротеидов низкой плотности и малонового диальдегида ( $c 120,4 \pm 31,0$  до  $80,4 \pm 34,6$  ед/л и  $3,4 \pm 1,1$  до  $1,7 \pm 0,7$  мкмоль/л, соответственно;  $p < 0,05$ ) [26].

30 больных диабетом 2-го типа (16 мужчин и 14 женщин; средний возраст  $65 \pm 1$ ), которые принимали пероральные сахароснижающие препараты, были включены в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование: установлено, что клюквенный сок является эффективным средством снижения холестерина, том числе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина, и не влияет на гликемический контроль при диабете [27]. С целью оценки влияния клюквенного сока на метаболические и воспалительные биомаркеры у пациентов с метаболическим синдромом (МС) проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование 56 человек с МС [28], которые были разделены на две группы: контрольную группу ( $n = 36$ ) и группу, получающую сок клюквы ( $n = 20$ ). После приема клюквенного сока (0,7 л/д) обнаружено увеличение содержания адипонектина ( $p = 0,010$ ), фолиевой кислоты ( $p = 0,033$ ) и снижение уровня гомоцистеина ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями и контролем ( $p < 0,05$ ). Не выявлено существенных изменений в уровне провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, но установлено снижение ( $p < 0,05$ ) уровня процессов липопероксидации и окисления белков по сравнению с контрольной группой.

Появляется все больше данных, свидетельствующих, что биологически активные добавки на основе северных ягод, обладающих антиоксидантными свойствами, могут задерживать развитие болезни Альцгеймера (AD). Генетический анализ показал, что действие клюквенного экстракта опосредуется через фактор транскрипции белка теплового шока (HSF-1). Клюквенный экстракт поддерживает функцию протеостаза через HSF-1 и защищает *Caenorhabditis elegans* от токсического воздействия амилоида.

Есть сообщение о том, что у червей добавка экстракта клюквы к пище также улучшает термотолерантность и врожденный иммунитет, что тоже можно отнести к антивозрастным эффектам [29].

Практически все экстракты северных ягод имеют высокий уровень антиоксидантной активности, чем, собственно, и пытаются объяснить многочисленные преимущества для здоровья при их приеме [30]. Клюква по антиоксидантным свойствам занимает место в ряду фруктов и овощей с высоким уровнем антиоксидантной активности [31]. Поэтому разумно предположить, что эффект клюквы в отношении продолжительности жизни связан с антиоксидантной активностью. Это предположение поддержано исследованиями, показавшими, что клюквенный БАД индуцирует

экспрессию генов, участвующих в ROS и механизмах теплового шока и у дрозофилы, и у червей [32]. Данные свидетельствуют, что клюква способствует здоровому старению, по крайней мере, частично за счет индукции путей реагирования на стресс.

Многочисленные работы посвящены исследованиям противомикробных эффектов экстрактов клюквы. Установлено, что полимерные проантоцианидины экстрактов брусники и клюквы оказывали выраженное антимикробное действие в отношении золотистого стафилококка, однако не имели никакого влияния на другие штаммы бактерий, таких как сальмонелла, лактобактерии и кишечная палочка [33, 34]. В клинике хорошо описан эффект клюквенного сока в предотвращении инфекции мочевых путей вследствие уникальной антимикробной активности проантоцианидинов (ПАЦ), присутствующих в экстракте клюквы. При этом анализ многочисленных исследований *in vitro* показал, что ни клюквенный сок, ни выделенные из него ПАЦ не обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра бактерий, в том числе *E. coli* [35]. Был опубликован Кохрановский обзор клинических исследований применения продуктов клюквы пациентам с наличием мочевой инфекции [36]. Установлена способность клюквенного сока препятствовать развитию симптоматической мочевой инфекции, особенно у женщин с рецидивирующей формой заболевания. Протективная способность препаратов клюквы в отношении развития мочевой инфекции подтверждена также в систематическом обзоре С. Н. Wang et al. [37].

Экстракты некоторых ягод, в том числе клюквы, оценивали также по их способности *in vitro* в диапазоне концентраций от 25 до 200 мкг/мл ингибировать рост перевиваемых опухолей: опухоли молочной железы (MCF-7), толстой кишки (HT-29, HCT116) и предстательной железы (LNCaP). Определено, что с увеличением концентрации экстракта ягод увеличивается и степень ингибирования пролиферации клеток во всех клеточных линиях. В том же эксперименте экстракты ягод оценивали и по их способности стимулировать апоптоз клеток рака толстой кишки ЦОГ-2 или HT-29. Но здесь активность экстракта клюквы была ниже проапоптотического эффекта ежевики и клубники [38].

Поскольку слизистая кишечника и его микрофлора (микробиота в целом) являются ключевыми звеньями взаимодействия между собственно диетой и организмом человека, потребителя этой диеты [39], вполне вероятно, что фрукты и овощи, употребление которых устойчиво ассоциируется с низкой частотой метаболических заболеваний [40, 41], содержат биологически активные вещества, способные оказывать благотворное воздействие даже до всасывания, положительно влияя на весь процесс метаболизма. При этом растительные продукты являются важными источниками фенольных фитохимических соединений, вторичных метаболитов, образующихся в ответ на биотический и абиотический стресс у растений [42]. Имеется достаточно доказательств позитивной роли диетических полифенолов в поддержании состояния антиоксидантной системы и окислительных процессов [43]. При том что некоторые полифенолы обладают низкой биодоступностью, они могут играть важную и позитивную роль для здоровья, оставаясь в тесном контакте со слизистой оболочкой кишечника и микробиотой в составе полифенол-обогащенной пищи [44, 45].

**Брусника** (*Vaccinium vitis-idaea*). Больше всего исследована дикая брусника Аляски, экстракты которой содержат большое количество фенольных соединений (624,4 мг/100 г) и проантоцианидинов (278,8 мг/100 г), значительное количество хлорогеновой кислоты (83,1 мг/100 г) [45]. Концентрат полифенолов из канадской брусники (максимальное извлечение с помощью 70 %-го ацетона) имеет сходный фенольный состав, обладает мощными антиоксидантными свойствами, а также проявляет цитопротекторную активность за счет ингибирования апоптоза [46]. Метанольный экстракт брусники и фракции этого экстракта, содержащие антоцианины, ингибируют апоптоз в клетках H9c2 по нескольким маркерам апоптоза, индуцированного с помощью ИК, в том числе по активации каспазы-3 и передаче сигналов MAP-киназы [47]. Экстракт брусники, обогащенный антацианами, способен модулировать до- и посттрансляционный уровень окислительного стресса за счет стимуляции ферментов антиоксидантной защиты гемоксигеназы (HO)-1 и глутатион S-трансферазы в культивируемых клетках человеческого пигментного эпителия сетчатки. Предполагается, что антоцианы способны стимулировать экспрессию генов, контролирующую антиоксидантный элемент ответа [48].

Экстракт брусники в дозах 50, 100, 200 мг/кг у мышей способствовал улучшению познавательных рефлексов и памяти, нарушенных при хроническом стрессе неопределенности. При этом увеличивалось содержание супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион пероксидазы (GSH-Px) в головном мозге, а также снижалось содержание маркера окислительного повреждения MDA. Предполагается, что возможный механизм действия брусники состоит в увеличении антиоксидантной способности ткани и уменьшении дисрегуляции нейромедиаторов, вызванных хроническим стрессом [49].

Установлено, что экстракт брусники канадской из провинции Manitoba, содержащий  $3\ 793 \pm 27$  мг-экв галловой кислоты и обладающий антиоксидантной активностью в  $120,501 \pm 7651$  мкмоль Trolox Equivalent, значительно ингибирует несколько маркеров апоптоза, индуцированного с помощью ишемии-реперфузии, в том числе конденсацию ядер, активацию каспазы-3 и передачу сигналов MAP-киназы. Эти результаты дают некоторое основание для проверки возможности использования экстракта брусники в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [50].

Экстракт брусники в толстой кишке имеет выраженную антигенотоксическую активность (Comet assay), антимуtagenную активность (Mutation Frequency assay) и анти-инвазивную активность (Matrigel Invasion assay) при концентрации 200 мкг/мл по галловой кислоте [51]. Это указывает на необходимость проведения исследований, рассматривающих местное влияние экстрактов брусники на пищеварение в кишечнике.

О том, что дикие виды ягод являются ценным ресурсом противовирусных веществ, можно судить по результатам исследования экстрактов брусники и черники в отношении ряда вирусов *in vitro*. Установлен эффект ингибирования репликации вируса гриппа A/H3N2 и CV-B1 [52].

Исследованы защитные механизмы экстракта черники и брусничного экстракта против ультрафиолетового повреждения (UVA) фоторецепторов клеток сетчатки глаза. Установлено, что оба экстракта обладают защитным эффектом против UVA-индуцированного повреждения сетчатки глаза [53].

Экстракт брусники, так же как и экстракт клюквы, может иметь профилактическую активность при инфекции мочевыводящих путей за счет наличия проантоцианидинов типа А (РАС) [54].

По результатам доклинических исследований (снижение уровня гликемии, снижение уровня триглицеридов печени и уменьшение стеатоза печени), этанольный экстракт из брусники предложен для клинических исследований при сахарном диабете и метаболическом синдроме [55].

**Черника** (*Vaccinium myrtillus* L.) представляет собой еще один эндемичный для Северной Евразии и Северной Америки кустарник, растущий на кислых почвах. Для экстракта североамериканской и итальянской (альпийской) черники описан состав растворимых полифенолов и установлено содержание в них наибольшего количества мономерных антоцианов, обладающих антирадикальной активностью и значительной антиоксидантной мощностью, а также присутствие ряда фенольных кислот, кумаринов, флавонов, дигидрохалконов и флавонолов [56]. Наиболее полно, как и для остальных северных ягод, описан антиоксидантный эффект *in vitro* [57]. Доказано, что антиоксидативное действие антоцианов из экстрактов черники проявляется *in vitro* в клеточной культуре митохондриопротекторным эффектом и уменьшением степени митохондриальной дисфункции, а *in vivo* реализуется в виде нейропротективного действия при дофаминергической нейродегенерации на модели болезни Паркинсона [58]. В целом же профилактические и терапевтические эффекты *in vivo* описаны в меньшей степени.

Значительное количество работ описывает результаты исследований защитных механизмов экстракта черники против ультрафиолетового повреждения (UVA) фоторецепторов клеток сетчатки глаза и установленного выраженного защитного эффекта против UVA-индуцированного повреждения сетчатки глаза. Исследования, проведенные в России, дают основания предполагать эффективность использования экстрактов черники в лечении возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, первичной открытоугольной глаукомы и других заболеваний, улучшают остроту зрения и темновую адаптацию, а также кровоснабжение сетчатки [59]. Кроме того, в эксперименте на морских свинках установлено, что пероральное введение экстракта черники уменьшало степень миопии и сдвиг рефракции [60].

Противовоспалительный эффект экстракта черники (содержащий 42,04 % антоцианов) описан на модели гепатита и местного воспаления мягких тканей у мышей. Определено снижение маркеров воспаления (включая TNF-альфа и NF-kB) и цитолиза [61].

Протективные эффекты экстракта черники продемонстрированы на крысах Wistar с цисплатиновым повреждением яичников: назначение черники уменьшает цисплатин-индуцированную овариальную токсичность предположительно за счет ограничения повреждающего действия свободных радикалов [62].

Антидиабетические эффекты экстракта черники и антоцианов типа Цианидин-3-галактозиды из экстракта черники сопоставимы на моделях сахарного диабета с акарбозой [63]. В исследовании *in vitro* рассмотрена  $\alpha$ -глюкозидазная и амилогликозидазная активность под влиянием экстракта из плодов голубики и черники и выявлено ингибирующее действие экстракта черники по отношению к  $\alpha$ -глюкозидазе [64].

Как установили P. S. Oliveira et al. [65], экстракт ягод черники (*Vaccinium virgatum*) меняет метаболические и поведенческие характеристики мышей с моделью МС и параметры окислительного стресса в гиппокампе и коре головного мозга. Установлен положительный эффект при употреблении черники, выраженный в улучшении гликемического контроля и функции  $\beta$ -клеток у людей с метаболическим синдромом [66].

Для экстракта черники и его изолированных антоцианов установлена вероятность их антимикробной активности: показаны антимикробные свойства в отношении *Citrobacter freundii* (ATCC 8090) и *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) [67]. Черника предположительно может являться богатым источником диетических фитонутриентов, в том числе антоцианов для защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, возрастных заболеваний, вызванных окислительным стрессом, воспалительных реакций и ряда дегенеративных заболеваний [68]. Диета, содержащая 1 %-й экстракт черники, способна предотвратить познавательную дегенерацию у мышей с моделью болезни Альцгеймера. Предположено, что полифенолы вызывают агрегацию  $\beta$ -амилоида и переводят его в нетоксичную форму [69].

На крысиной модели болезни Паркинсона экстракт черники снижает воспалительный процесс и стимулирует регенерацию допаминовых нервных волокон, а также способствует притоку от периферии к мозгу иммунных клеток в ранние сроки после травмы [70].

Эффект черники при сердечно-сосудистых заболеваниях описан Ahrén I. L. et al. [71] в сообщении о гипотензивном действии у крыс.

Таким образом, северные съедобные ягоды являются потенциальным источником природных антиоксидантов – антоцианов, демонстрирующих широкий спектр биологической активности в коррекции возраст-индуцированной патологии: хронического окислительного стресса, сердечно-сосудистых расстройств, воспалительных реакций и различных дегенеративных заболеваний. При этом могут улучшаться нейронные и когнитивные функции мозга, поддерживаться глазное здоровье, а также целостность геномной ДНК. Высокая антиоксидантная эффективность вследствие мощного антирадикального действия проявляется также антиангиогенными и антиатеросклеротическими эффектами, потенциальной цитотоксичностью по отношению к некоторым бактериям и вирусам. Антиоксидантные свойства полифенолов широко изучены, и им придается первостепенное значение, но к настоящему времени стало ясно, что механизм действия полифенолов выходит за пределы модуляции окислительного стресса. Все больше исследова-

ний посвящено влиянию полифенолов на ободочную кишку, барьерную функцию и микрофлору кишечника. В ряде работ показано, что полифенолы, полученные из клюквы, черноплодной рябины, жимолости, брусники и черники, заметно повышают количество фекального муцина и иммуноглобулина А (IgA), стимулируют барьерную функцию кишечника и улучшают микробиому у крыс [72–73]. Эти результаты свидетельствуют о том, что полифенолы северных ягод играют значительную роль в профилактике возраст-ассоциированных заболеваний не только вследствие антиоксидантных свойств, но и путем улучшения микробиомы кишечника без какой-либо абсорбции из желудочно-кишечного тракта.

В целом приведенный материал демонстрирует высокий потенциал благотворного воздействия полифенольных экстрактов диких северных ягод на здоровье человека и профилактику возраст-ассоциированной патологии. Следует указать, что адекватные публикации отечественных авторов по данной теме практически отсутствуют, при том что различия и особенности биологически активных веществ ягод российской Северной Азии могут быть существенными. Известно, что спектр биологически активных веществ в северных ягодах и уровень их накопления зависят от почвенно-климатических условий их произрастания, условий вегетационного периода, фазы развития плодов. Так, например, ягоды брусники и клюквы северных мест произрастания (Нижневартовский и Сургутский районы Ханты-Мансийского автономного округа) больше накапливают бензойных кислот и алкилфенолов [74]. Брусника и клюква из Тобольского района по уровню накопления жирных спиртов, жирных и коричных кислот превосходят плоды брусники и клюквы из других мест произрастания [75]. В природных условиях северной части Тюменской области произрастают 14 видов плодовых и ягодных растений, среди которых наиболее хозяйственно значимыми являются брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и клюква болотная (*Oxycoccus palustris*) [76]. Средний ежегодный запас дикорастущих ягод в Тюменской области составляет около 1 млн тонн [77].

Таким образом, результаты ряда экспериментальных работ и имеющиеся ограниченные клинические доказательства позволяют предполагать, что полифенолы северных ягод способны оказывать некоторые потенциально терапевтические anti-aging эффекты при возраст-ассоциированной патологии, связанные с антиоксидативным действием. Исследования anti-aging эффектов северных ягод Западной Сибири и полифенольных экстрактов этих ягод представляются актуальными и необходимыми.

## ЛИТЕРАТУРА

- Anderson R. M., Le Couteur D. G., de Cabo R. Caloric Restriction Research: New Perspectives on the Biology of Aging // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017. № 73(1) P. 1–3.
- Pandey K. B., Rizvi S. I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease // *Oxidative Med Cell Longev*. 2009. № 2. P. 270–278.
- Pinnell S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection // *J Am Acad Dermatol*. 2003. № 48. P. 19–21.
- Souyoul S. A., Saussy K. P., Lupo M. P. Nutraceuticals: A Review // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018. № 8 (1). P. 16–25.
- Peng C., Zuo Y., Kwan K. M. et al. Blueberry extract prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Exp Gerontol*. 2012. № 47. P. 170–178.
- Wilson M. A., Shukitt-Hale B., Kalt W., Ingram D. K., Joseph J. A., Wolkow C. A. Blueberry polyphenols increase lifespan and thermotolerance in *Caenorhabditis elegans* // *Aging Cell*. 2006. № 5. P. 59–68.

7. Willis L. M., Shukitt-Hale B., Cheng V., Joseph J. A. Dose-dependent effects of walnuts on motor and cognitive function in aged rats // *Br J Nutr.* 2009. № 101. P. 1140–1144. DOI: 10.1017/S0007114508059369.
8. Johnson B. J., Lin B., Bongard J. E. Genus *Vaccinium*: medicine, cosmetics, and coatings // *Recent Pat Biotechnol.* 2010. № 4 (2). P. 24–112.
9. Krenn L., Steitz M., Schlicht C., Kurth H., Gaedcke F. Anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts of berries in food supplements—analysis with problems // *Pharmazie.* 2007. № 62 (11). P. 803–812.
10. Vinson J. A., Su X., Zubik L., Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits // *J Agric Food Chem.* 2010. № 49. P. 5315–5321.
11. Neto C. C., Amoroso J. W., Liberty A. M. Anticancer activities of cranberry phytochemicals: an update // *Mol Nutr Food Res.* 2008. № 52 (suppl 1). P. 18–27.
12. Côté J., Caillet S., Doyon G., Sylvain J. F., Lacroix M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010. № 50 (7). P. 666–679.
13. Borges G., Degeneve A., Mullen W., Crozier A. Identification of flavonoid and phenolic antioxidants in blackcurrants, blueberries, raspberries, red currants, and cranberries // *J Agric Food Chem.* 2010. № 58 (7). P. 3901–3909.
14. Pappas E., Schaich K. M. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009. № 49. P. 741–781.
15. Mc Kay D. L., Blumberg J. B. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors // *Nutr Rev.* 2007. № 65 (11). P. 490–502.
16. Guo H., Cao M., Zou S., Ye B., Dong Y. Cranberry Extract Standardized for Proanthocyanidins Alleviates  $\beta$ -Amyloid Peptide Toxicity by Improving Proteostasis Through HSF-1 in *Caenorhabditis elegans* Model of Alzheimer's Disease // *J Gerontol A Bio ISci Med Sci.* 2016. Vol. 71, № 12. P. 1564–1573.
17. Guha S., Cao M., Kane R. M., Savino A. M., Zou S., Dong Y. The longevity effect of cranberry extract in *Caenorhabditis elegans* is modulated by *daf-16* and *andors-1* // *Age (Dordr).* 2013. № 35. P. 1559–1574.
18. Wang C., Yolitz J., Alberico T., Laslo M., Sun Y., Wheeler C. T., Sun X., Zou S. Cranberry interacts with dietary macronutrients to promote healthy aging in *Drosophila* // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014. № 69 (8). P. 945–954.
19. Zhu M., Hu J., Perez E., et al. Effects of long-term cranberry supplementation on endocrine pancreas in aging rats // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011. № 66. P. 1139–1151.
20. Anhe F. F., Roy D., Pilon G., Dudonné S., Matamoros S., Varin T. V., Garofalo C., Moine Q., Desjardins Y., Levy E. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice // *Gut.* 2014. № 64. P. 872–883.
21. Anhe F. F., Roy D., Pilon G., Dudonné S., Matamoros S., Varin T. V., Garofalo C., Moine Q., Desjardins Y., Levy E., Marette A. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice // *Gut.* 2015. № 64 (6). P. 872–883.
22. Roopchand D. E., Carmody R. N., Kuhn P., Moskal K., Rojas-Silva P., Turnbaugh P. J., Raskin I. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high fat diet-induced metabolic syndrome // *Diabetes.* 2015. № 64. P. 2847–2858.
23. Baldwin J., Collins B., Wolf P. G., Martinez K., Shen W., Chuang C-C., Zhong W., Cooney P., Cockrell C., Chang E. et al. Table grape consumption reduces adiposity and markers of hepatic lipogenesis and alters gut microbiota in butter fat-fed mice // *J Nutr Biochem.* 2016. № 27. P. 123–135.
24. Anhe F. F., Pilon G., Roy D., Desjardins Y., Levy E., Marette A. Triggering *Akkermansia* with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? // *Gut Microbes.* 2016. № 7 (2). P. 146–153.
25. Novotny J. A., Baer D. J., Khoo C., Gebauer S. K., Charon C. S. Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating C-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults // *J Nutr.* 2015. № 145(6). P. 1185–1193. DOI: 10.3945.
26. Basu A., Betts N. M., Ortiz J., Simmons B., Wu M., Lyons T. J. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome // *Nutr Res.* 2011. № 31 (3). P. 190–196.
27. Lee I. T., Chan Y. C., Lin C. W., Lee W. J., Sheu W. H. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with Type 2 diabetes // *Diabet Med.* 2008. № 25 (12). P. 1473–1477.
28. Simão T. N., Lozovoy M. A., Simão A. N., Oliveira S. R., Venturini D., Morimoto H. K., Miglioranza L. H., Dichi I. Reduced-energy cranberry juice increases folic acid and adiponectin and reduces homocysteine and oxidative stress in patients with the metabolic syndrome // *Br J Nutr.* 2013. № 110 (10). P. 1885–1894.
29. Dinh J., Angeloni J. T., Pederson D. B., Wang X., Cao M., Dong Y. Cranberry extract standardized for proanthocyanidins promotes the immune response of *Caenorhabditis elegans* to *Vibrio cholerae* through the p38 MAPK pathway and HSF-1 // *PLoS One.* 2014. № 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0103290.
30. 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. № 56. P. 627–629.
31. White B. L., Howard L. R., Prior R. L. Polyphenolic composition and antioxidant capacity of extruded cranberry pomace // *J Agric Food Chem.* 2010. № 58. P. 4037–4042.
32. Heinonen M. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics – a Finnish perspective // *Mol Nutr Food Res.* 2007. № 51 (6). P. 684–691.
33. Howell A. B. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections // *Mol Nutr Food Res.* 2007. № 51. P. 732–737.
34. Guay D. R. Cranberry and urinary tract infections // *Drugs.* 2009. № 69 (7). P. 775–807.
35. Howell A. B., Vorsa N., Der Marderosian A., Foo L. Y. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries // *N Engl J Med.* 1998. № 339 (15). P. 1085–1086.

36. Jepson R. G., Craig J. C. Cranberries for preventing urinary tract infections // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. Jan 23 (1). CD001321.
37. Wang C. H. et al. Cranberry-Containing Products for Prevention of Urinary Tract Infections in Susceptible Populations A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Arch Intern Med*. 2012. Vol. 172, № 13. P. 988–996.
38. Seeram N. P., Adams L. S., Zhang Y., Lee R., Sand D., Scheuller H. S., Heber D. 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. № 54 (25). P. 9329–9339.
39. Eid H. M., Wright M. L., Anil Kumar N. V., Qawasmeh A., Hassan S., Mocan A., Nabavi S. M., Rastrelli L., Atanasov A. G., Haddad P. S. Significance of Microbiota in Obesity and Metabolic Diseases and the Modulatory Potential by Medicinal Plant and Food Ingredients // *Front Pharmacol*. 2017. № 8. P. 387. DOI: 10.3389/fphar.2017.00387.
40. Morimoto A., Ohno Y., Tatsumi Y., Mizuno S., Watanabe S. Effects of healthy dietary pattern and other lifestyle factors on incidence of diabetes in a rural Japanese population // *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012. № 21. P. 601–608.
41. Eshak E. S., Iso H., Mizoue T., Inoue M., Noda M., Tsugane S. Soft drink, 100% fruit juice, and vegetable juice intakes and risk of diabetes mellitus // *Clin Nutr*. 2013. № 32. P. 300–308.
42. Cushnie T. P., Lamb A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids // *Int J Antimicrob Agents*. 2011. № 38. P. 99–107.
43. Anhê F. F., Desjardins Y., Pilon G., Dudonné S., Genovese M. I., Lajolo F. M., Marette A. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review // *Pharma Nutr*. 2013. № 1. P. 105–114.
44. Choy Y. Y., Jaggars G. K., Oteiza P. I., Waterhouse A. L. Bioavailability of intact proanthocyanidins in the rat colon after ingestion of grape seed extract // *J Agr Food Chem*. 2013. № 61. P. 121–127.
45. Grace M. H., Esposito D., Dunlap K. L., Lila M. A. Comparative analysis of phenolic content and profile, antioxidant capacity, and anti-inflammatory bioactivity in wild Alaskan and commercial *Vaccinium* berries // *Agric Food Chem*. 2014. № 62(18). P. 4007–4017.
46. Bhullar K. S., Rupasinghe H. P. Antioxidant and cytoprotective properties of partridgeberry polyphenols // *Food Chem*. 2015. № 168. P. 595–605.
47. Isaak C. K., Petkau J. C., Karmin O., Debnath S. C., Siow Y. L. Manitoba Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*) Bioactivities in Ischemia-Reperfusion Injury // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015. № 63. P. 5660–5669.
48. Milbury P. E., Graf B., Curran-Celentano J. M., Blumberg J. B. Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007. № 48 (5). P. 2343–2349.
49. Zuo C., Li W., Wang L., Zhu J., Wang L., Wang Z. Effects of lingonberry extraction on the mice cognitive function damaged by chronic stress // *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015. № 44 (6). P. 943–948.
50. Brown E. M., Nitecki S., Pereira-Caro G., McDougall G. J., Stewart D., Rowland I., Crozier A., Gill C. I. Comparison of in vivo and in vitro digestion on polyphenol composition in lingonberries: potential impact on colonic health // *Biofactors*. 2014. № 40 (6). P. 611–623.
51. Nikolaeva-Glomb L., Mukova L., Nikolova N., Badjakov I., Dincheva I., Kondakova V., Doumanova L., Galabov A. S. In vitro antiviral activity of a series of wild berry fruit extracts against representatives of Picorna-, Orthomyxo- and Paramyxoviridae // *Nat Prod Commun*. 2014. № 9 (1). P. 51–54.
52. Ogawa K., Tsuruma K., Tanaka J., Kakino M., Kobayashi S., Shimazawa M., Hara H. The protective effects of bilberry and lingonberry extracts against UV light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro // *J Agric Food Chem*. 2013. № 61 (43). P. 10345–10353.
53. Davidson E., Zimmermann B. F., Jungfer E., Chrubasik-Hausmann S. Prevention of urinary tract infections with vaccinium products // *Phytother Res*. 2014. № 28 (3). P. 465–470.
54. Eid H. M., Ouchfoun M., Brault A., Vallerand D., Musallam L., Arnason J. T., Haddad P. S. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Exhibits Antidiabetic Activities in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014. DOI: 10.1155/2014/645812.
55. Ancillotti C., Ciofi L., Pucci D. et al. Polyphenolic profiles and antioxidant and antiradical activity of Italian berries from *Vaccinium myrtillus* L. and *Vaccinium uliginosum* L. subsp. *gaultherioides* (Bigelow) S.B. Young // *Food Chem*. 2016. № 204. P. 176–184.
56. Colak N., Torun H., Gruz J., Strnad M., Hermosín-Gutiérrez I., Hayirlioglu-Ayaz S., Ayaz F. A. Bog bilberry phenolics, antioxidant capacity and nutrient profile // *Food Chem*. 2016. № 201. P. 339–349.
57. Juadjur A., Mohn C., Schantz M., Baum M., Winterhalter P., Richling E. Fractionation of an anthocyanin-rich bilberry extract and in vitro antioxidative activity testing // *Food Chem*. 2015. № 167. P. 418–424.
58. Ogawa K., Tsuruma K., Tanaka J., Kakino M., Kobayashi S., Shimazawa M., Hara H. The protective effects of bilberry and lingonberry extracts against UV light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro // *J Agric Food Chem*. 2013. № 61 (43). P. 10345–10353.
59. Vorob'eva I. V. Current data on the role of anthocyanosides and flavonoids in the treatment of eye diseases // *Vestn Oftalmol*. 2015. № 131 (5). P. 104–108.
60. Deng H. W., Tian Y., Zhou X. J., Zhang X. M., Meng J. Effect of Bilberry Extract on Development of Form-Deprivation Myopia in the Guinea Pig // *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016. № 32 (4). P. 196–202.
61. Luo H., Lv X. D., Wang G. E., Li Y. F., Kurihara H., He R. R. Anti-inflammatory effects of anthocyanins-rich extract from bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on croton oil-induced ear edema and *Propionibacterium acnes* plus LPS-induced liver damage in mice // *Int J Food Sci Nutr*. 2014. № 65 (5). P. 594–601.
62. Pandir D., Kara O., Kara M. Protective effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on cisplatin induced ovarian damage in rat // *Cytotechnology*. 2014. № 66 (4). P. 677–685.
63. Koupy D., Kotolová H., Kučerová J. Effectiveness of phytotherapy in supportive treatment of type 2 diabetes mellitus Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) // *Ceska Slov Farm*. 2015. № 64 (1-2). P. 3–6.
64. Karcheva-Bahchevanska D. P., Lukova P. K., Nikolova M. M., Mladenov R. D., Iliev I. N. Effect of Extracts of Bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) on Amyloglucosid-