

ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ПЛОДОВ РОДА VACCINIUM, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЮГРЫ, В УСЛОВИЯХ IN VITRO

Е. А. Белова¹, Е. А. Кривых², Н. С. Кавушевская¹,
Л. К. Быстревская³, С. Б. Жаутикова³

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан

Цель – оценка потенциальных цитопротекторных свойств экстрактов северных ягод: клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) на клеточных культурах в условиях *in vitro*. **Материал и методы.** Для экстрактов плодов клюквы обыкновенной, черники обыкновенной, брусники обыкновенной и голубики обыкновенной охарактеризован количественный состав основных групп полифенолов, определен уровень антирадикальной активности в ABTS-тесте и описаны результаты исследования влияния исследуемых экстрактов на жизнеспособность клеток в тесте на цитотоксичность. **Результаты.** Установлено, что на первичной культуре альвеолярных макрофагов кролика и на перевиваемой культуре клеток почки эмбриона человека – HEK293 – исследуемые экстракты обладают цитопротекторным потенциалом, не обладают собственной цитотоксичностью и препятствуют развитию цитотоксического эффекта доxorубина.

Ключевые слова: северные ягоды, полифенолы, цитотоксичность, цитопротектор.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Автор для переписки: Кавушевская Наталья Сергеевна, e-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

86

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно к цитопротекторам относят обширную группу биологически активных веществ (БАВ) с различными механизмами действия, которые защищают мембраны и органеллы клеток от цитотоксиче-

ских воздействий различной этиологии. Наиболее распространенными являются желудочные и миокардиальные цитопротекторы [1–2]. Попытки воспроизведения цитопротекторного эффекта актуальны и для ци-

CYTOPROTECTIVE POTENTIAL IN POLYPHENOLIC EXTRACTS OF VACCINIUM FRUITS GROWING IN THE UGRA TERRITORY IN VITRO

E. A. Belova¹, E. A. Krivikh², N. S. Kavushevskaya¹, L. K. Bystrevskaya³, S. B. Zhautikova³

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

³ Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

The aim of the study is to assess the potential cytoprotective properties of extracts in northern berries: common cranberries (*Vaccinium oxycoccos* L.), bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.), lingonberries (*Vaccinium vitis-idaea* L.) and blueberries (*Vaccinium uliginosum* L.) on cell cultures *in vitro*. **Material and methods.** For the extracts of these fruits quantitative composition of the main groups of polyphenols is characterized and the level of antiradical activity in the ABTS test is determined. The study results of the effects on cell viability of extracts in the cytotoxicity test are described. **Results.** It is established that in the primary culture of rabbit alveolar macrophages and the passaged culture of human embryonic kidney cells (HEK293), the studied extracts do not possess own cytotoxicity and prevent the development of the cytotoxic effect of doxorubicin but possess cytoprotective potential.

Keywords: northern berries, polyphenols, cytotoxicity, cytoprotector.

Code: 14.03.03 – Pathophysiology.

Corresponding author: Natalya S. Kavushevskaya, e-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

тостатической/цитотоксической химиотерапии [3–4]. На сегодняшний день повышенное внимание исследователей привлекает группа цитопротекторов растительного происхождения (предполагаемых или верифицированных) с антирадикальным и антиоксидативным действием [5–7]. Поиск цитопротекторов интенсивно ведется среди многообразных полифенольных соединений пищевых ягод и фруктов [8]. По совокупности известных свойств северные темноокрашенные плоды растений рода *Vaccinium* семейства Вересковых (*Ericaceae*) вызывают несомненный интерес как объекты скрининга цитопротекторного потенциала [9–10]. Однако степень изученности полифенольных компонентов данных плодов, произрастающих в северо-западных районах Сибири, пока остается недостаточной для исчерпывающих выводов и оценки перспектив использования в качестве цитопротекторов.

Цель – оценка потенциальных цитопротекторных свойств экстрактов северных ягод: клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) на клеточных культурах в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Плоды клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) были собраны в летне-осенний период 2018 года в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Тюменской области Российской Федерации. Начальная стадия обработки включала гомогенизацию ягод – 1 кг в 1 л воды при температуре 25 °С – и фильтрацию через сито. Субстрат экстрагировали с использованием 80 %-го этилового спирта (0,4 л) при температуре 25 °С. Спиртовой экстракт пропускали через фильтровальную бумагу и концентрировали при 35 °С с использованием роторного испарителя, суспендировали в воде (30 мл), а затем суспендировали с н-гексаном (3 × 30 мл), чтобы удалить каротиноиды, жиры и воски, в последующем дополнительно разводили в 90 мл 70 %-го этилового спирта для селективного извлечения флавонолов, антоцианов и проантоцианидинов. Получали водно-спиртовой экстракт гомогената плодов, концентрировали в вакууме и стандартизовали по общему содержанию полифенолов – 10 мг/мл.

Концентрацию полифенолов в образцах исследовали, используя коммерческий набор для определения концентрации полифенолов «Polyphenols folin-ciocalteu» (ENOLOGY line by BioSytams, Spain) в соответствии с инструкцией производителя реагента, по методу Singleton [11]. Результаты выражали в пересчете на галловую кислоту (мг галловой кислоты/мл ягодного концентрата).

Общее содержание флавоноидов измеряли с использованием модифицированного колориметрического метода. Образец 1 мл разбавленного отфильтрованного растительного концентрата смешивали с 0,1 мл 0,05 г/мл NaNO₂. Через 6 минут добавляли 0,1 мл 0,1 г/мл раствора AlCl₃ · 6H₂O. Затем через 5 мин к смеси добавляли 1 мл 1 моль/л NaOH. Реакционный раствор перемешивали и оставляли на 15 мин, после чего измеряли поглощение при 510 нм. Количествен-

ное определение проводили на основе стандартной кривой кверцетина. Общее содержание флавоноидов рассчитывали и выражали в эквивалентах кверцетина (мг кверцетина/мл ягодного концентрата). Общее количество мономерных антоцианов определяли спектрофотометрически [12] на спектрофотометре Evolution 201 (Thermo Scientific), концентрации рассчитывали в мг/л эквивалента цианидин 3-О-глюкозида (cyanidin 3-O-glucoside).

ABTS-тест проводили по методу скрининга антиоксидантной активности, описанному R. Re и соавт. [13]. Все определения проводили при трехкратных повторях. Антиоксидантная активность была зафиксирована в мкмоль троллоксого эквивалента (ТЭ/мл).

Для проведения теста на цитотоксичность (МТТ-теста) были получены альвеолярные макрофаги кролика (самцы массой 3,0–3,2 кг). Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с правилами устройства, оборудования и содержания экспериментально-биологических клиник (вивариев), утвержденными ГОСТ Р 53434-2009. Исследования проводили согласно национальным общим этическим принципам экспериментов на животных [14–15]. На выполнение данной работы было получено разрешение локального Биоэтического комитета Медицинского института Сургутского государственного университета.

Кролики находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе в свободном доступе к воде и пище. Животных выводили из эксперимента с помощью тиопентала натрия, введенного в краевую ушную вену (150 мг). Промывание легкого *in situ* проводили в соответствии с процедурой, описанной Coffin и соавт. [16], с использованием стерильного раствора Хенкса (37 °С), который содержал пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл). Смыв центрифугировали 20 мин при 1 000 об/мин (4 °С). В мазках, окрашенных по Гимза, было 95 % альвеолярных макрофагов, 2–3 % полиморфноядерных лейкоцитов и 2 % лимфоцитов. Промытые клетки ресуспендировали в заранее подготовленной полной питательной среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамина, 1 гентамицина. После подсчета клеток суспензию разводили культуральной средой таким образом, чтобы в конечном разведении число клеток в суспензии оказалось 1 × 10⁶/мл, после чего клеточную суспензию переносили в 24-луночные планшеты по 1,0 мл в каждую лунку и инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37 °С в течение 30 мин. После прикрепления макрофагов ко дну планшета исходную среду меняли на свежую теплую среду (37 °С), удаляя из культуры не прикрепившиеся посторонние клетки. В лунки вносили исследуемые экстракты (0,1 мл): клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) в разведениях 1:10 и 1:100; либо доксорубицин в конечной концентрации 1 мкг/мл и 10 мкг/мл; либо смесь доксорубицин 10 мкг/мл + исследуемые экстракты (разведение 1:100); контроль – клетки без добавления исследуемых экстрактов (0,1 мл питательной среды). Инкубировали при 37 °С в атмосфере CO₂ (5 %) в течение 2 ч. Для каждой концентрации все определения проводили при трехкратных повторях.

Также использовали культуру клеток HEK293 (human embryonic kidney, ATCC® CRL-1573™) – клетки почки эмбриона человека. Клетки выращивали

в среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) с добавлением 10 %-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 1 % гентамицина при 37 °С в атмосфере CO₂ (5 %). Через 48 ч клетки сеяли в 96-луночный планшет в количестве 100 мкл клеточной суспензии на лунку (104 клетки в каждой лунке), помещали в CO₂-инкубатор. К культуре клеток были добавлены: тестируемые растительные экстракты в разведениях 1:10 и 1:100; доксорубин в конечной концентрации 1 мкг/мл и 10 мкг/мл; доксорубин 10 мкг/мл + экстракты клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) в разведении 1:100; контроль – клетки без добавления исследуемых экстрактов, и далее клетки культивировали в тех же условиях 48 ч. Все определения проводили при пятикратных повторях (в разное время использовано 5 образцов клеточной культуры).

Жизнеспособность клеток в контроле (клетки без добавления исследуемых экстрактов) принимали за 100 %.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Ввиду малого количества вариантов в сравниваемых выборках ($n < 5$), использованы непараметрические методы статистики: для сравнения средних вели-

чин двух несвязанных выборок – метод Mann–Whitney, для межгрупповых сравнений средних величин при количестве групп более двух – метод Kruskal–Wallis. При этом характеристика выборок представлялась как Me(min–max), где Me – медиана, min – минимальные, max – максимальные значения вариантов в выборке. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования было определение количественного содержания полифенольных соединений в экстрактах плодов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.). Наиболее высокая концентрация полифенолов установлена в экстрактах черники, несколько ниже уровень концентрации полифенолов в экстракте голубики, ниже и примерно одинаково – в экстрактах клюквы и брусники, что представлено в таблице 1. Уровень концентрации флавоноидов максимален среди изучаемых образцов в экстракте голубики, а концентрация антоцианидинов в экстракте черники существенно превышает уровень концентрации этой группы полифенолов среди других исследуемых растительных экстрактов.

Таблица 1

Уровень концентрации основных полифенольных соединений в экстрактах плодов рода *Vaccinium*, произрастающих на территории Югры ($M \pm m$; $n = 3$); Me(min–max)

Образец (экстракт) $n = 3$ для каждого образца	Содержание полифенолов, mgGAE/ml	Содержание флавоноидов, $\mu\text{mol CE/ml}$	Содержание антоцианидинов, mg C3G/ml
Клюквы обыкновенной (<i>Vaccinium oxycoccos</i> L.)	14,6 (13,5 – 15,2)	8,3 (7,9 – 8,7)	2,1 (1,8 – 2,5)
Брусники обыкновенной (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	16,3 (14,9 – 16,5)	9,9 (8,7 – 10,4)	4,0 (3,7 – 5,4)
Черники обыкновенной (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	29,1 (27,7 – 30,6)	8,4 (7,9 – 8,6)	23,4 (22,7 – 24,6)
Голубики обыкновенной (<i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	25,5 (24,1 – 26,8)	10,2 (9,6 – 10,7)	19,7 (18,7 – 21,7)
p (метод Kruskal–Wallis)	0,032	0,038	0,010

Можно считать, что исследуемые экстракты характеризуются относительно высоким уровнем содержания полифенолов. Наиболее высокое содержание фенольных соединений выражено для экстрактов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.). Как видно, среди исследованных экстрактов черника и голубика характеризуются повышенным содержанием антоцианидов, а клюква и брусника отличаются более высоким содержанием флавоноидов. Если сравнивать результаты, полученные в условиях нашего эксперимента, с опубликованными данными по концентрации фенольных соединений, то можно заметить, что в бруснике обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.), выращенной на исследовательском участке в штате Орегон (США), концентрация явно ниже – 5,66 мг GAE/мл (диапазон 4,31–6,60 мг GAE/мл

[17–18]. Еще ниже концентрация полифенолов брусники обыкновенной из южной части Лабрадора в Канаде (0,36–0,41 мг GAE/мл) [19]. А в экстракте дикорастущей брусники обыкновенной, произрастающей в Польше, содержание полифенолов практически не отличается от определенного нами в исследуемых образцах экстрактов (10–15 мг GAE/мл) [20]. Сравнительно более низкие концентрации полифенолов для экстрактов черники обыкновенной указывают американские исследователи, а приближенные к нашим результатам данные приводят исследователи из Словакии [21]. Существенной разницы по концентрации фенольных компонентов в дикорастущей клюкве обыкновенной из Америки и Европы, по сравнению с нашими данными, нет [22]. Количественного описания фенольных компонентов голубики обыкновенной в доступной литературе нами не найдено.

Разницу между результатами, представленными в нашем исследовании, и ранее опубликованными данными можно объяснить влиянием сорта, стадии созревания, климатических и почвенных условий, а также различными методами экстракции. Но в целом считаем нужным указать, что исследуемые экстракты плодов характеризуются значительным содержанием полифенольных соединений, что позволяет прогнозировать вероятность высокого антиоксидантного эффекта.

Приведенные в таблице 2 данные демонстрируют выраженную антирадикальную активность в отношении радикала ABTS+ в исследуемых экстрактах. Причём выраженность антирадикального эффекта экстракта черники обыкновенной, очевидно, в силу большей концентрации полифенолов – наибольшая. Результаты измерения антирадикального потенциала представлены в табл. 2.

Таблица 2

Ингибирование ABTS+ радикала (измерение в тролокс-эквиваленте – ТЭ/мл), под влиянием экстрактов плодов рода *Vaccinium* (M ± m, n = 5); Me (min-max)

Образец (экстракт) n = 5 для каждого образца	мкмоль ТЭ/мл	
Клюква обыкновенная (<i>Vaccinium oxycoccos</i> L.)	43,6 ± 3,9	43,6 (41,5 – 45,3)
Брусника обыкновенная (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	60,2 ± 4,6	60,2 (58,7 – 63,4)
Черника обыкновенная (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	76,9 ± 5,1	76,9 (71,3 – 79,5)
Голубика обыкновенная (<i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	80,7 ± 9,5	80,7 (69,9 – 86,5)
p (метод Kruskal–Wallis)	0,001	

Экстракты черники обыкновенной и голубики обыкновенной проявляют более выраженную антиоксидантную активность в обоих анализах по сравнению с брусникой обыкновенной и клюквой обыкновенной. Именно в экстрактах черники обыкновенной и голубики обыкновенной было зафиксировано наиболее высокое содержание общих антоцианов. Вероятно,

данные полифенольные соединения и способствуют антирадикальному эффекту.

Основные результаты исследования изменения жизнеспособности изолированных клеток в условиях *in vitro* при инкубации в течение двух часов с исследуемыми экстрактами в МТТ-тесте на альвеолярных макрофагах кролика представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние экстрактов плодов рода *Vaccinium* на жизнеспособность альвеолярных макрофагов кролика (M ± m, n = 5); Me (min-max)

Образец (экстракт) n = 5 для каждого образца	Относительные значения жизнеспособности, в % от контроля	
	Разведение 1:100	Разведение 1:10
Клюква обыкновенная (<i>Vaccinium oxycoccos</i> L.)	94,7 (82,4– 9,6)	108,4 (102,5–109,7)
Брусника обыкновенная (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	104,5 (99,7–108,5)	95,8 (84,3 – 99,7)
Черника обыкновенная (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	90,6 (88,5 – 99,4)	104,8 (96,6 – 107,3)
Голубика обыкновенная (<i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	96,8 (92,2 – 98,5)	119,7 (107,4 – 128,6)
Доксорубицин 1 мкг/мл	49,8 (45,4 – 55,7)	
Доксорубицин 10 мкг/мл	27,3 (25,2- 29,8)	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт клюквы 1:100	52,4 (46,3-54,4) *	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт черники 1:100	69,7 (62,5-74,3) *	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт брусники 1:100	50,5 (49,3-51,6) *	
Доксорубицин 10 мкг/мл + экстракт голубики 1:100	62,6 (56,3-68,5) *	

Примечание: * — p < 0,05 по отношению к значению жизнеспособности в присутствии доксорубицина 10 мкг/мл (метод Mann–Whitney)

В таблице 3 представлены показатели жизнеспособности клеток в % относительно взятой за 100 % жизнеспособности альвеолярных макрофагов кролика в контроле (клетки без добавления экстрактов).

Как видно, при внесении в среду инкубации альвеолярных макрофагов исследуемых экстрактов жизнеспособность клеток в сравнении с контролем не менялась, цитотоксическое действие отсутствовало. От

рицательный контроль, в качестве которого использовали доксорубин, продемонстрировал очевидное дозозависимое снижение жизнеспособности клеток. Однако присутствие в питательной среде исследуемых экстрактов до определенной степени нивелирует цитотоксическое действие доксорубина.

Принципиально сходные результаты получены в условиях нашего эксперимента и при инкубации перевиваемой клеточной культуры эпителиальных клеток HEK293 с исследуемыми экстрактами, результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Влияние экстрактов плодов рода *Vaccinium* на жизнеспособность клеток HEK293 ($M \pm m$, $n = 5$); Me (min-max)

Образец (экстракт) $n=5$ для каждого образца	Относительные значения жизнеспособности, в % от контроля	
	Разведение 1:100	Разведение 1:10
Клюква обыкновенная (<i>Vaccinium oxycoccos</i> L.)	96,1 (94,5-98,3)	142,4 (135,5-146,7)
Черника обыкновенная (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.)	107,6 (102,5-115,8)	188,6 (181,5-191,4)
Брусника обыкновенная (<i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.)	90,7 (84,3-98,8)	163,7 (151,2-170,5)
Голубика обыкновенная (<i>Vaccinium uliginosum</i> L.)	88,2 (77,5-99,4)	154,7 (145,5-155,6)
Доксорубин 1 мкг/мл	30,2 (26,4-33,9)	
Доксорубин 10 мкг/мл	13,2 (12,5-13,8)	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт клюквы обыкновенной 1:100	103,5 (98,6-108,5)*	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт черники обыкновенной 1:100	97,4 (89,3-101,4)*	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт брусники обыкновенной 1:100	65,3 (62,4-67,3)*	
Доксорубин 10 мкг/мл + экстракт голубики обыкновенной 1:100	94,5 (89,6-99,6)*	

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к значению жизнеспособности в присутствии доксорубина 10 мкг/мл (метод Mann-Whitney)

Как следует из полученных данных, при инкубации эпителиальных клеток перевиваемой клеточной культуры исследуемые экстракты в разведениях 1:100 не проявляют цитотоксического действия, а способствуют сохранению жизнеспособности клеток, при увеличении концентрации исследуемых экстрактов показатели жизнеспособности клеток растут. Способность экстрактов плодов рода *Vaccinium* предохранять клетки от цитотоксического воздействия наглядно выявляется в экспериментах с доксорубином. Доксорубин как стандарт цитотоксической субстанции ингибирует жизнеспособность клеток перевиваемой культуры в значительной степени, но внесение исследуемых экстрактов способствует сохранению жизнеспособности клеток.

В обоих экспериментах – и с первичной культурой клеток, и с перевиваемой культурой клеток – при инкубации в течение 2 ч и 48 ч клеток с экстрактами клюквы обыкновенной, брусники обыкновенной, черники обыкновенной, голубики обыкновенной выявлена способность предупреждать снижение жизнеспособности в присутствии цитотоксического агента. Считаем, что эти результаты позволяют предположить наличие цитопротекторного потенциала у полифенольных экстрактов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предполагаем, что входящие в состав экстрактов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.),

черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) полифенолы (в основном флавоноиды, антоцианы и проантоцианидины) как антиоксиданты способны защищать клетки от оксидативного повреждения, присутствующего в механизме цитотоксичности доксорубина.

Как свидетельствуют литературные данные, полифенольные соединения клюквы обыкновенной, брусники обыкновенной, черники обыкновенной, голубики обыкновенной могут иметь существенный антиоксидативный потенциал, что было описано в ряде работ, предшествующих нашему исследованию [23–24]. Результаты, полученные в условиях проведенного эксперимента, отчетливо коррелируют с ними.

Предполагаем, что антирадикальный эффект полифенолов, содержащихся в исследуемых экстрактах плодов рода *Vaccinium*, вероятно, является механизмом цитопротекторного действия. Мы вполне согласны с мнением в отношении того, что природные растительные антиоксиданты способны проявлять цитопротекторное действие [18]. Таким образом, цитопротекторный эффект *in vitro* является частью механизма действия исследуемых полифенольных экстрактов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tulassay Z., Herszényi L. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010. No. 24 (2). P. 99–108.
2. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П., Бойцов С. А., Лукьянов М. М. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004. Т. 3, № 6–2. С. 66–74.
3. Wu S. Y., Wen Y. C., Ku C. C., Yang Y. C., Chow J. M., Yang S. F., Lee W. J., Chien M. H. Penfluridol Triggers Cytoprotective Autophagy and Cellular Apoptosis through ROS Induction and Activation of the PP2A-modulated MAPK Pathway in Acute Myeloid Leukemia with Different FLT3 Statuses // *J Biomed Sci.* 2019. No. 26 (1). P. 63. DOI 10.1186/s12929-019-0557-2.
4. Дрогомирецкая Е. И., Трашков А. П., Коваленко А. Л., Балашов В. К. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. Эффективная фармакотерапия // *Онкология, гематология и радиология.* 2018. № 2. URL: <http://umedp.ru/upload/iblock/8d1/Remaxol.pdf> (дата обращения: 12.12.2019).
5. Клиникова М. Г., Турсунова Н. В., Чурин Б. В. Природные стимуляторы цитопротекторных реакций в постхимиотерапевтический период // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28212> (дата обращения: 20.12.2019).
6. Abarca-Vargas R., Zamilpa A., Petricevich V. L. Development and Validation of Conditions for Extracting Flavonoids Content and Evaluation of Antioxidant and Cytoprotective Activities from *Bougainvillea x buttiana* Bracteas (var. Rose) // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox8080264.
7. Chen J., He F., Liu S., Zhou T., Baloch S., Jiang C., Pei X. Cytoprotective Effect of *Ligustrum robustum* Polyphenol Extract against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress via Nrf2 Signaling Pathway in Caco-2 Cells // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019. DOI 10.1155/2019/5026458.
8. Smeriglio A., Cornara L., Denaro M., Barreca D., Burlando B., Xiao J., Trombetta D. Antioxidant and Cytoprotective Activities of an Ancient Mediterranean Citrus (*Citrus lumia* Risso) Albedo Extract: Microscopic Observations and Polyphenol Characterization // *Food Chem.* 2019. No. 279. P. 347–355.
9. Cásedas G., González-Burgos E., Smith C., López V., Gómez-Serranillos M. P. Regulation of Redox Status in Neuronal SH-SY5Y Cells by Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) Juice, Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* A.) Juice and Cyanidin // *Food Chem Toxicol.* 2018. No. 118. P. 572–580.
10. Zakłós-Szyda M., Pawlik N., Polka D., Nowak A., Koziółkiewicz M., Podśędek A. *Viburnum opulus* Fruit Phenolic Compounds as Cytoprotective Agents Able to Decrease Free Fatty Acids and Glucose Uptake by Caco-2 Cells // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox808026.
11. Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R. M. Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent // *Methods Enzymol.* 1999. Vol. 299. P. 152–178.
12. Lee J., Durst R. W., Wrolstad R. E. Determination of Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines by the pH Differential Method: Collaborative study // *J. AOAC International.* 2005. Vol. 88. P. 1269–1278.

REFERENCES

1. Tulassay Z., Herszényi L. Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010. No. 24 (2). P. 99–108.
2. Golikov A. P., Polumiskov V. Yu., Mikhin V. P. et al. Antioksidanty-tsitoprotektory v kardiologii // *Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika.* 2004. Vol. 3. No. 6–2. P. 66–74. (In Russian).
3. Wu S. Y., Wen Y. C., Ku C. C., Yang Y. C., Chow J. M., Yang S. F., Lee W. J., Chien M. H. Penfluridol Triggers Cytoprotective Autophagy and Cellular Apoptosis through ROS Induction and Activation of the PP2A-modulated MAPK Pathway in Acute Myeloid Leukemia with Different FLT3 Statuses // *J Biomed Sci.* 2019. No. 26 (1). P. 63. DOI 10.1186/s12929-019-0557-2.
4. Drogomiretskaya E. I., Trashkov A. P., Kovalenko A. L., Balashov V. K. et al. Experimental and Clinical Experience of Remaxol Use as an Escort Drug for Anticancer Treatment // *Onkologiya, gematologiya i radiologiya.* 2018. No. 2. URL: <http://umedp.ru/upload/iblock/8d1/Remaxol.pdf> (accessed: 12.12.2019). (In Russian).
5. Klinnikova M. G., Tursunova N. V., Churin B. V. Natural Stimulators of Cytoprotective Reactions after Chemotherapy // *Modern Problems of Science and Education.* 2018. No. 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28212> (accessed: 20.12.2019). (In Russian).
6. Abarca-Vargas R., Zamilpa A., Petricevich V. L. Development and Validation of Conditions for Extracting Flavonoids Content and Evaluation of Antioxidant and Cytoprotective Activities from *Bougainvillea x buttiana* Bracteas (var. Rose) // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox8080264.
7. Chen J., He F., Liu S., Zhou T., Baloch S., Jiang C., Pei X. Cytoprotective Effect of *Ligustrum robustum* Polyphenol Extract against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress via Nrf2 Signaling Pathway in Caco-2 Cells // *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019. DOI 10.1155/2019/5026458.
8. Smeriglio A., Cornara L., Denaro M., Barreca D., Burlando B., Xiao J., Trombetta D. Antioxidant and Cytoprotective Activities of an Ancient Mediterranean Citrus (*Citrus lumia* Risso) Albedo Extract: Microscopic Observations and Polyphenol Characterization // *Food Chem.* 2019. No. 279. P. 347–355.
9. Cásedas G., González-Burgos E., Smith C., López V., Gómez-Serranillos M. P. Regulation of Redox Status in Neuronal SH-SY5Y Cells by Blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) Juice, Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* A.) Juice and Cyanidin // *Food Chem Toxicol.* 2018. No. 118. P. 572–580.
10. Zakłós-Szyda M., Pawlik N., Polka D., Nowak A., Koziółkiewicz M., Podśędek A. *Viburnum opulus* Fruit Phenolic Compounds as Cytoprotective Agents Able to Decrease Free Fatty Acids and Glucose Uptake by Caco-2 Cells // *Antioxidants (Basel).* 2019. No. 8 (8). DOI 10.3390/antiox808026.
11. Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventós R. M. Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent // *Methods Enzymol.* 1999. Vol. 299. P. 152–178.
12. Lee J., Durst R. W., Wrolstad R. E. Determination of Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines by the pH Differential Method: Collaborative study // *J AOAC International.* 2005. Vol. 88. P. 1269–1278.
13. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay // *Free Radical Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 1231–1237.

13. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay // *Free Radical Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 1231–1237.
14. Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных : приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.84 № 742. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllsp> (дата обращения: 11.12.2019).
15. Об утверждении Правил лабораторной практики : приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 № 708н. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllsp> (дата обращения: 11.12.2019).
16. Coffin. D. L., Gardner D. E., Holzman R. S., Andwolock F. J. Influence of Ozone on Pulmonary Cells // *Arch Environ Health.* 1968. No. 16. P. 633–636.
17. Karlen Y., McNair A., Perseguers S., Mazza C., Mermod N. Statistical Significance of quantitative PCR // *BMC Bioinformatics.* 2007. Vol. 8. P. 131.
18. Lee J., Finn C. E. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Grown in the Pacific Northwest of North America: Anthocyanin and Free Amino Acid Composition // *J Funct Foods.* 2012. No. 4. P. 213–218.
19. Bhullar K. S., Rupasinghe H. P. Antioxidant and Cytoprotective Properties of Partridgeberry Polyphenols // *Food Chem.* 2015. No. 169. P. 595–605.
20. Drózdź P., Šežienė V., Pyrzyńska K. Phytochemical Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries // *Plant Foods Hum Nutr.* 2017. No. 72. P. 360–364.
21. Vollmannova A., Musilova J., Toth T., Arvay J., Bystricka J., Medvecký M., Daniel J. Phenolic Compounds, Antioxidant Activity and Cu, Zn, Cd and Pb Content in Wild and Cultivated Cranberries and Blueberries // *Int J Environ Anal Chem.* 2014. No. 94. P. 1445–1451.
22. Narwojsz A., Tańska M., Mazur B., Borowska E. J. Fruit Physical Features, Phenolic Compounds Profile and Inhibition Activities of Cranberry Cultivars (*Vaccinium macrocarpon*) Compared to Wild-Grown Cranberry (*Vaccinium oxycoccus*) // *Plant Foods Hum Nutr.* 2019. No. 74. P. 300–306. DOI 10.1007/s11130-019-00737-7.
23. Wu Y., Zhou Q., Chen X. Y., Li X., Wang Y., Zhang J. L. Comparison and Screening of Bioactive Phenolic Compounds in Different Blueberry Cultivars: Evaluation of Anti-oxidation and α -glucosidase Inhibition Effect // *Food Res Int.* 2017. No. 100 (Pt. 1). P. 312–324.
24. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S., de Melo-Diogo D., Correia I. J. Comparative Study of the Therapeutic Effect of Doxorubicin and Resveratrol Combination on 2D and 3D (spheroids) Cell Culture Models // *Int J Pharm.* 2018. No. 551 (1–2). P. 76–83.
14. On approval of the Rules for conducting work using experimental animals: Order of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the USSR No. 742 of November 13, 1984. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllsp> (accessed: 11.12.2019). (In Russian).
15. On approval of the Laboratory Practice Rules: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708н of August 23, 2010. URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/controllsp> (accessed: 11.12.2019). (In Russian).
16. Coffin. D. L., Gardner D. E., Holzman R. S., Andwolock F. J. Influence of Ozone on Pulmonary Cells // *Arch Environ Health.* 1968. No. 16. P. 633–636.
17. Karlen Y., McNair A., Perseguers S., Mazza C., Mermod N. Statistical significance of quantitative PCR // *BMC Bioinformatics.* 2007. Vol. 8. P. 131.
18. Lee J., Finn C. E. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Grown in the Pacific Northwest of North America: Anthocyanin and Free Amino Acid Composition // *J Funct Foods.* 2012. No. 4. P. 213–218.
19. Bhullar K. S., Rupasinghe H. P. Antioxidant and Cytoprotective Properties of Partridgeberry Polyphenols // *Food Chem.* 2015. No. 169. P. 595–605.
20. Drózdź P., Šežienė V., Pyrzyńska K. Phytochemical Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries // *Plant Foods Hum Nutr.* 2017. No. 72. P. 360–364.
21. Vollmannova A., Musilova J., Toth T., Arvay J., Bystricka J., Medvecký M., Daniel J. Phenolic Compounds, Antioxidant Activity and Cu, Zn, Cd and Pb Content in Wild and Cultivated Cranberries and Blueberries // *Int J Environ Anal Chem.* 2014. No. 94. P. 1445–1451.
22. Narwojsz A., Tańska M., Mazur B., Borowska E. J. Fruit Physical Features, Phenolic Compounds Profile and Inhibition Activities of Cranberry Cultivars (*Vaccinium macrocarpon*) Compared to Wild-Grown Cranberry (*Vaccinium oxycoccus*) // *Plant Foods Hum Nutr.* 2019. No. 74. P. 300–306. DOI 10.1007/s11130-019-00737-7.
23. Wu Y., Zhou Q., Chen X. Y., Li X., Wang Y., Zhang J. L. Comparison and Screening of Bioactive Phenolic Compounds in Different Blueberry Cultivars: Evaluation of Anti-oxidation and α -glucosidase Inhibition Effect // *Food Res Int.* 2017. No. 100 (Pt. 1). P. 312–324.
24. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S., de Melo-Diogo D., Correia I. J. Comparative Study of the Therapeutic Effect of Doxorubicin and Resveratrol Combination on 2D and 3D (spheroids) Cell Culture Models // *Int J Pharm.* 2018. No. 551 (1–2). P. 76–83.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белова Екатерина Андреевна – ассистент кафедры патофизиологии и общей патологии, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

Кривых Елена Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия.

E-mail: KrivyhEA@hmgma.ru

Кавушевская Наталья Сергеевна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии и общей патологии, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

Быстревская Любовь Кирилловна – профессор кафедры патологии, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан.

Жаутикова Сауле Базарбаевна – заведующая кафедрой патологии, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Республика Казахстан.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina A. Belova – Assistant Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

Elena A. Krivykh – Candidate of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Public Health and Healthcare, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia.

E-mail: KrivyhEA@hmgma.ru

Natalya S. Kavushevskaya – Candidate of Sciences (Biology), Senior Lecturer, Department of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: natalya.kavushevskaya@mail.ru

Lyubov K. Bystrevskaya – Professor of the Department of Pathology, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.

Saule B. Zhautikova – Head, Department of Pathology, Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.