

ПРИЛОЖЕНИЕ

к статье Р.С. Юдиной, Е.И. Гордеевой, О.Ю. Шоевой, М.А. Тихоновой, Е.К. Хлесткиной
«Антоцианы как компоненты функционального питания»

Биологические свойства антоцианов и обуславливающие их механизмы

Свойство	Механизмы биологического действия	Литературный источник
Антиоксидантные свойства	Взаимодействие со свободными радикалами	Fukumoto, Mazza, 2000; Ajiboye et al., 2011
	Повышение активности ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы SOD и глутатионпероксидазы GP, и активация экспрессии кодирующих их генов	Shih et al., 2007; Toufektsian et al., 2008
	Снижение образования активных форм кислорода ROS с помощью ингибирования НАДФН-оксидазы NOX и ксантинооксидазы XO	Steffen et al., 2008
Улучшение зрительных функций	Восстановление родопсина	Matsumoto et al., 2003
	Ингибирование фотоокисления бисретинола A2E, накапливающегося с возрастом в эпителиальных клетках сетчатки	Jang et al., 2005
Регуляция артериального давления	Снижение активности ангиотензинпревращающего фермента ASE, который преобразует неактивный ангиотензин I в активный ангиотензин II – гормон, ответственный за сужение сосудов	Parichatikanond et al., 2012
	Подавление экспрессии гена, кодирующего циклооксигеназу-2, участвующую в синтезе простагландинов, за счет блокирования транскрипционных факторов C/EBPd, AP-1 и NF-κB, но не CREB, а также MAPK-сигнального пути	Hou et al., 2005
Противовоспалительная активность	Ингибирование гистоновой ацетилтрансферазной активности белков p300/CBP и, как следствие, снижение ацетилирования p65, входящего в комплекс NF-κB, регулирующий экспрессию генов провоспалительных цитокинов, таких как фактора некроза опухоли-α TNF-α, интерлейкина-1, -8 IL-1, -8, макрофагального белка воспаления 1 (МБВ 1), индуцибельной NO-синтазы iNOS	DeFuria et al., 2009; Seong et al., 2011; Decendit et al., 2013
Снижение агрегации тромбоцитов	Ингибирование активации тромбоцитов и роста тромбов с помощью подавления экспрессии генов, кодирующих молекулы адгезии тромбоцитов (P-селектина, CD63, CD40L), а также интегрин αIIbβ3; снижение фосфорилирования аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы AMPK тромбоцитов, которая фосфорилирует интегрин αIIbβ3, переводя его в активное состояние, необходимое для связывания фибриногена и инициации тромбообразования	Yang et al., 2012; Zhang et al., 2016
Антиатерогенные свойства	Снижение активности белка-переносчика эфиров холестерина CETP в плазме и повышение активности связанной с липопротеинами высокой плотности HDL параоксидазы-1 PON1, что приводит к увеличению оттока холестерина и стимулированию антиоксидантного действия HDL соответственно	Zhu et al., 2014
Профилактика эндотелиальной дисфункции	Подавление образования АФК и p53, увеличение концентрации функциональных димеров эндотелиальной NO-синтазы eNOS и, как следствие, повышение образования NO, обладающего вазодилатирующими, противотромбозными, антиатерогенными и антипролиферативными свойствами	Xu et al., 2004; Furuuchi et al., 2018
Нейропротекторные действия	Предотвращение повреждения мембран и сохранение митохондриальной функции первичных корковых нейронов при кислородно-глюкозном голодании мозга; замедление процессов старения и ухудшения памяти путем индукции системы антиоксидантной защиты	Shih et al., 2010; Bhuiyan et al., 2011
	Ингибирование астроцитов и воспаления нейронов посредством ингибирования маркеров воспаления p-NF-κB, iNOS, TNF-α; блокирование апоптоза нейронов с помощью супрессии N-концевой киназы c-Jun (p-JNK) и восстановления регуляции синаптических белков синаптофизина, SNAP-23, SNAP-25 и фосфорилированного CREB	Min et al., 2011; Rehman et al., 2017
Антиканцерогенные свойства, противоопухолевая активность	Блокирование клеточного цикла в фазах G1/G0 и G2/M с помощью активации экспрессии генов, кодирующих ингибиторы циклин-зависимых протеинкиназ p21WAF1 и p27KIP1, и подавления экспрессии генов, кодирующих циклины A и B	Malik et al., 2003
	Инициация каспаз-зависимого апоптоза с помощью деполяризации потенциала митохондриальной мембраны и высвобождения цитохрома C, который участвует в формировании комплекса, активирующего каспазу-3, вызывающую расщепление белков, в том числе поли(АДФ-рибоза)-полимеразы PARP, что является маркером апоптоза; инициация каспаз-независимого апоптоза с помощью высвобождения митохондриальных белков эндонуклеазы G (EndoG) и индуцирующего апоптоз фактора AIF, участвующих во фрагментации ДНК. Оба типа апоптоза активируются с помощью JNK и MAPK-сигнальных путей	Yeh, Yen, 2005; Reddivari et al., 2007
	Ингибирование ангиогенеза (роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе) посредством подавления экспрессии гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов VEGF	Bagchi et al., 2004

Окончание таблицы

Свойство	Механизмы биологического действия	Литературный источник
Химииопротифилактическое свойство	Цитотоксичность по отношению к метастатическим клеткам посредством ингибирования глутатионредуктазы GR, и, как следствие, снижения количества восстановленного глутатиона и повышения концентрации активных форм кислорода ROS	Cvorovic et al., 2010
Уменьшение гиперлипидемии	Ингибирование пищеварения липидов путем подавления активности панкреатической липазы	Fabroni et al., 2016
	Ингибирование липопротеинлипазы в жировой ткани и снижение уровня триглицеридов в плазме путем повышения фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы АМПК	Wei et al., 2011
Контроль липидного обмена и адипогенеза	Повышение выработки гормона адипонектина, ингибирование синтеза лептина жировыми клетками путем активации АМПК	Tsuda et al., 2004; Takikawa et al., 2010
	Ингибирование экспрессии генов, кодирующих синтез у жирных кислот FAS и белок, связывающийся со стерол-чувствительным регуляторным элементом SREBP-1, которые участвуют в синтезе жирных кислот и триглицеридов в жировой ткани	Tsuda, 2016
	Ингибирование липолиза адипоцитов активацией FoxO1-опосредованной транскрипции гена, кодирующего адипоцитарную триглицеридную липазу ATGL	Guo et al., 2012; Gomes et al., 2019
Подавление чувства голода	Модулирование активности нейропептида Y и рецептора GABA _{B1} в гипоталамусе путем снижения секреции гормонов жировой ткани лептина	Badshah et al., 2013
Стимуляция митохондриального биогенеза	Повышение антиоксидантной защиты активацией синтеза глутатиона GSH в печени и в почках, сопровождаемое уменьшением уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов TNF α , IL-6, CRP	Tsuda, 2016; Qin et al., 2018
Уменьшение гипергликемии	Ингибирование поглощения глюкозы за счет использования переносчиков глюкозы GLUT1, GLUT2, GLUT3 и натрий-зависимого транспортера глюкозы SGLT1	Castro-Acosta et al., 2016; Oliveira et al., 2019
	Снижение усвоения сахаров посредством ингибирования ферментов расщепления углеводов: кишечной α -глюкозидазы и панкреатической α -амилазы	Adisakwattana et al., 2011; Sui et al., 2016
Антидиабетическая активность	Повышение антиоксидантной защиты β -клеток поджелудочной железы за счет уменьшения митохондриальной продукции ROS; активация транскрипционного фактора NRF2 и сигнального пути NRF2/HO1	Zhang et al., 2010; Sun et al., 2012;
	Снижение инсулинрезистентности, повышение экспрессии гена транспортера глюкозы GLUT4 путем фосфорилирования и активации АМПК	Takikawa et al., 2010; Kurimoto et al., 2013
	Снижение инсулинрезистентности через подавление экспрессии ретинол-связывающего белка RBP4 и за счет модулирования активности N-концевой киназы c-Jun, участвующей в регуляции клеточной пролиферации и процессах апоптоза	Sasaki et al., 2007; Guo et al., 2012
Антимикробная активность	Подавление роста патогенных бактерий с помощью повышения проницаемости их мембран, подавления активности ферментов базового метаболизма, таких как щелочной фосфатазы ALP, аденозинтрифосфатазы ATPse, а также фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутаза SOD; положительное влияние на рост полезных бактерий, например <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp. и <i>Enterococcus</i> spp.	Hidalgo et al., 2012; Sun et al., 2018

Список литературы / References

- Adisakwattana S., Yibchok-Anun S., Charoenlertkul P., Wongsasiripat N. Cyanidin-3-rutinoside alleviates postprandial hyperglycemia and its synergism with acarbose by inhibition of intestinal alpha-glucosidase. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2011;49:36-41. DOI 10.3164/jcbn.10-116.
- Ajiboye T.O., Salawu N.A., Yakubu M.T., Oladiji A.T., Akanji M.A., Okogun J.I. Antioxidant and drug detoxification potentials of *Hibiscus sabdariffa* anthocyanin extract. *Drug Chem. Toxicol.* 2011;34:109-115. DOI 10.3109/01480545.2010.536767.
- Badshah H., Ullah I., Kim S.E., Kim T.H., Lee H.Y., Kim M. Anthocyanins attenuate body weight gain via modulating neuropeptide Y and GABAB1 receptor in rats hypothalamus. *Neuropeptides.* 2013;47:347-353. DOI 10.1016/j.npep.2013.06.001.
- Bagchi C.K., Sen M., Bagchi M., Atalay M. Anti-angiogenic, antioxidant, and anti-carcinogenic properties of a novel anthocyanin-rich berry extract formula. *Biochemistry (Mosc.)*. 2004;69:75-80. DOI 10.1023/b:biry.0000016355.19999.93.
- Bhuiyan M.I.H., Kim H.B., Kim S.Y., Cho K.O. The neuroprotective potential of cyanidin-3-glucoside fraction extracted from mulberry following oxygen-glucose deprivation. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2011;15(6):353-361. DOI 10.4196/kjpp.2011.15.6.353.

- Castro-Acosta M.L., Smith L., Miller R.J., McCarthy D.I., Farrimond J.A., Hall W.L. Drinks containing anthocyanin-rich blackcurrant extract decrease postprandial blood glucose, insulin and incretin concentrations. *J. Nutr. Biochem.* 2016;38:154-161. DOI 10.1016/j.jnutbio.2016.09.002.
- Cvorovic J., Tramer F., Granzotto M., Candussio L., Decorti G., Passamonti S. Oxidative stress-based cytotoxicity of delphinidin and cyanidin in colon cancer cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010;501(1):151-157. DOI 10.1016/j.abb.2010.05.019.
- Decendit A., Mamani-Matsuda M., Aumont V., Waffo-Teguo P., Moynet D., Boniface K., Mossalayi M.D. Malvidin-3-O- β glucoside, major grape anthocyanin, inhibits human macrophage-derived inflammatory mediators and decreases clinical scores in arthritic rats. *Biochem. Pharmacol.* 2013;86(10):1461-1467. DOI 10.1016/j.bcp.2013.06.010.
- DeFuria J., Bennett G., Strissel K.J., Perfield J.W., Milbury P.E., Greenberg A.S., Obin M.S. Dietary blueberry attenuates whole-body insulin resistance in high fat-fed mice by reducing adipocyte death and its inflammatory sequelae. *J. Nutr.* 2009;139:1510-1516. DOI 10.3945/jn.109.105155.
- Fabroni S., Ballistreri G., Amenta M., Romeo F.V., Rapisarda P. Screening of the anthocyanin profile and *in vitro* pancreatic lipase inhibition by anthocyanin-containing extracts of fruits, vegetables, legumes and cereals. *J. Sci. Food Agri.* 2016;96(14):4713-4723. DOI 10.1002/jsfa.7708.
- Fukumoto L.R., Mazza G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48(8):3597-3604. DOI 10.1021/jf000220W.
- Furuuchi R., Shimizu I., Yoshida Y., Hayashi Y., Ikegami R., Suda M., Minamino T. Boysenberry polyphenol inhibits endothelial dysfunction and improves vascular health. *PLoS One.* 2018;13:8. DOI 10.1371/journal.pone.0202051.
- Gomes J.V.P., Rigolon T.C.B., Souza M.S.D.S., Alvarez-Leite J.I., Lucia C.M.D., Martino H.S.D., Rosa C.O.B. Anti-obesity effects of anthocyanins on mitochondrial biogenesis, inflammation, and oxidative stress: a systematic review. *Nutrition.* 2019;66:192-202. DOI 10.1016/j.nut.2019.05.005.
- Guo H., Guo J., Jiang X., Li Z., Ling W. Cyanidin-3-O- β -glucoside, a typical anthocyanin, exhibits antilipolytic effects in 3T3-L1 adipocytes during hyperglycemia: Involvement of FoxO1-mediated transcription of adipose triglyceride lipase. *Food Chem. Toxicol.* 2012;50(9):3040-3047. DOI 10.1016/j.fct.2012.06.015.
- Hidalgo M., Oruna-Concha M.J., Kolida S., Walton G.E., Kallithraka S., Spencer J.P., de Pascual-Teresa S. Metabolism of anthocyanins by human gut microflora and their influence on gut bacterial growth. *J. Agri. Food Chem.* 2012;60(15):3882-3890. DOI 10.1021/jf3002153.
- Hou D.X., Yanagita T., Uto T., Masuzaki S., Fujii M. Anthocyanidins inhibit cyclooxygenase-2 expression in LPS-evoked macrophages: structure-activity relationship and molecular mechanisms involved. *Biochem. Pharmacol.* 2005;70(3):417-425. DOI 10.1016/j.bcp.2005.05.003.
- Jang Y.P., Zhou J., Nakanishi K., Sparrow J.R. Anthocyanins protect against A2E photooxidation and membrane permeabilization in retinal pigment cells. *Photochem. Photobiol.* 2005;81:529-536. DOI 10.1562/2004-12-14-RA-402.
- Kurimoto Y., Shibayama Y., Inoue S., Soga M., Takikawa M., Ito C., Tsuda T. Black soybean seed coat extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via the activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J. Agri. Food Chem.* 2013;61(23):5558-5564. DOI 10.1021/jf401190y.
- Malik M., Zhao C., Schoene N., Guisti M.M., Moyer M.P., Magnuson B.A. Anthocyanin-rich extract from *Aronia melanocarpa* E. induces a cell cycle block in colon cancer but not normal colonic cells. *Nutr. Cancer.* 2003;46(2):186-196. DOI 10.1207/S15327914NC4602_12.
- Matsumoto H., Nakamura Y., Tachibanaki S., Kawamura S., Hirayama M. Stimulatory effect of cyanidin 3-glycosides on the regeneration of rhodopsin. *J. Agric. Food Chem.* 2003;51(12):3560-3563. DOI 10.1021/jf034132y.
- Min J., Yu S.W., Baek S.H., Nair K.M., Bae O.N., Bhatt A., Majid A. Neuroprotective effect of cyanidin-3-O-glucoside anthocyanin in mice with focal cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2011;500(3):157-161. DOI 10.1016/j.neulet.2011.05.048.
- Oliveira H., Roma-Rodrigues C., Santos A., Veigas B., Brás N., Faria A., Calhau C., de Freitas V., Baptista P.V., Mateus N., Fernandes A.R., Fernandes I. GLUT1 and GLUT3 involvement in anthocyanin gastric transport-Nanobased targeted approach. *Sci. Rep.* 2019;9(1):1-14. DOI 10.1038/s41598-018-37283-2.
- Parichatikanond W., Pinthong D., Mangmool S. Blockade of the renin-angiotensin system with delphinidin, cyanin, and quercetin. *Planta Med.* 2012;78:1626-1632. DOI 10.1055/s-0032-1315198.
- Qin Y., Zhai Q., Li Y., Cao M., Xu Y., Zhao K., Wang T. Cyanidin-3-O-glucoside ameliorates diabetic nephropathy through regulation of glutathione pool. *Biomed. Pharmacother.* 2018;103:1223-1230. DOI 10.1016/j.biopha.2018.04.137.
- Reddivari L., Hale H.A., Creighton-Miller J. Determination of phenolic content, composition and their contribution to antioxidant activity in specialty potato selections. *Am. J. Potato Res.* 2007;84:275-282. DOI 10.1093/carcin/bgm117.
- Rehman S.U., Shah S.A., Ali T., Chung J.I., Kim M.O. Anthocyanins reversed D-galactose-induced oxidative stress and neuroinflammation mediated cognitive impairment in adult rats. *Mol. Neurobiol.* 2017;54(1):255-271. DOI 10.1007/s12035-015-9604-5.

- Sasaki R., Nishimura N., Hoshino H., Isa Y., Kadowaki M., Ichi T., Horio F. Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochem. Pharmacol.* 2007;74(11):1619-1627. DOI 10.1016/j.bcp.2007.08.008.
- Seong A.R., Yoo J.Y., Choi K., Lee M.H., Lee Y.H., Lee J., Jun W., Kim S., Yoon H.G. Delphinidin, a specific inhibitor of histone acetyltransferase, suppresses inflammatory signaling via prevention of NF-kappa-B acetylation in fibroblast-like synoviocyte MH7A cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011;410:581-586. DOI 10.1016/j.bbrc.2011.06.029.
- Shih P.H., Chan Y.C., Liao J.W., Wang M.F., Yen G.C. Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morus atropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease. *J. Nutr. Biochem.* 2010;21(7):598-605. DOI 10.1016/j.jnutbio.2009.03.008.
- 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.
- Steffen Y., Gruber C., Schewe T., Sies H. Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;469:209-219. DOI 10.1016/j.abb.2007.10.012.
- Sui X., Zhang Y., Zhou W. *In vitro* and *in silico* studies of the inhibition activity of anthocyanins against porcine pancreatic α -amylase. *J. Funct. Foods.* 2016;21:50-57. DOI 10.1016/j.jff.2015.11.042.
- Sun C.D., Zhang B., Zhang J.K., Xu C.J., Wu Y.L., Li X., Chen K.S. Cyanidin-3-glucoside-rich extract from Chinese bayberry fruit protects pancreatic β cells and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Med. Food.* 2012;15(3):288-298. DOI 10.1089/jmf.2011.1806.
- Sun X.-H., Zhou T.-T., Wei C.-H., Lan W.-Q., Zhao Y., Pan Y.-J., Wu V.C.H. Antibacterial effect and mechanism of anthocyanin rich Chinese wild blueberry extract on various foodborne pathogens. *Food Control.* 2018;94:155-161. DOI 10.1016/j.foodcont.2018.07.012.
- Takikawa M., Inoue S., Horio F., Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J. Nutr.* 2010;140:527-533. DOI 10.3945/jn.109.118216.
- Toufektsian M., Lorgeteril M.D., Nagy N. Chronic dietary intake of plant-derived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury. *J. Nutr.* 2008;138:747-752. DOI 10.1093/jn/138.4.747.
- Tsuda T. Recent progress in anti-obesity and anti-diabetes effect of berries. *Antioxidants.* 2016;5(2):13. DOI 10.3390/antiox5020013.
- Tsuda T., Ueno Y., Aoki H., Koda T., Horio F., Takahashi N., Kawada T., Osawa T. Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte-specific gene expression in isolated rat adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 316:149-157. DOI 10.1016/j.bbrc.2004.02.031.
- Wei X., Wang D., Yang Y., Xia M., Li D., Li G., Zhu Y., Xiao Y., Ling W. Cyanidin-3-O-beta-glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity. *J. Sci. Food Agric.* 2011;91:1006-1013. DOI 10.1002/jsfa.4275.
- Xu J.W., Ikeda K., Yamori Y. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by cyanidin-3-glucoside, a typical anthocyanin pigment. *Hypertension.* 2004;44:217-222. DOI 10.1161/01.HYP.0000135868.38343.c6.
- Yang Y., Shi Z., Reheman A., Jin J.W., Li C., Wang Y., Andrews M.C., Chen P., Zhu G., Ling W., Ni H. Plant food delphinidin-3-glucoside significantly inhibits platelet activation and thrombosis: novel protective roles against cardiovascular diseases. *PLoS One.* 2012;7(5):e37323. DOI 10.1371/journal.pone.0037323.
- Yeh C.-T., Yen G.-C. Induction of apoptosis by the anthocyanidins through regulation of *Bcl-2* gene and activation of c-Jun N-terminal kinase cascade in hepatoma cells. *J. Agric. Food Chem.* 2005;53:1740-1749. DOI 10.1021/jf048955e.
- Zhang B., Kang M., Xie Q., Xu B., Sun C., Chen K., Wu Y. Anthocyanins from Chinese bayberry extract protect β cells from oxidative stress-mediated injury via HO-1 upregulation. *J. Agric. Food Chem.* 2010;59(2):537-545. DOI 10.1021/jf1035405.
- Zhang X., Zhu Y., Song F., Yao Y., Ya F., Li D., Yang Y. Effects of purified anthocyanin supplementation on platelet chemokines in hypocholesterolemic individuals: a randomized controlled trial. *Nutr. Metab. (London).* 2016;13(1):86. DOI 10.1186/s12986-016-0146-2.
- Zhu Y., Huang X., Zhang Y., Wang Y., Liu Y., Sun R., Xia M. Anthocyanin supplementation improves HDL-associated paraoxonase 1 activity and enhances cholesterol efflux capacity in subjects with hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(2):561-569. DOI 10.1210/jc.2013-2845.