

Оценка *in vivo* антиоксидантной активности плодов черники пазушной (*Vaccinium axillare* Nakai) при окислительном стрессе

Г.Я. Мечикова, М.Ю. Флейшман, О.А. Лебедько

Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Резюме

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления *in vivo* (модель индуцированного окислительного стресса) изучали после зондового введения экстракта плодов *Vaccinium axillare* Nakai. **Материал и методы.** Четыре группы ($n = 40$) белых мышей-самцов линии СВА массой 20–25 г были вовлечены в эксперимент: 1 – интактный контроль; 2 – введение 0,9%-го раствора натрия хлорида перорально в течение 10 дней, доза 10 мл/кг/сут; 3 – группа «цисплатин» (животные получали 0,9%-й раствор натрия хлорида аналогично группе 2, на пятый день эксперимента однократно путем внутрибрюшинной инъекции был введен цисплатин в дозе 7,5 мг/кг); 4 – группа «цисплатин + черника» (мыши в течение 10 дней получали перорально экстракт плодов черники пазушной в дозе 10 мл/кг/сут, на пятый день эксперимента однократно путем внутрибрюшинной инъекции был введен цисплатин в дозе 7,5 мг/кг). Антиоксидантную активность черники пазушной изучали методом хемилюминесценции. **Результаты и их обсуждение.** Анализ кинетических параметров хемилюминесценции гомогената почек мышей показал, что на фоне однократной внутрибрюшинной инъекции цисплатина у животных развивается окислительный стресс, его выраженность уменьшается под действием экстракта плодов черники пазушной. **Заключение.** Экстракт плодов черники пазушной (*Vaccinium axillare* Nakai) обладает выраженными антиоксидантными свойствами и может иметь значение в лечении и профилактике заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

Ключевые слова: черника пазушная, окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, хемилюминесценция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Флейшман М.Ю., e-mail: marfl@yandex.ru

Для цитирования: Мечикова Г.Я., Флейшман М.Ю., Лебедько О.А. Оценка *in vivo* антиоксидантной активности плодов черники пазушной (*Vaccinium axillare* Nakai) при окислительном стрессе. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(5):4–10. doi: 10.18699/SSMJ20220501

Antioxidant activity of *Vaccinium axillare* Nakai fruits during oxidative stress *in vivo*

G.Ya. Mechikova, M.Yu. Fleishman, O.A. Lebed'ko

Far-Eastern State Medical University of Minzdrav of Russia
680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky str., 35

Abstract

Intensity of free radical oxidation processes *in vivo* (model of induced oxidative stress) was studied after the probe introduction of *Vaccinium axillare* Nakai fruit extract. **Material and methods.** Four groups ($n = 40$) of white male CBA mice weighing 20–25 g were included in the experiment: 1 – intact control; 2–0.9 % sodium chloride solution was administered *per os* for 10 days in a dose of 10 ml/kg/day; 3 – group “cisplatin” (animals received 0.9 % sodium chloride solution similarly to group 2, on the fifth day of the experiment cisplatin was administered once by intraperitoneal injection

at a dose of 7.5 mg/kg); 4 – group “cisplatin + blueberries” (mice received *per os* extract of Blueberry axillary fruits at a dose of 10 ml/kg/day for 10 days, on the fifth day of the experiment cisplatin was administered once by intraperitoneal injection at a dose of 7.5 mg/kg). Antioxidant activity of Blueberry axillary was studied by chemiluminescence. **Results and discussion.** Analysis of kinetic parameters of mouse kidney homogenate chemiluminescence showed that oxidative stress develops in animals after a single intraperitoneal injection of cisplatin, the extract of Blueberry axillary fruit decreases its severity. **Conclusions.** Bilberry fruit extract (*Vaccinium axillare* Nakai) has pronounced antioxidant properties and may be important in the treatment and prevention of diseases associated with oxidative stress.

Key words: Blueberry axillary, oxidative stress, free-radical oxidation, antioxidants, chemiluminescence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Fleishman M.Yu., e-mail: marfl@yandex.ru

Citation: Mechikova G.Ya., Fleishman M.Yu., Lebed'ko O.A. Antioxidant activity of *Vaccinium axillare* Nakai fruits during oxidative stress *in vivo*. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(5):4–10. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220501

Введение

Многолетние фундаментальные исследования показали, что нарушение антиоксидантной защиты живого организма является универсальным патогенетическим фактором возникновения и развития значительного ряда патологических состояний. Роль окислительного стресса в этиопатогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, легочных, нейродегенеративных, эндокринных заболеваний, нарушений мозгового кровообращения и др. является общепризнанной во всем мире [1, 2]. Среди прочих механизмов окислительный стресс играет важную роль в скорости старения [3]. Имеются исследования о роли окислительного стресса в инфекции SARS-CoV-2 [4]. В связи с этим проблема поиска перспективных лекарственных средств, позволяющих предотвращать и тормозить реакции образования свободных радикалов, является актуальной.

Особый интерес для профилактики и терапии нарушений в организме естественного баланса скорости свободнорадикального окисления представляют природные антиоксиданты растительного происхождения [5, 6]. В растениях содержится широкий спектр биологически активных веществ первичного и вторичного синтеза, что обуславливает их эффективность как ферментативных антиоксидантов за счет синергических эффектов. Средства растительного происхождения можно рассматривать как естественные полифункциональные антиоксиданты, биологически активные вещества которых способны инактивировать свободные радикалы по разным механизмам. Природные антиоксиданты органично корректируют свободнорадикальные процессы в организме и практически не дают побочных эффектов, что позволяет использовать их длительно в профилактических и терапевтических целях для повышения антиоксидантного статуса организма [7].

Значительный резерв поиска растений с большим содержанием антиоксидантов представляет род *Vaccinium* L. [8]. Компонентный состав его видов представлен разнообразными группами фенольных соединений, которые, как известно, относятся к эффективным экзогенным факторам антиоксидантной защиты [9]. Широко известны антиоксидантные свойства черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) [8, 10, 11], с точки зрения систематики к ней близка черника пазушная (*Vaccinium axillare* Nakai) – оба вида относятся к секции *Myrtillus* Dumortier [12, 13].

Черника пазушная встречается на территории материковой и островной части российского Дальнего Востока и имеет достаточно обеспеченную сырьевую базу в Дальневосточном регионе [14]. За пределами Российской Федерации этот трансконтинентальный вид описан для Японии и Северной Америки. Черника пазушная (*Vaccinium axillare* Nakai) – ценный ягодник, имеющий пищевое и лекарственное значение в Дальневосточном регионе, сырье которого используется местным населением аналогично официальному виду – чернике обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.). Плоды черники пазушной применяют в народной медицине в качестве вяжущего средства при острых и хронических расстройствах желудочно-кишечного тракта, для уменьшения усталости глаз, при малокровии, воспалении, геморроидальных кровотечениях, почечнокаменной болезни, подагре, авитаминозе [12]. В условиях глюкозотолерантного теста для побегов черники пазушной установлено гипогликемическое и глюкозурическое действие; гипогликемический эффект побегов подтвержден также в эксперименте на модели аллоксанового диабета, при этом побеги черники пазушной обладают большей способностью активировать утилизацию глюкозы мозгом при сахарном диабете по сравнению с черникой обыкновенной [15]. Для плодов *Vaccinium axillare*

Nakai продемонстрирована антипролиферативная активность в отношении опухолевых клеточных линий и показано влияние на дифференцировку клеток HL-60 в зрелые моноциты [16, 17].

Литературный поиск показал отсутствие данных об антиоксидантных свойствах черники пазушной. В данной работе была поставлена цель – оценить влияние плодов *Vaccinium axillare* Nakai на процессы свободнорадикального окисления *in vivo* на модели индуцированного окислительного стресса.

Материал и методы

Объектом исследования служили плоды черники пазушной (*Vaccinium axillare* Nakai), собранные в местах естественного обитания вида на острове Сахалин и в Хабаровском крае. Для получения водного экстракта высушенные плоды черники пазушной измельчали до частиц размером 3 мм и экстрагировали водой при соотношении сырья к экстрагенту 1:10 на кипящей водяной бане в течение 15 минут, далее охлаждали до комнатной температуры и процеживали.

Исследования проводили на белых мышках-самцах линии СВА массой 20–25 г. Подопытных животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, стандартном температурном и световом режиме в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Федеральным законом № 61 «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 26.03.22 г.). При выведении животных из эксперимента руководствовались Федеральным законом № 498 «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Протокол исследования утвержден на заседании этического комитета при ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. Мыши были акклиматизированы к лабораторным условиям за две недели до начала эксперимента. Во время «привыкания» животным давали стандартный лабораторный рацион пищи и воду, ежедневно взвешивали; последнее взвешивание проводили за одни сутки до начала эксперимента.

Антиоксидантную активность плодов черники пазушной изучали на модели индуциро-

ванной нефротоксичности. Повреждение почек животных вызывали однократной инъекцией противоопухолевого препарата «цисплатин», обладающего, как известно, мощным токсическим действием на органы и ткани, главным образом в результате индукции окислительного стресса, основными мишенями которого являются митохондрии клеток. Так, в серии экспериментов на животных продемонстрировано увеличение активности процессов перекисного окисления липидов, что подтверждалось повышением уровня малонового диальдегида, а также снижение активности эндогенных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза в клеточных мембранах в результате индуцированной цисплатином нефротоксичности и гепатотоксичности [18].

Исследования проводили на 40 животных, из которых были сформированы случайным образом 4 группы по 10 особей в каждой: группа интактных животных, контрольная группа, группа «цисплатин» и группа «цисплатин + черника». В контрольной группе животные получали перорально с помощью зонда ежедневно в течение 10 дней 0,9%-й раствор натрия хлорида в дозе 10 мл/кг массы животного. Интактная группа животных использовалась в эксперименте как дополнительный контроль и в течение всего эксперимента содержалась в стандартных условиях вивария. В группе «цисплатин» животные получали 0,9%-й раствор натрия хлорида в технике и режиме контрольной группы, на пятый день эксперимента однократно путем внутрибрюшинной инъекции был введен цисплатин в дозе 7,5 мг/кг. Животные группы «цисплатин + черника» ежедневно в течение 10 дней получали перорально с помощью зонда экстракт плодов черники пазушной в дозе 10 мл/кг, на пятый день эксперимента однократно путем внутрибрюшинной инъекции был введен цисплатин в дозе 7,5 мг/кг. Используемая доза экстракта плодов черники пазушной была определена как наиболее адекватная к среднесуточной дозе для человека, в пересчете на используемых в исследованиях мышей.

На одиннадцатый день эксперимента животных выводили из эксперимента путем быстрой декапитации, предварительно используя эфирный наркоз, и извлекали левую почку, которую гомогенизировали для последующего анализа. Для оценки активности свободнорадикальных процессов в гомогенизированных тканях почек регистрировали хемиллюминесценцию (ХЛ) [19] на люминесцентном спектрометре LS 50B (PerkinElmer, США). Стандартизацию сигнала и мате-

матическую обработку кривых выполняли с помощью встроенной программы «Finlab».

Алгоритм ХЛ исследования включал определение одного параметра интенсивности спонтанного (собственного) свечения и четырех параметров активированного свечения биосустрата. Анализировали светосумму за 1 минуту спонтанной ХЛ (Ssp) (интенсивность генерации свободных радикалов), максимум амплитуды быстрой вспышки Fe²⁺-индуцированного свечения (h), светосумму за 2 минуты после быстрой вспышки Fe²⁺-индуцированной ХЛ (Sind-1), максимум (H) и светосумму за 2 минуты H₂O₂-индуцированной люминол-зависимой ХЛ (Sind-2). Показатель h свидетельствует о содержании гидроперекисей липидов, а Sind-1 отражает скорость образования перекисных радикалов преимущественно липидной природы. Величины H и Sind-2 обратно коррелируют с перекисной резистентностью субстрата и с активностью антирадикальной защиты соответственно. Интенсивность ХЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 г влажной ткани, взятой во время забоя животных, и выражали в относительных единицах.

О достоверности различий выборок судили методом проверки гипотезы с использованием t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p = 0,05$. Экспериментальные данные в таблице представлены в виде среднего арифметического M и стандартной ошибки среднего m .

Результаты и их обсуждение

Сравнение данных (таблица) показало отсутствие достоверных различий показателей свободнорадикального статуса (Ssp) в гомогенате тканей почек интактной и контрольной групп животных. Активность антиоксидантной защиты и перекисная резистентность в обеих группах жи-

вотных также находились на одном уровне, о чем свидетельствовали соответствующие величины Sind-2 и H. Содержание гидроперекисей липидов (h) и перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) в гомогенате тканей интактной и контрольной групп животных также значимо не различались.

Введение животным однократной инъекции цисплатина в дозе 7,5 мг/кг вызвало выраженную интенсификацию процессов свободнорадикального окисления в почках мышей. Как следует из таблицы, наблюдается гиперпродукция свободных радикалов – величина Ssp больше, чем в контрольной и интактной группах, почти в 3 раза. В этой же группе животных зарегистрирована закономерная активация процессов перекисного окисления липидов в гомогенате тканей почек. Так, скорость накопления липоперекисных радикалов (Sind-1) возросла в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Неизбежным следствием последнего явилось превышение контрольных значений содержания гидроперекисей липидов (h) в группе «цисплатин» в 2,4 раза. Данные изменения обусловлены угнетением системы антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует возрастание величины Sind-2 по сравнению с интактной и контрольной группами в среднем в 2,5 раза. Угнетение защитных систем привело к снижению резистентности к перекисному окислению (H) в группе «цисплатин» по сравнению с контрольной группой и интактной группой почти в 3 раза.

Таким образом, выявленные достоверные изменения ХЛ показателей в группе животных «цисплатин» по отношению к контрольной и интактной группам свидетельствуют о декомпенсированной активации процессов свободнорадикального окисления, т.е. о формировании окислительного стресса, на фоне однократной

Хемилюминесцентные показатели в гомогенизированных тканях почек мышей

Chemiluminescence indices in homogenized mouse kidney tissues

ХЛ показатель, усл. ед.	Исследуемая группа животных ($n = 10, M \pm m$)			
	Интактная группа	Контрольная группа	Группа «цисплатин»	Группа «цисплатин + черника»
Ssp	1,49 ± 0,21	1,58 ± 0,44	4,23 ± 0,77*.#	2,70 ± 0,45*.#.^
Sind-1	4,01 ± 0,53	4,33 ± 0,10	8,81 ± 0,43*.#	5,77 ± 0,91*.#.^
h	1,59 ± 0,17	1,67 ± 0,25	4,03 ± 0,48*.#	2,45 ± 0,19*.#.^
Sind-2	3,02 ± 0,40	3,29 ± 0,33	7,90 ± 0,62*.#	5,82 ± 0,84*.#.^
H	2,31 ± 0,43	2,44 ± 0,41	6,78 ± 0,33*.#	4,87 ± 0,67*.#.^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:

* – интактной группы, # – контрольной группы, ^ – группы «цисплатин».

внутрибрюшинной инъекции цисплатина в дозе 7,5 мг/кг.

В группе животных «цисплатин + черника» все исследуемые ХЛ показатели хотя и сохраняли статистически значимые отличия от контрольной и интактной групп, но были достоверно ниже аналогичных показателей в группе животных «цисплатин». Так, интенсивность генерации активированных кислородных метаболитов (Ssp) в группе животных, у которых индуцированный цисплатином окислительный стресс был реализован на фоне экстракта плодов черники пазушной, была значимо меньше (на 36 %) по сравнению с группой «цисплатин». Внутрижелудочное системное введение водного экстракта плодов черники пазушной позволило также снизить в гомогенате тканей почек мышей содержание гидроперекисей липидов (h) на 40 % и уменьшить интенсивность накопления перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) в 1,5 раза по сравнению с группой «цисплатин». Также биологически активные вещества плодов черники пазушной способствовали повышению перекисной резистентности биологического объекта: максимум свечения (H), обратно коррелирующий со способностью субстрата к перекисному окислению, в группе животных «цисплатин + черника» достоверно уменьшился на 28 % по сравнению с группой животных «цисплатин». На фоне приема экстракта плодов черники пазушной зафиксировано меньшее угнетение цисплатином защитных систем – Sind-2, значение которой обратно активности антиоксидантной и антирадикальной систем защиты биологического объекта, уменьшилась в группе животных «цисплатин + черника» на 26 % по отношению к группе «цисплатин».

Известно, что показателем выраженности окислительного стресса может являться антиоксидантная активность биологического объекта как интегральный параметр, отражающий редокс-статус организма в целом или его отдельной системы. В связи с этим полученные результаты позволяют сделать вывод, что биологически активные вещества черники пазушной явились регуляторами процессов, протекающих с участием свободных радикалов. Результат этой регуляции, как свидетельствуют проведенные исследования, проявился в уменьшении последствий окислительного стресса.

Установленная антиоксидантная активность плодов черники пазушной (*Vaccinium axillare* Nakai) объясняется высоким содержанием в растении полифенольных соединений, которые способны непосредственно взаимодействовать с супероксидными и гидроксильными радикалами, образуя феноксильный радикал, который

далее стабилизируется путем делокализации неспаренных электронов вокруг ароматического кольца. Ингибированию свободнорадикальных процессов способствуют также и хелатирующие свойства этой группы веществ – фенолы образуют хелатные комплексы с металлами переменной валентности, исключая эти катализаторы из реакций свободнорадикального окисления [9, 20, 21]. Представленные механизмы останавливают радикальные цепные реакции и приводят к значительно меньшему истощению антиоксидантного внутриклеточного потенциала, что проявляется в повышении активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза и др. [22].

Заключение

Таким образом, результаты исследования *in vivo* показали, что экстракт плодов черники пазушной (*Vaccinium axillare* Nakai) ингибирует свободнорадикальные процессы, что приводит к уменьшению последствий окислительного стресса. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый экстракт обладает выраженными антиоксидантными свойствами и может иметь значение в лечении и профилактике заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

Список литературы

1. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
2. Олефир Ю.В., Романов Б.К., Кукес В.Г., Сычев Д.А., Прокофьев А.Б., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Александрова Т.В. Роль окислительного стресса в патогенезе социально значимых заболеваний человека и пути его медикаментозной коррекции. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2021;16(4):450–455. doi: 10.14300/mnnc.2021.16109
3. Luo J., Mills K., le Cessie S., Noordam R., Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res. Rev.* 2020;57:100982. doi: 10.1016/j.arr.2019.100982
4. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестн. РАМН*. 2020;75(4):318–325. doi: 10.15690/vramn1360
5. Kasote D.M., Katyare S.S., Hegde M.V., Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int. J. Biol. Sci.* 2015;11(8):982–991. doi: 10.7150/ijbs.12096

6. Krishnaiah D., Sarbatly R., Nithyanandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food Bioprod. Process.* 2011;89(3):217–233. doi: 10.1016/j.fbp.2010.04.008
7. Loi M., Paciolla C. Plant antioxidants for food safety and quality: exploring new trends of research. *Antioxidants.* 2021;10(6):972. doi: 10.3390/antiox10060972
8. Tundis R., Tenuta M.C., Loizzo M.R., Bonesi M., Finetti F., Trabalzini L., Deguin B. *Vaccinium species* (Ericaceae): from chemical composition to bio-functional activities. *Appl. Sci.* 2021;11(12):5655. doi: 10.3390/app11125655
9. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине: строение, свойства, механизмы действия. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 492 с.
10. Макарова Н.В., Еремеева Н.Б. Сравнительное изучение влияния ультразвуковых воздействий на экстракцию антиоксидантных соединений ягод черники (*Vaccinium myrtillus* L.). *Химия растит. сырья.* 2020;(1):167–177. doi: 10.14258/jcrpm2020014425
11. Urbonaviciene D., Bobinaite R., Viskelis P., Bobinas C., Petruskevicius A., Klavins L., Viskelis J. Geographic variability of biologically active compounds, antioxidant activity and physico-chemical properties in wild Bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.). *Antioxidants.* 2022;11(3):588. doi: 10.3390/antiox11030588
12. Копанина А.В. Биология, экология и хозяйственное значение черники овалнолистной (*Vaccinium ovalifolium* Smith) на Сахалине: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2005.
13. Song G.-Q., Hancock J.F. *Vaccinium*. In: *Wild crop relatives: genomic and breeding resources, temperate fruits*. Ed. C. Kole. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2011; 197–221. doi: 10.1007/978-3-642-16057-8_10
14. Копотева Т.А., Великов А.В. Фитоценологические условия произрастания и урожайность плодов *Vaccinium axillare* (Ericaceae) на нижнем Амуре. *Раст. ресурсы.* 2011;47(2):57–65.
15. Степанова Т.А., Мечикова Г.Я., Морозова В.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Применение побегов черники пазушной в качестве средства, проявляющего активизацию утилизации глюкозы мозгом при лечении сахарного диабета. Пат. РФ № 2418602; опубл. 20.05.2011.
16. Yoshizawa Y., Kawaii S., Urashima M., Fukase T., Sato T., Murofushi N., Nishimura H. Differentiation-inducing effects of small fruit juices on HL-60 leukemic cells. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48(8):3177–3182. doi: 10.1021/jf9908650
17. Yoshizawa Y., Kawaii S., Urashima M., Fukase T., Sato T., Tanaka R., Murofushi N., Nishimura H. Antiproliferative effects of small fruit juices on several cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2000;20(6B):4285–4289.
18. Fang C.Y., Lou D.Y., Zhou L.Q., Wang J.C., Yang B., He Q.J., Wang J.J., Weng Q.J. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021;42(12):1951–1969. doi: 10.1038/s41401-021-00620-9
19. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю. Кинетическая хемилюминесценция как метод изучения реакций свободных радикалов. *Биофизика.* 2011;56(6):1081–1090.
20. Mechikova G.Ya., Stepanova T.A., Kalinovskiy A.I., Ponomarenko L.P., Stonik V.A. Flavonoids from *Vaccinium axillare* leaves. *Chemistry of Natural Compounds.* 2008;44(1):100–101. doi: 10.1007/s10600-008-0029-5
21. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J. Food Biochem.* 2020;44(9):e13394. doi: 10.1111/jfbs.13394
22. Popović D., Đukić D., Katić V., Jović Z., Jović M., Lalić J., Golubović I., Stojanović S., Ulrih N.P., Stanković M., Sokolović D. Antioxidant and proapoptotic effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to hepatotoxic effects of carbon tetrachloride. *Life Sci.* 2016;157:168–177. doi:10.1016/j.lfs.2016.06.007

References

1. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p.
2. Olefir Yu.V., Romanov B.K., Kukes V.G., Sychev D.A., Prokofiev A.B., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Aleksandrova T.V. The role of oxidative stress in the pathogenesis of socially significant human diseases and ways of its drug correction. *Meditssinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2021;16(4):450–455. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2021.16109
3. Luo J., Mills K., le Cessie S., Noordam R., Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res. Rev.* 2020;57:100982. doi: 10.1016/j.arr.2019.10098
4. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):318–325. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1360
5. Kasote D.M., Katyare S.S., Hegde M.V., Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *Int. J. Biol. Sci.* 2015;11(8):982–991. doi: 10.7150/ijbs.12096
6. Krishnaiah D., Sarbatly R., Nithyanandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plant

species. *Food Bioprod. Process.* 2011;89(3):217–233. doi: 10.1016/j.fbp.2010.04.008

7. Loi M., Paciolla C. Plant antioxidants for food safety and quality: exploring new trends of research. *Antioxidants.* 2021;10(6):972. doi: 10.3390/antiox10060972

8. Tundis R., Tenuta M.C., Loizzo M.R., Bonesi M., Finetti F., Trabalzini L., Deguin B. *Vaccinium species* (Ericaceae): from chemical composition to bio-functional activities. *Appl. Sci.* 2021;11(12):5655. doi: 10.3390/app11125655

9. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. Phenolic antioxidants in biology and medicine: structure, properties, mechanisms of action. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 492 p. [In Russian].

10. Makarova N.V., Yeremeyeva N.B. Comparative study of the influence of ultrasonic influences on the extraction of antioxidant compounds of blackberry berries (*Vaccinium myrtillus* L.). *Khimiya rastitel'noy syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material.* 2020;(1):167–177. [In Russian]. doi: 10.14258/jcprm2020014425

11. Urbonaviciene D., Bobinaite R., Viskelis P., Bobinas C., Petruskevicius A., Klavins L., Viskelis J. Geographic variability of biologically active compounds, antioxidant activity and physico-chemical properties in wild Bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.). *Antioxidants.* 2022;11(3):588. doi: 10.3390/antiox11030588

12. Kopanina A.V. Biology, ecology and economic importance of *Vaccinium ovalifolium* Smith on Sakhalin: abstract of thesis... cand. biol. sciences. Vladivostok, 2005. [In Russian].

13. Song G.Q., Hancock J.F. *Vaccinium*. In: *Wild crop relatives: genomic and breeding resources, temperate fruits*. Ed. C. Kole. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2011. P. 197–221. doi: 10.1007/978-3-642-16057-8_10

14. Kopoteva T.A., Velikov A.V. Phytocenotic growing conditions and fruit yield of *Vaccinium axillare* (Ericaceae) in the Lower Amur River. *Rastitel'nyye resursy = Plant Resources.* 2011;47(2):57–65. [In Russian].

15. Stepanova T.A., Mechikova G.Ya., Morozova V.E., Makarova L.M., Pogorelyj V.E. Application of *Vaccinium axillare* Nakai shoots as medication, demonstrating activation of glucose utilization by brain in treatment of diabetes mellitus. Patent RF N 2418602; published 20.05.2011. [In Russian].

16. Yoshizawa Y., Kawaii S., Urashima M., Fukase T., Sato T., Murofushi N., Nishimura H. Differentiation-inducing effects of small fruit juices on HL-60 leukemic cells. *J. Agric. Food Chem.* 2000;48(8):3177–3182. doi: 10.1021/jf9908650

17. Yoshizawa Y., Kawaii S., Urashima M., Fukase T., Sato T., Tanaka R., Murofushi N., Nishimura H. Antiproliferative effects of small fruit juices on several cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2000;20(6B):4285–4289.

18. Fang C.Y., Lou D.Y., Zhou L.Q., Wang J.C., Yang B., He Q.J., Wang J.J., Weng Q.J. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021;42(12):1951–1969. doi: 10.1038/s41401-021-00620-9

19. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Izmaylov D.Yu. Kinetic chemiluminescence as a method for study of free radical reactions. *Biofizika = Biophysics.* 2011;56(6):1055–1062. [In Russian].

20. Mechikova G.Ya., Stepanova T.A., Kalinovskiy A.I., Ponomarenko L.P., Stonik V.A. Flavonoids from *Vaccinium axillare* leaves. *Chemistry of Natural Compounds.* 2008;44(1):100–101. doi: 10.1007/s10600-008-0029-5

21. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J. Food Biochem.* 2020;44(9):e13394. doi: 10.1111/jfbs.13394

22. Popović D., Đukić D., Katić V., Jović Z., Jović M., Lalić J., Golubović I., Stojanović S., Ulrih N.P., Stanković M., Sokolović D. Antioxidant and proapoptotic effects of anthocyanins from bilberry extract in rats exposed to hepatotoxic effects of carbon tetrachloride. *Life Sci.* 2016;157:168–177. doi:10.1016/j.lfs.2016.06.007

Сведения об авторах:

Галина Ярославовна Мечикова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0001-7136-0626, e-mail: galina.m.ya@mail.ru

Марина Юрьевна Флейшман, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru

Information about the authors:

Galina Ya. Mechikova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0001-7136-0626, e-mail: galina.m.ya@mail.ru

Marina Yu. Fleishman, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru

Olga A. Lebed'ko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru

Поступила в редакцию 18.08.2022

Принята к публикации 06.09.2022

Received 18.08.2022

Accepted 06.09.2022