

УДК 615.32; 615.015.44



ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ *ACTINIDIA ARGUTA* (SIEBOLD ET ZUCC.) PLANCH. EX MIQ., ВЫРАЩИВАЕМОЙ В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД

Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получена 15.10.2021

После рецензирования 24.01.2022

Принята к печати 10.03.2022

Цель. Выявление и оценка антиоксидантной активности нового лекарственного сырья – актинидии аргута листьев (*Actinidia arguta* folia).

Материалы и методы. Суммарное содержание антиоксидантов проводили на жидкостном хроматографе «Цвет Яюза-01-АА» амперометрическим методом. Параллельно изучали *in vitro* антиоксидантную активность извлечений *Actinidia arguta* в следующем диапазоне разведений: 62,5 мкг/мл, 125 мкг/мл, 250 мкг/мл, 500 мкг/мл и 1000 мкг/мл. При этом оценивались DPPH, супероксид и гидроксил-радикал ингибирующие свойства анализируемых образцов. Были проведены исследования *in vivo* антиоксидантной активности с определением активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов.

Результаты. При изучении антирадикальной активности (*in vitro* тесты) установлено, что наиболее высокой радикал-ингибирующей активностью сопоставимой с индивидуальным соединением – кверцетином, обладает извлечение из актинидии аргута листьев, полученные экстракцией спиртом этиловым 40%. Величина IC_{50} для данного извлечения в отношении DPPH; супероксид и гидроксил-радикала составила $537,6 \pm 23,924$ мкг/мл; $26,6 \pm 2,627$ мкг/мл и $72,6 \pm 3,264$ мкг/мл соответственно, что может свидетельствовать о наличии у данного извлечения восстановительных и радикал-сквенджерных свойств. Параллельно проводилось изучение суммарного содержания антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту. Также было обнаружено в извлечении актинидии аргута листьев, полученном экстракцией спиртом этиловым 40%, содержание антиоксидантов максимально.

Заключение. Данные, полученные с помощью испытания *in vitro*, были подтверждены в исследовании *in vivo*, в котором курсовое применение извлечения актинидии листьев, полученного экстракцией спиртом этиловым 40% в сопоставимой с кверцетином степени, способствовало увеличению активности супероксиддисмутазы, снижению продуктов липопероксидации. Максимальное содержание антиоксидантов для актинидии аргута листьев составило $0,73 \pm 0,007$ и $0,47 \pm 0,005$ мг/г в пересчете на кверцетин и галловую кислоту соответственно. Экстрагент – спирт этиловый 40%.

Ключевые слова: актинидии аргута; флавоноиды; антиоксидантная активность; лекарственное растительное сырье; этномедицина

Список сокращений: DPPH- 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота; ДК – диеновые конъюгаты; ТБК-АП – активные продукты тиобарбитуровой кислоты; АФК – активные формы кислорода; СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза; НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; ERK – внеклеточная регулируемая киназа; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Для цитирования: Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова. Оценка уровня антиоксидантной активности растительного сырья *Actinidia Arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq., выращиваемой в регионе Кавказских Минеральных Вод. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):207-216. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-207-216

© Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, 2022

For citation: D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.N. Vdovenko-Martynova. Evaluation of antioxidant activity level of *Actinidia Arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. plant raw material, grown in the Caucasian Mineral Waters region. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):207-216. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-207-216

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY LEVEL OF *ACTINIDIA ARGUTA* (SIEBOLD ET ZUCC.) PLANCH. EX MIQ. PLANT RAW MATERIAL, GROWN IN THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION

D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.N. Vdovenko-Martynova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 15 Oct 2021

After peer review 24 Jan 2022

Accepted 10 March 2022

The aim of the study is the identification and evaluation of a new antioxidant activity in a potentially new medicinal raw material of *Actinidia arguta* folia.

Materials and methods. The total content of antioxidants was measured on a Tsvet Yauza-01-AA liquid chromatograph using the amperometric method. In parallel, the antioxidant activity of *Actinidia arguta* extracts was studied *in vitro* in the following dilution range: 62.5 µg/ml, 125 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml and 1000 µg/ml. Herewith, DPPH, superoxide, and hydroxyl radical inhibitory properties of the analyzed samples were evaluated.

The studies of the antioxidant activity with the determination of the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, the concentration of malondialdehyde and diene conjugates, have been conducted *in vivo*.

Results. When studying the antiradical activity (*in vitro* tests), it was found out that the highest radical-inhibiting activity comparable to the individual compound - quercetin, has the extraction from *Actinidia arguta* folia, obtained by the extraction with 40% ethyl alcohol. The IC_{50} value for the given extract in relation to DPPH; superoxide and hydroxyl radical, amounted to 537.6±23.924 µg/ml; 26.6±2.627 µg/ml and 72.6±3.264 µg/ml, respectively, which may indicate that this extract has reducing and radical scavenging properties. In parallel, the study of the total content of antioxidants in terms of quercetin and gallic acid has been carried out. It has also been found out that in the *Actinidia arguta* folia extract, obtained by the extraction with 40% ethyl alcohol, the content of the antioxidants is maximum.

Conclusion. The data obtained using the *in vitro* test were confirmed in the *in vivo* study, in which the course application of the *Actinidia arguta* folia extract, obtained by the extraction with 40% ethyl alcohol to the degree comparable to quercetin, contributed to an increase in the superoxide dismutase activity, a decrease in the lipid peroxidation products. The maximum content of antioxidants for *Actinidia arguta* folia was 0.73±0.007 and 0.47±0.005 mg/g in terms of quercetin and gallic acid, respectively. The extractant was 40% ethyl alcohol.

Keywords: *Actinidia arguta*; flavonoids; antioxidant activity; medicinal plant materials; ethnomedicine

Abbreviations: DPPH- 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl; EDTA – ethylenediaminetetraacetic acid; DC – diene conjugates; TBA-AP – active products of thiobarbituric acid; ROS – reactive oxygen species; SOD – superoxide dismutase; GP – glutathione peroxidase; NADPH – reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ERK – extracellular regulated kinase; MAPK – mitogen-activated protein kinase.

ВВЕДЕНИЕ

Род Актинидия (*Actinidia* Lindl.) включает порядка тридцати видов, места естественного произрастания которых – Центральная и Восточная Азия, остров Ява. В России это реликтовые растения Дальнего Востока (виды: актинидия Джиральда – *Actinidia giraldi* Diels.; актинидия коломикта – *Actinidia kolomikta* (Maxim.) Maxim.; актинидия острая – *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq.; актинидия полигамная – *Actinidia polygama* (Siebold et Zucc.) Maxim. Селекционную работу с дальневосточными актинидиями в 1906 г. начал Мичурин И.В., которым был создан селекционный фонд отечественных актинидий [1].

Одним из перспективных видов является *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq., так как хорошо переносит температурные перепады и отличается стойкостью к пониженным температурам (зимний период), высокой урожайностью. Мичуриным И.В.

из образцов этого вида были выведены сорта: ранний и урожайный [2]. В данное время произрастание *Actinidia arguta* распространилось достаточно далеко за пределы естественного ареала и с каждым годом он все более интересен как перспективный вид для садоводства, так и медицинского использования [4]. Плоды ценятся по содержанию аскорбиновой кислоты [3, 8], а также в связи с высоким содержанием биологически активных веществ (БАВ), обладающих антиоксидантными, адаптогенным и иммуномодулирующими свойствами [5–7]. Актинидия аргута (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. – известное растение Японии под названием сарунуши, в плодах которых установлено содержание таких БАВ, как: катехины, аскорбиновая кислота, антоцианы, бета-каротины и другие полифенолы, хорошо сохраняющихся и в продуктах переработки. Исследования японских ученых показывают, что компоненты сока *A. arguta* являются

перспективными для потенциального использования в качестве химиопрепаративных агентов [8, 9]. Имеются исследования о том, что виды рода *Actinidia* Lindl. могут быть потенциальным источником природных антиоксидантов [10].

В настоящее время *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. успешно выращивается в условиях Кавказских Минеральных Вод и представляет интерес для научного исследования. В течение последних десяти лет нами проводятся наблюдения за выращиваемыми экземплярами в климатических условиях г. Пятигорска. Следует отметить неприхотливость в уходе, морозостойкость, ежегодное плодоношение и неплохую урожайность.

Проведенным скрининговым фитохимическим анализом в листьях *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. нами установлено содержание флавоноидов, дубильных веществ, присутствие которых прогнозирует возможную антиоксидантную активность [11].

ЦЕЛЬ. Выявление и оценка антиоксидантной активности потенциально нового лекарственного сырья – актинидии аргута листьев (*Actinidia arguta* folia).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Объект исследования – актинидии листья (*Actinidia folia*), заготовленные в фазу плодоношения (осень) производящего растения – *Actinidia arguta* семейства *Actinidiaceae*, с экземпляров, выращиваемых в климатических условиях г. Пятигорска Ставропольского края в открытом грунте в районе Новополягорск–Скачки, координаты: 44°01'07" с.ш. и 43°03'12" в.д., высота над уровнем моря 545 м. Идентификация сырья произведена доцентом кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России – Вдовенко-Мартыновой Н.Н. *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. – двудомная многолетняя лиана до 15 метров высотой с сильно вьющимся стеблем, который со временем одревеснел. Листья крупные до двенадцати сантиметров длиной, зеленого цвета, осенью становятся ярко-желтого и опадают в ноябре. Плодоносит ежегодно. Плоды – ягода до 3 см длиной, сочная, кисло-сладкого вкуса напоминающего киви.

Получение извлечений и определение суммарного содержания антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту

Извлечения для исследования готовили из высушенного измельченного сырья. Суммарное содержание антиоксидантов определяли в пересчете на кверцетин и галловую кислоту. Используя градуировочный график зависимости выходного сигнала от концентрации кверцетина и/или галловой кислоты,

измеряли массовую концентрацию антиоксидантов. Определение проводили на жидкостном хроматографе «Цвет Яуза-01-АА» (ОАО НПО «Химавтоматика», Россия) амперометрическим методом [12–15].

Анализируемое сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито диаметром 0,5 мм. Около 1,0 г (точная навеска) помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл экстрагента (вода очищенная, спирт этиловый различной концентрации: 95%, 70%, 40%), нагревали на водяной бане с обратным холодильником 30 минут. После охлаждения фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяли дважды, используя 30 мл экстрагента. Извлечения объединяли и доводили до метки [12–14].

Для каждого образца регистрировали пять последовательных измерений выходного сигнала (площади пика) анализируемого извлечения. При расчетах учитывали разведения.

Массовую концентрацию X (мг/г) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{X_g \cdot V_n \cdot N}{m_n \cdot 1000}, \quad (1)$$

где: X_g – массовая концентрация антиоксидантов, найденная по градуировочному графику, мг/л; V_n – объем (извлечения) растительного сырья, мл; m_n – навеска растительного сырья, г; N – кратность разбавления анализируемого образца.

Определение фармакологической активности

Антиоксидантную активность извлечений *Actinidia arguta* изучали *in vitro* в следующем диапазоне разведений: 62,5 мкг/мл, 125 мкг/мл, 250 мкг/мл, 500 мкг/мл и 1000 мкг/мл. При этом оценивали ингибирующие свойства 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH), супероксида и гидроксил-радикала анализируемых образцов. Все тесты выполнялись в триплетном варианте.

DPPH тест

Способность изучаемых извлечений *Actinidia arguta* ингибировать образование DPPH радикала в модельной среде оценивалась по методу, описанному Flieger J, и соавт. [16]. Смесь, состоящую из 1 мл анализируемого извлечения в различных концентрациях и 0,5 мл 0,4 мМ раствора DPPH в метаноле («ч.д.а», ЗАО «Вектон», Россия), инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее регистрировали изменение оптической плотности изучаемых образцов при $\lambda=518$ нм относительно метилового спирта. Метанольный раствор DPPH принимали за положительный контроль (A_0). В качестве сравнения использовали кверцетин (Sigma-Aldrich, США) в аналогичных концентрациях. Процент ингибирования рассчитывали по формуле [16]:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{A_x \cdot 100}{A_0}, \quad (2)$$

где: A_x – оптическая плотность пробы образца извлечения; A_0 – оптическая плотность пробы положительного контроля.

Оценка гидроксил-радикал ингибирующей активности

Применяли метод, основанный на спектрофотометрическом детектировании окрашенного конденсированного комплекса 2-тиобарбитуровой кислоты и продуктов деградации 2-дезоксирибозы, разрушаемого под действием гидроксил-радикала, генерируемого в реакции Фентона. Модельная среда имела в своем составе: 0,1 мл 2,8 мМ раствора дезоксирибозы; 0,1 мл 0,1 мМ раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА); 0,1 мл 0,1 мМ раствора аскорбата; 0,1 мл фосфатного буфера (pH 7,4) и 1 мл анализируемых извлечений *Actinidia folia* в оцениваемом диапазоне концентраций. Полученную смесь инкубировали при температуре 37°C в течение одного часа. Далее добавляли 1 мл раствора трихлоруксусной кислоты 2,8% и 1 мл раствора 2-тиобарбитуровой кислоты 1%, нагревали 20 мин на водяной бане (100°C). После охлаждения измеряли экстинкцию проб при $\lambda=532$ нм относительно воздуха. Положительным контролем служила среда Фентона без добавления изучаемых экстрактов. В качестве сравнения использовали кверцетин аналогичных концентрациях. Степень ингибирования образования гидроксил-радикала рассчитывали по формуле (2) [17].

Оценка супероксид-радикал ингибирующей активности

Использовали метод анализа, основанный на спектрофотометрической детекции продуктов реакции фотообращения рибофлавина. Модельная среда включала: 0,1 мл раствора изучаемых извлечений *Actinidia folia* в различных концентрациях; 0,1 мл 1,5 мМ раствора нитро-синего тетразолия; 0,2 мл 0,1 М раствора ЭДТА; 0,05 мл 0,12 мМ раствора рибофлавина и 2,55 мл фосфатного буфера (pH 7,4). Смесь инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Экстинкцию проб измеряли при $\lambda=560$ нм относительно воздуха. Положительным контролем выступала среда инкубации без добавления изучаемых извлечений. В качестве сравнения использовали кверцетин в аналогичных концентрациях. Процент ингибирования образования супероксид-радикала рассчитывали по формуле (2) [18].

При проведении *in vitro* тестирования величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Промэколаб, Россия).

Оценка «острой токсичности»

Изучение токсичности извлечений *Actinidia folia* в остром эксперименте проводилось согласно процедуре тестирования «Up and Down», основные поло-

жения которой представлены в OECD «Руководстве по оценке пероральной токсичности химических соединений №425».

Согласно принципам оценки «острой токсичности», изложенных в OECD №425 эксперимент по изучению токсичности исследуемых образцов предполагает наличие двух этапов. Первый этап представляет собой «лимит-тест», в котором изучаемые объекты вводились перорально в дозе 5000 мг/кг. При гибели 3-х животных производили основное тестирование, в противном случае за величину LD_{50} принимали значение 5000 мг/кг. Наблюдение за животными осуществляли на протяжении 14-ти дней с момента введения изучаемых объектов. Исследование «острой токсичности» анализируемых извлечений *Actinidia folia* выполняли на мышах-самцах линии Balb/c массой 20–25 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область, Россия), прошедших микробиологический контроль и 2-недельный карантин. Животные содержались в стандартных условиях: температура воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60 \pm 5\%$ при суточном цикле 12 часов день/12 часов ночь и свободном доступе к корму и воде. Дизайн исследования и условия содержания животных соответствовали общепринятым стандартам экспериментальной этики¹. Концепция работы была одобрена локальным этическим комитетом ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ (протокол № 2 от 20.03.2019).

Оценка антиоксидантной активности исследуемых экстрактов *in vivo*

In vivo изучение антиоксидантных свойств извлечений *Actinidia folia* выполнено на 60-ти крысах-самцах линии Wistar массой 200–230 грамм. Содержание животных соответствовало таковому при оценке «острой токсичности». Исследуемые извлечения (спирт этиловый 95% – шифр A95; спирт этиловый 70% – шифр A70; спирт этиловый 40% – шифр A40 и водное извлечение – шифр АВ) вводили *per os* в дозе 1/50 от LD_{50} на протяжении 10-ти дней крысам без патологии. После чего у животных производили забор крови (из брюшной аорты) в шприц с цитратным напылением, далее крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг интраперитонеально). Кровь центрифугировали в режиме 1000g в течение 15 мин., с получением сыворотки, в которой определяли изменение про/антиоксидантного равновесия. Веществом сравнения выступал кверцетин в дозе 100 мг/кг, который вводили по аналогичной исследуемых извлечений схеме [19].

Определение концентрации диеновых конъюгатов

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови животных определяли спектрофотоме-

¹ Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.

трическим методом. ДК извлекали смесью: гептан-изопропанол (1:1). Количество ДК рассчитывали по молярному коэффициенту экстинкции конъюгированных диенов при $\lambda=233$ нм $2,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ и выражали в нмоль/мл. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Промэк-лаб, Россия) [20].

Определение концентрации ТБК-активных продуктов (ТБК-АП)

Содержание ТБК-АП определяли спектрофотометрической детекцией при $\lambda=532$ нм окрашенных продуктов реакции конденсации перекисных продуктов с 2-тиобарбитуровой кислотой. При этом окраска образующегося раствора пропорциональна концентрации ТБК-АП. Содержание ТБК-АП рассчитывали по величине молярного коэффициента экстинкции малонового диальдегида ($1,56 \times 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$). Полученные результаты выражали в нмоль/мл. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [21].

Определение активности каталазы

Активность каталазы оценивали спектрофотометрическим методом в реакции деструкции пероксида водорода, определяемого взаимодействием с раствором молибдата аммония 4%. Интенсивность окраски продукта реакции оценивали при $\lambda=410$ нм. Активность каталазы рассчитывали по разности экстинкций опытной и холостой проб, используя коэффициент молярной экстинкции перекиси водорода, равный $22,2 \times 10^3 \text{ ММ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ и выражали в нмоль/мин/мл. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [22].

Определение активности супероксиддисмутазы

Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали ксантинооксидазным методом. Среда инкубации содержала: ксантин 0,05 ммоль/л; 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия хлорид 0,025 ммоль/л; ЭДТА 0,94 ммоль/л, ксантинооксидаза 80 Ед/л, CAPS буфер – 40 ммоль/л. Экстинкцию проб регистрировали при $\lambda=505$ нм. Активность СОД выражали в Ед/л. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [23].

Определение активности глутатионпероксидазы

Активность глутатионпероксидазы (ГП) определяли в сопряженной глутатионредуктазной реакции по убыли НАДФН. Среда инкубации включала: 1 ммоль/л ЭДТА, 50 мМ К,Na-фосфатный буфера, рН 7,4; 1 ед. акт./мл глутатионредуктазы; 20 ммоль/л НАДФН; 1 ммоль/л глутатиона (GSH); 30–60 мкг белка на 1 мл среды. Экстинкцию проб регистрировали при $\lambda=340$ нм. Реакцию начинали добавлением гидропе-

роксида кумола в концентрации 1,5 ммоль/л проводили при температуре 25°C. Активность ГП выражали в Ед/л. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [24].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов производили с применением программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные выражали в виде $M \pm SEM$. Статистически значимые отличия между группами тестирования *in vivo* определяли методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена-Кейсла. Величину IC_{50} для тестов *in vitro* рассчитывали методом пробит-анализа. Показатель LD_{50} определяли методом максимального правдоподобия с применением программного обеспечения AOT425statpgm report (OECD TG 425 2002, США) [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение суммарного содержания антиоксидантов

Общее содержание антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту, площади пиков, кратность разбавления представлены в таблице 1.

Установлено содержание антиоксидантов в исследуемых извлечениях, полученных экстракцией актинидии листьев водой очищенной, спиртом этиловым различной концентрации. Анализируя данные таблицы 1, можно сделать вывод, что максимальное содержание суммы антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту обнаружено в извлечении актинидии листьев, полученном экстракцией спиртом этиловым 40%.

Оценка антиоксидантной активности *in vitro*

При исследовании антиоксидантных свойств изучаемых извлечений в тестах *in vitro* было установлено, что в отношении DPPH-радикала анализируемого извлечения характеризовались незначительной ингибирующей активностью, о чем может свидетельствовать значение IC_{50} , которое для объектов под шифрами A95, A70 и АВ составляло $1150,9 \pm 52,321$ мкг/мл, $1660,9 \pm 45,954$ мкг/мл и $1918,5 \pm 85,617$ мкг/мл соответственно. В то же время IC_{50} для извлечений из *Actinidia folia*, полученных экстракцией спиртом этиловым 40%, и кверцетина составляло $537,6 \pm 23,924$ мкг/мл и $519,4 \pm 45,296$ мкг/мл соответственно (рис. 1).

В отношении супероксид-радикала наиболее выраженную ингибирующую активность проявляли изучаемые извлечения под шифрами A95, A40 и кверцетин: показатель IC_{50} составил $30,7 \pm 1,238$ мкг/мл, $26,6 \pm 2,627$ мкг/мл и $11,3 \pm 1,974$ мкг/мл соответственно. При этом извлечения A70 ($IC_{50} = 204,3 \pm 9,114$ мкг/мл) и АВ ($IC_{50} = 262,9 \pm 7,856$ мкг/мл) генерацию супероксид-радикала в модельной среде ингибировали в меньшей степени (рис. 2).

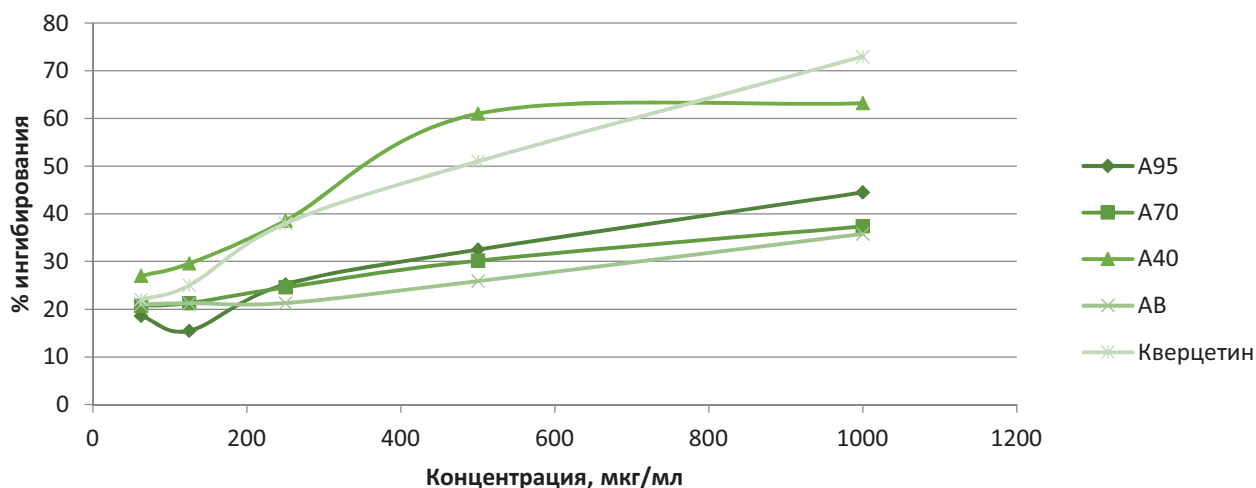


Рисунок 1 – Результаты оценки DPPH-ингибирующей активности исследуемых извлечений и кверцетина
Примечание: A95 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 95%; A70 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%; A40 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 40%; AB – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией водой очищенной.

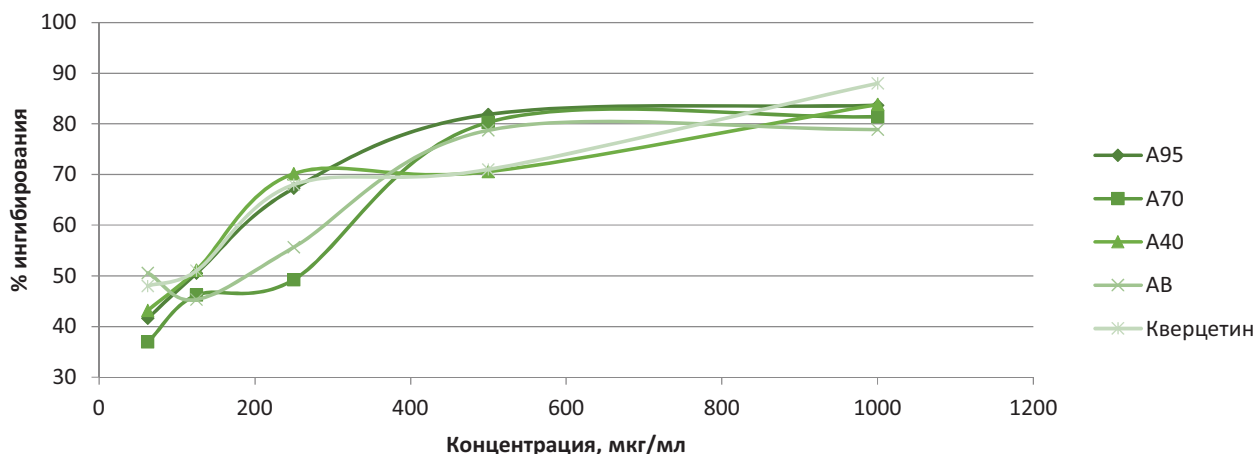


Рисунок 2 – Результаты оценки супероксид-радикал-ингибирующей активности исследуемых экстрактов и кверцетина

Примечание: A95 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 95%; A70 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%; A40 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 40%; AB – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией водой очищенной.

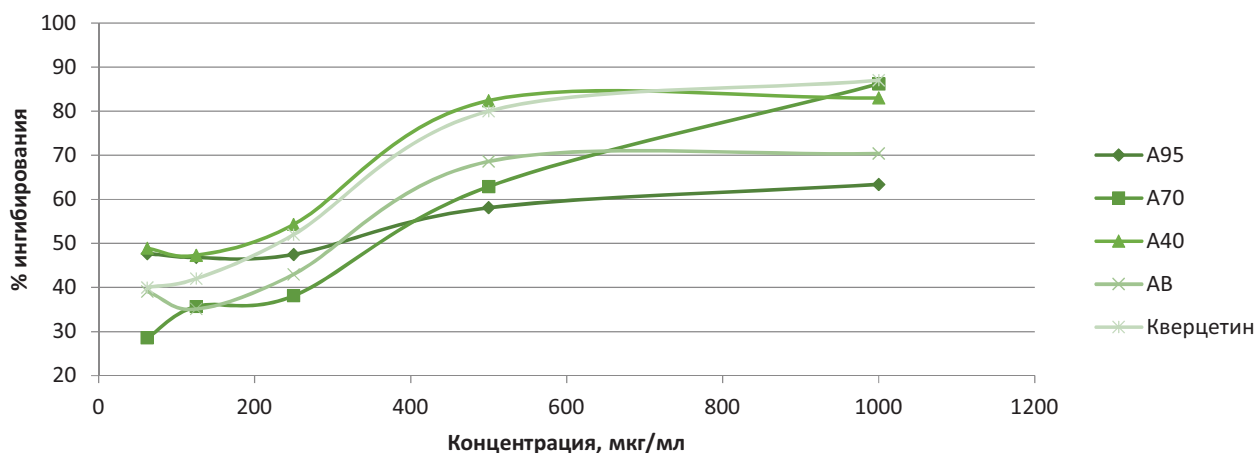


Рисунок 3 – Результаты оценки гидроксил-радикал-ингибирующей активности исследуемых извлечений и кверцетина

Примечание: A95 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 95%; A70 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%; A40 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 40%; AB – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией водой очищенной.

Таблица 1 – Содержание антиоксидантов (в пересчете на кверцетин и галловую кислоту) в извлечениях из *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. листьев

Название сырья	Используемые экстрагенты	Площадь пика (нА/с)	Кратность разбавления анализируемого образца	Содержание антиоксидантов, мг/г (n=6) в пересчете	
				на кверцетин	на галловую кислоту
Листья	спирт этиловый 95%	2963,04	–	0,268±0,005	0,172±0,003
	спирт этиловый 70%	3210,95	2	0,584±0,009	0,375±0,004
	спирт этиловый 40%	4262,38	6	2,215±0,007	1,436±0,006
	вода очищенная	3991,70	2	0,734±0,007	0,475±0,005

Таблица 2 – Результаты определения «острой токсичности» исследуемых извлечений актинидии листьев

№ животного	Вес, г	Исследуемые объекты				Доза
		A95	A70	A40	AB	
1	22	O (S)				5000 мг/кг, per os
2	21	O (S)				
3	20	O (S)				
4	23		O (S)			
5	22		O (S)			
6	20		O (S)			
7	24			O (S)		
8	25			O (S)		
9	25			O (S)		
10	24				O (S)	
11	21				O (S)	
12	22				O (S)	

Примечание: O – отсутствие гибели в первые сутки наблюдения; (S) – отсутствие гибели в течении 14-ти дней наблюдения.

Таблица 3 – Изменение про/антиоксидантного равновесия на фоне курсового введения исследуемых извлечений и кверцетина животным без патологии

Группа	Интakтные животные (n=10)	A95 (n=10)	A70 (n=10)	A 40 (n=10)	AB (n=10)	Кверцетин (n=10)
СОД, Ед/л	300,5±7,129 μ	304,4±8,432 μ	307,1±8,391μ	371±8,377*	309,5±7,973 μ	395,47±8,439*
ГП, ЕД/л	602,6±5,946	601,56±6,188	603,71±6,163	664,91±9,779*	604,75±9,050	657,29±6,129
Каталаза, нмоль/мин/мл	0,863±0,0145	0,944±0,024	0,76±0,076 μ	1,188±0,084*	0,919±0,041	1,287±0,082*
ТБК-АП, нмоль /мл	5,4±0,524	4,36±0,611	4,43±0,298	3,75±0,173*	4,62±0,596	3,67±0,655*
ДК, нмоль/мл	10,8±0,696	9,71±0,31	9,74±0,454	7,31±0,271*	9,55±0,21	7,52±0,481*

Примечание: * – статистически значимо относительно интактных животных (p<0,05; критерий Ньюмена-Кейсла); μ – статистически значимо относительно животных, получавших извлечение A40 (p<0,05; критерий Ньюмена-Кейсла).

Образование гидроксил-радикала в модельной смеси наиболее значимо ингибировало внесение в среду исследуемого извлечения из листьев актинидии, полученного экстракцией спиртом этиловым 40% ($IC_{50} = 72,6 \pm 3,264$ мкг/мл). В тоже время IC_{50} для изучаемых объектов A95; A70; AB и кверцетина составило $245,6 \pm 10,237$ мкг/мл; $382,5 \pm 11,974$ мкг/мл; $356,0 \pm 12,987$ мкг/мл и $192,2 \pm 7,515$ мкг/мл соответственно (рис. 3).

Оценка «острой токсичности» исследуемых извлечений *Actinidia folia*

В ходе оценки «острой токсичности» (табл. 2) ис-

следуемых извлечений было установлено, что при проведении «лимит-теста» (введение изучаемых объектов в дозе 5000 мг/кг, per os) как ранней, так и отсроченной гибели животных отмечено не было. При этом значимых отклонений в общем состоянии животных, поведенческой активности, сенсомоторном восприятии – не отмечалось. Таким образом, на основании данных, полученных в ходе реализации «лимит-теста», к проведению основного тестирования не приступали, а за величину LD_{50} для всех исследуемых объектов принимали значение 5000 мг/кг, что позволяет отнести изучаемые извлечения

Actinidia folia к 5-му классу токсичности по GSH-классификации².

Оценка антиоксидантной активности исследуемых извлечений из листьев актинидии *in vivo*

Основываясь на результатах определения «острой токсичности» изучаемых извлечений актинидии листьев, вводимая доза исследуемых объектов, при оценке антиоксидантной активности *in vivo*, составила 100 мг/кг (перорально). Результаты данного блока экспериментальной работы представлены в таблице 2.

На фоне 10-ти дневного введения кверцетина животным без патологического фона отмечено повышение активности СОД и каталазы по сравнению с интактными животными на 31,6% ($p < 0,05$) и 49,1% ($p < 0,05$). При этом каталитические свойства ГП у крыс, получавших кверцетин, статистически значимо не отличались от таковых у интактных животных (табл. 3). Также следует отметить, что при применении кверцетина, наблюдалось снижение (относительно интактных крыс) концентрации ДК и ТБК-АП в сыворотке крови животных на 30,3% ($p < 0,05$) и 32% ($p < 0,05$) соответственно. Как видно из полученных данных (табл. 3), курсовое введение животным без патологии извлечений под шифрами А95, А70 и АВ значимого влияния на изменение про/антиоксидантного равновесия не оказало. В тоже время при применении извлечения А40 отмечено повышение активности СОД, ГП и каталазы в сравнении с интактными крысами на 23,5% ($p < 0,05$); 10,3% ($p < 0,05$) и 37,7% ($p < 0,05$) соответственно, сопровождаемое уменьшением концентрации ТБК-АП и ДК на 30,5% ($p < 0,05$) и 32,3% ($p < 0,05$) соответственно. При этом показатели, характеризующие состояние про/антиоксидантного равновесия, у животных, получавших кверцетин и изучаемые извлечения актинидии листьев, полученные экстракцией спиртом этиловым 40%, статистически значимо не отличались. Следует отметить, что активность СОД в сыворотке крови крыс, которым вводили экстракт А40, была на 21,9% ($p < 0,05$); 20,8% ($p < 0,05$) и 19,8% ($p < 0,05$) выше аналогичного показателя у животных, получавших исследуемые объекты под шифрами А95, А70 и АВ соответственно. Также активность каталазы при применении извлечений А40 превосходила таковую у животных, которые получали экстракт А70 на 56,3% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Активные формы кислорода (АФК) образуются в клетках в процессе метаболизма и выполняют множество физиологических процессов, таких как регуляция клеточной пролиферации, микроциркуляторного кровотока, реакций апоптоза, экспрессия генов [26].

Однако гиперпродукция свободных радикалов негативно сказывается на состоянии клеток и всего организма в целом. Нарушение редокс-равновесия между продукцией АФК и их инактивацией системой антиоксидантной защиты обуславливает пероксидацию мембранных липидов, структурных белков, ДНК, углеводов, ферментов, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки [27].

В определенных физиологических рамках система эндогенной антиоксидантной защиты призвана уменьшать отрицательное влияние оксидантов на организм. Эндогенные антиоксидантные ферменты, такие как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутатионредуктаза, обеспечивают своевременную инактивацию АФК, что предотвращает их негативное влияние на клетки [28].

В то же время смещение редокс-статуса в сторону прооксидантов и недостаточная активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты способствуют развитию окислительного стресса, который играет существенную роль в патогенезе ряда заболеваний: онкопатология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, алкогольная дистрофия печени, деменция, атеросклероз, болезнь Паркинсона [29].

Известно, в ряду АФК наибольшей цитотоксичностью обладают супероксидный радикал и его производные (пероксонитрит), а также гидроксильный радикал, которые посредством прямого деструктивного действия и косвенных реакций (как правило с вовлечением в патологический каскад вторичных эффекторных систем, например, ERK и MAPK-киназы) приводят к гибели клетки [30].

Недостаточная активность эндогенной антиоксидантной защиты и сопряженный с этим рост количества АФК требуют назначения экзогенных антиоксидантов, среди которых особенно выделяются средства природного происхождения [31].

Данное исследование было посвящено изучению антиоксидантной активности извлечений, полученных из листьев актинидии. В работе оценена антиокислительная активность 95%, 70% и 40% спиртовых извлечений, а также водного извлечения с применением *in vitro* и *in vivo* подходов. Так, при изучении антирадикальной активности (*in vitro* тесты) установлено, что наиболее высокой (в ряду изучаемых объектов) радикал-ингибирующей активностью, сопоставимой с индивидуальным соединением – кверцетином, обладает извлечение из актинидии аргута листьев, полученные экстракцией спиртом этиловым 40%. Величина IC_{50} для данного извлечения в отношении DPPH; супероксид и гидроксил-радикала составила $537,6 \pm 23,924$ мкг/мл, $26,6 \pm 2,627$ мкг/мл и $72,6 \pm 3,264$ мкг/мл соответственно, что может свидетельствовать о наличии у данного извлечения восстановительных и радикал-сквенджерных свойств [32].

² Там же.

Параллельно проводилось изучение суммарного содержания антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту. Также было обнаружено в извлечении актинидии аргута листьев, полученном экстракцией спиртом этиловым 40%, максимальное содержание антиоксидантов.

Известно, что DPPH – тест является наиболее распространенным подходом для оценки акцепторных свойств фенольных соединений. Принцип анализа основан на принципе восстановления свободного радикала DPPH путем акцептирования атома водорода из соединения-донора и конверсии окраски из фиолетовой в желтую. Таким образом, данный подход позволяет с достаточно высокой достоверностью оценить акцепторные свойства биологически активных веществ [33].

В тоже время супероксид- и гидроксил радикал *in vitro* тесты основаны на способности анализируемого объекта подавлять образование АФК в модельной среде и, соответственно, позволяют оценить сквенджерную активность [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Максимальное содержание антиоксидантов для актинидии аргута листьев $0,73 \pm 0,007$ и $0,47 \pm 0,005$ мг/г в пересчете на кверцетин и галловую кислоту соответственно. Экстрагент – спирт этиловый 40%.

Данные, полученные в тесте *in vitro*, были подтверждены в исследовании *in vivo*, в котором курсовое применение извлечения актинидии листьев, полученного экстракцией спиртом этиловым 40%, в сопоставимой с кверцетином степени, способствовало увеличению активности СОД, ГП и каталазы. Также данное извлечение способствовало снижению продуктов липопероксидации у животных без патологического фона, что дает основание предполагать наличие у исследуемого экстракта А40 высокой антиоксидантной активности. Все вышесказанное в совокупности с низкой токсичностью ($LD_{50} \geq 5000$ мг/кг, перорально) делает данное извлечение перспективным объектом для дальнейшего изучения с целью создания лекарственного средства с антиоксидантным действием.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторский коллектив выражает искреннюю благодарность безвременно ушедшему из жизни, д.м.н., профессору А.В. Воронкову за помощь в подготовке данной статьи.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Поздняков – разработка концепции исследования, постановка *in vivo* эксперимента, статистическая обработка результатов исследования, подготовка окончательного варианта рукописи; С.Л. Аджиахметова – разработка концепции исследования, получение анализируемых экстрактов, проведение *in vitro* исследования, подготовка окончательного варианта рукописи; Н.Н. Вдовенко-Мартынова – анализ литературы, идентификация сырья, получение анализируемых экстрактов, подготовка окончательного варианта рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козак Н.В., Темирбекова С.К., Куликов И.М. Новый сорт актинидии коломикта памяти Колбасиной. // Плодоводство и ягодоводство России. – 2014. – Т. 38, №1. – С. 194–199.
2. Денисов Н.И. Опыт интродукции актинидии аргута (*Actinidia arguta* (Siebold&Zucc.) Planch. Ex Miq.) на юг Дальнего Востока России // Вестник ИргСХА. – 2012. – №52. – С. 34–41.
3. Брыксин Д.М. Характеристика сортов *Actinidia kolomikta* по средней массе плода. В сб. Агроэкологические аспекты устойчивого развития АПК материалы XV Международ. научн. конференц.– 2018. – С. 384–386.
4. Ковешникова Е.Ю. Оценка устойчивости сортов актинидии к болезням и вредителям в условиях ЦЧР // Плодоводство и ягодоводство России: сб. научн. работ. – 2013. – Т. 36. – С. 275–281.
5. Козак Н.В., Мертвищева М.Е., Мотылева С.М. Изучение образцов генетической коллекции актинидии аргута *Actinidia arguta* (SieboldExZucc.) Planch. ex Miq. по признакам «общая антиоксидантная активность» и «содержание аскорбиновой кислоты» в плодах // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2016. – Т. 1, №7. – С. 178–179.
6. Мотылева С.М., Козак Н.В., Мертвищева М.Е. антиоксидантная активность листьев и плодов трех видов *Actinidia* Lindl., интродуцированных в Подмоскowie // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2015. – №11. – С. 57–60.
7. Latocha P. The Nutritional and Health Benefits of Kiwiberry (*Actinidia arguta*) – a Review // Plant Foods Hum. Nutr. – 2017. – Vol. 72, No.4. – P. 325–334. DOI: 10.1007/s11130-017-0637-y.
8. Гомель Д., Рязанова Л.Г. Актинидия в условиях Прикубанской зоны садоводства. В сб.: Научное обеспечение агропромышленного комплекса. Сборник статей по материалам X Всерос. конф. молодых уч., посвященной 120-летию И. С. Косенко. – 2017. – С. 676–677.
9. Nishimura M., Okimasu Y., Miyake N., Tada M., Hida R., Negishi T., Arimoto-Kobayashi S. Inhibitory effect of *Actinidia arguta* on mutagenesis, inflammation and two-stage mouse skin tumorigenesis // Genes. Environ. – 2016. – Vol. 38. – Art. No.25. DOI: 10.1186/s41021-016-0053-9.
10. Stefaniak J., Łata B. *Actinidia arguta* Leaf as a Donor of Potentially Healthful Bioactive Compounds: Implications of Cultivar, Time of Sampling and Soil N Level // Molecules. – 2021. – Vol. 26, No.13. – Art. ID: 3871. DOI: 10.3390/molecules26133871.
11. Вдовенко-Мартынова Н.Н., Аджиахметова С.Л., Безроднова Е.И., Поздняков Д.И. Исследования по выявлению показателей подлинности растительного сырья – *Actinidia arguta* folia и содержанию основных групп биологически активных веществ // Бюллетень Государственного Никит-

- ского ботанического сада. – 2021. – № 138. – С. 101–109. – DOI 10.36305/0513-1634-2021-138-101-109.
12. Пат. 2238554 Российская Федерация, МКИ G01 N33/15 N27/26. Способ определения суммарной антиоксидантной активности биологически активных веществ / В.П. Пахомов [и др.] (РФ). – № 2003123072/15; заявл. 25.07.03; опубл. 20.10.04, Бюл. – № 15. – 3 с.
 13. Яшин А.Я., Яшин Я.И. Прибор для определения антиоксидантной активности растительных лекарственных экстрактов и напитков // Журн. междунар. информационная система по резонансным технологиям. – 2004. – №34. – С. 10–14.
 14. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. – 2008. – № 2. – С. 130–135.
 15. Аджиахметова С.Л., Андреева О.А., Оганесян Э.Т. Антиоксидантная активность экстрактов из листьев, плодов и стеблей крыжовника отклоненного (*Grossularia reclinata* (L.) Mill.) // Фундаментальные исследования. – 2013. – №10, Т.6 – С. 1297–1301.
 16. Flieger J., Flieger M. The [DPPH•/DPPH-H]-HPLC-DAD Method on Tracking the Antioxidant Activity of Pure Antioxidants and Goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) Hydroalcoholic Extracts // Molecules. – 2020. – Vol. 25, No.24. – Art. ID: 6005. DOI: 10.3390/molecules25246005.
 17. Monga D., Ilager D., Shetti N.P., Basu S., Aminabhavi T.M. 2D/2d heterojunction of MoS₂/g-C₃N₄ nanoflowers for enhanced visible-light-driven photocatalytic and electrochemical degradation of organic pollutants // J. Environ. Manage. – 2020. – Vol.274. – Art. ID: 111208. DOI: 10.1016/j.jenvman.2020.111208.
 18. Gushiken L.F.S., Beserra F.P., Hussni M.F., Gonzaga M.T., Ribeiro V.P., de Souza P.F., Campos J.C.L., Massaro T.N.C., Hussni C.A., Takahira R.K., Marcato P.D., Bastos J.K., Pellizzon C.H. Beta-caryophyllene as an antioxidant, anti-inflammatory and re-epithelialization activities in a rat skin wound excision model // Oxid. Med. Cell Longev. – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 9004014. DOI: 10.1155/2022/9004014.
 19. Sohaib M., Butt M.S., Shabbir M.A., Shahid M. Lipid stability, antioxidant potential and fatty acid composition of broilers breast meat as influenced by quercetin combination with α -tocopherol enriched diets // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – Art. No. 61. DOI:10.1186/s12944-015-0058-6.
 20. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
 21. Aguilar Diaz De Leon J., Borges C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay // J. Vis. Exp. – 2020. – Vol. 159. DOI: 10.3791/61122.
 22. Lu G., Tan W., Li G., Yang M., Wang H. Effects of carbendazim on catalase activity and related mechanism // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2020. – Vol. 27, No.20. – P. 24686–24691. DOI: 10.1007/s11356-019-06125-7.
 23. Robbins M.E., Cho H.Y., Hansen J.M., Luchsinger J.R., Locy M.L., Velten M., Kleeberger S.R., Rogers L.K., Tipple T.E. Glutathione reductase deficiency alters lung development and hyperoxic responses in neonatal mice // Redox. Biol. – 2021. – Vol.38. – Art ID: 101797. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101797.
 24. Derindağ G., Akgül H.M., Kızıltunç A., Özkan H.İ., Kızıltunç Özmen H., Akgül N. Evaluation of saliva glutathione, glutathione peroxidase, and malondialdehyde levels in head-neck radiotherapy patients // Turk. J. Med. Sci. – 2021. – Vol. 51, No.2. – P. 644–649. DOI: 10.3906/sag-2006-84.
 25. Blum C.A., Velly L., Brochet C., Ziegler F., Tivolacci M.P., Hausfater P., Lvovschi V.E. Relevance of cortisol and copeptin blood concentration changes in an experimental pain model // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, No.1. – Art. ID: 4767. DOI: 10.1038/s41598-022-08657-4.
 26. Pisoschi A.M., Pop A., Cimpeanu C., Predoi G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review // Ox. Med. And Cell Long. – 2016. – Vol. 2016. – Art. ID: 9130976. DOI: 10.1155/2016/9130976.
 27. Lin C., Zheng X., Lin S., Zhang Y., Wu J., Li Y. Mechanotransduction Regulates the Interplays Between Alveolar Epithelial and Vascular Endothelial Cells in Lung // Front. Physiol. – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 818394. DOI: 10.3389/fphys.2022.818394.
 28. Kumar P., Tanwar R., Gupta V., Upadhyay A., Kumar A., Gaikwad K.K. Pineapple peel extract incorporated poly(vinyl alcohol)-corn starch film for active food packaging: Preparation, characterization and antioxidant activity // Int. J. Biol. Macromol. – 2021. – Vol. 187. – P. 223–231. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.07.136.
 29. Zhang M.S., Liang J.H., Yang M.J., Ren Y.R., Cheng D.H., Wu Q.H., He Y., Yin J. Low Serum Superoxide Dismutase Is Associated with a High Risk of Cognitive Impairment After Mild Acute Ischemic Stroke // Front. Aging Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – Art. ID: 834114. DOI: 10.3389/fnagi.2022.834114.
 30. Chainy G.B.N., Sahoo D.K. Hormones and oxidative stress: an overview // Free Radic. Res. – 2020. – Vol. 54, No.1. – P. 1–26. DOI: 10.1080/10715762.2019.1702656.
 31. Kim S., Yang H.Y., Lee H.J., Ju J. In Vitro Antioxidant and Anti-Colon Cancer Activities of Sesamum indicum L. Leaf Extract and Its Major Component, Pedalium // Foods. – 2021. – Vol.10, No.6. – Art. No. 1216. DOI: 10.3390/foods10061216.
 32. Ahmad N.A., Jumbri K., Ramli A., Abd Ghani N., Ahmad H., Lim J.W. A Kinetic Approach of DPPH Free Radical Assay of Ferulate-Based Protic Ionic Liquids (PILs) // Molecules. – 2018. – Vol. 23, No.12. – Art. No. 3201. DOI: 10.3390/molecules23123201.
 33. Rajan V.K., Muraleedharan K. A computational investigation on the structure, global parameters and antioxidant capacity of a polyphenol, Gallic acid // Food Chem. – 2017. – Vol. 220. – P. 93–99. DOI: 10.1016/j.foodchem.
 34. Hung M.W., Yeung H.M., Lau C.F., Poon A.M.S., Tipoe G.L., Fung M.L. Melatonin Attenuates Pulmonary Hypertension in Chronically Hypoxic Rats // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – 18, No.6. – Art. No. 1125. DOI: 10.3390/ijms18061125.
 35. Szanto I. NADPH Oxidase 4 (NOX4) in Cancer: Linking Redox Signals to Oncogenic Metabolic Adaptation // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol.23, No.5. – Art. No. 2702. DOI: 10.3390/ijms23052702.

АВТОРЫ

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Аджиахметова Симилла Леонтьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6924-8563. E-mail: similla503@mail.ru

Вдовенко-Мартынова Наталия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6425-4315. E-mail: martynovann@yandex.ru