

УДК 613.34.-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73

А.П. Левицкий^{1,2}, Е.К. Вертикова², И.А. Селиванская¹

¹Институт стоматологии АМН Украины, ул. Ришельевская, 11, Одесса, 65026, Украина, тел.: +38 (048) 728 24 61, e-mail: stomat@paco.net

²Одесская национальная академия пищевых технологий, ул. Канатная, 112, Одесса, 65039, Украина

ХЛОРОГЕНОВАЯ КИСЛОТА: БИОХИМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

Хлорогеновая кислота (C₁₆H₁₈O₉) (ХГК) – сложный эфир кофейной (3,4-диоксикоричной) кислоты и одного из стереоизомеров хинной кислоты, широко распространена в природе и содержится в наибольшем количестве в кофейных зернах, семенах подсолнечника, листьях черники и белого тополя, корне цикория. Биосинтез ХГК происходит исключительно в растениях из фенилаланина через стадию образования шикимовой кислоты. ХГК обладает сильными антиоксидантными, антивирусными, антибактериальными и антигрибковыми свойствами, проявляет гипогликемическое, гипохолестеринемическое, противораковое и гепатопротекторное действие. Установлены ее пребиотические свойства.

К л ю ч е в ы е с л о в а : хлорогеновая кислота, кофейная кислота, биосинтез, биологические свойства, получение, нахождение в природе.

ХГК относится к семейству производных коричной кислоты (циннаматов) (рис. 1). Эти соединения широко распространены в растительном мире, главным образом, в виде конъюгатов [21, 22]. После гидролиза они образуют свободные кислоты, такие, как кофейную (3,4-дигидроксикоричную), феруловую (3-метокси-4-гидроксикоричную), синаповую (3,5-диметокси-4-гидроксикоричную), *p*-кумаровую (4-гидроксикоричную) и ряд других [13].

Из всех конъюгированных циннаматов наиболее известным соединением является хлорогеновая кислота (5-кофеоилхинная). ХГК — это целое семейство сложных эфиров, образованных транс-коричной кислотой и хинной кислотой (1L-1(OH)-3,4,5-тетрагидроксициклогексанкарбоновой кислотой), которая имеет аксиальные гидроксилы у углеродных атомов 1 и 3 и экваториальные гидроксилы у углеродных атомов 4 и 5.



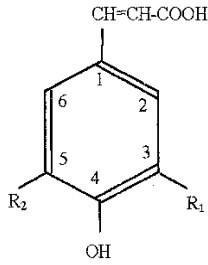


Рис. 1. Гидроксикоричные кислоты (ГКК)

p-кумаровая (4-гидроксикоричная) ($R_1=R_2=H$);
 кофейная (3,4-дигидроксикоричная) ($R_1=OH$; $R_2=H$);
 феруловая (3-метокси-4-гидроксикоричная) ($R_1=OCH_3$; $R_2=H$);
 синаповая (3,5-диметокси-4-гидроксикоричная) ($R_1=R_2=OCH_3$).

Fig. 1. Hydroxycinnamic acids (HCA)

p-coumaric (4-hydroxycinnamic) acid ($R_1=R_2=H$);
 caffeic (3,4-dihydroxycinnamic) acid ($R_1=OH$; $R_2=H$);
 ferulic (3-methoxy, 4-hydroxycinnamic) acid ($R_1=OCH_3$; $R_2=H$);
 sinapic (3,5-dimethoxy, 4-hydroxycinnamic) acid ($R_1=R_2=OCH_3$).

Структура наиболее часто встречающегося изомера ХГК (5-0-кофеоилхинной кислоты) представлена на рис. 2. Ранее ХГК имела другую нумерацию атомов углерода, в соответствии с которой ХГК обозначалась как 3-0-кофеоилхинная.

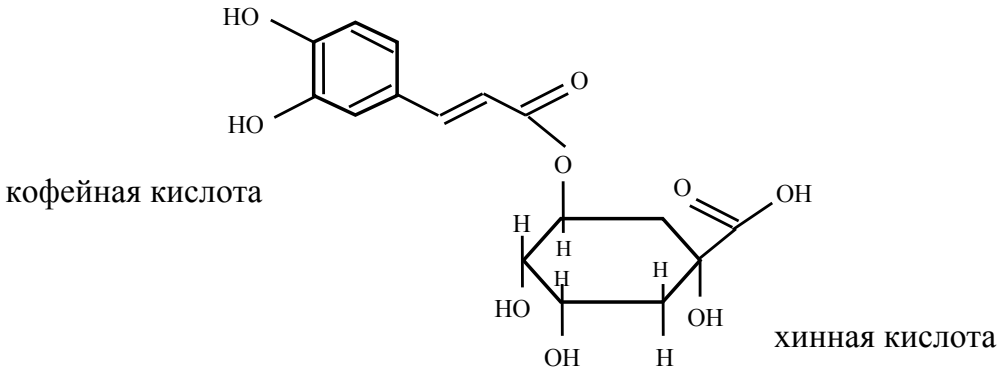


Рис. 2. Хлорогеновая кислота (5-кофеоилхинная)

Fig. 2. Chlorogenic acid (5-caffeoylquinic)

Семейство ХГК в зависимости от вида, числа и положения кислотных остатков может быть разделено на 4 группы [22]:

— моноэфиры хинной кислоты: кофеоилхинная, кумароилхинная и ферулоилхинная кислоты;

— диэфиры, три- и тетраэфиры кофейной кислоты (например, цикориевая, или дикофеоилхинная, кислота);

— смешанные диэфиры кофейной и феруловой кислот (кофеоил-, ферулоилхинная кислоты) или кофейной и синаповой кислот (кофеоил-, синапоилхинная кислоты);

— смешанные эфиры, включающие замену одной или трех остатков кофейной кислоты на один или два остатка двухосновных алифатических кислот (например, глутаровой, щавелевой, янтарной) или различные пере-становки кофейной, синаповой и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислот.

Этот перечень представителей семейства ХГК можно было бы расширить за счет включения конъюгатов галловой или шикимовой кислот и других дериватов хинной кислоты [16, 24, 25, 30, 42].

ХГК представляет собой бесцветные кристаллы. Брутто-формула: $C_{16}H_{18}O_9$.

Молекулярная масса (Да): 354,4. Температура плавления $t_{пл} = 206–210$ °С. Щелочные растворы ХГК на воздухе зеленеют (отсюда название).

Растворимость: вода: легко растворима; диэтиловый эфир: трудно растворима; хлороформ: не растворима; этанол: легко растворима. Удельное вращение для D-линии натрия: $-31,1$ (вода; 20 °С) [5]. Спектральная характеристика: пики в УФ-области составляют 240, 298 и 325 нм [8].

Качественные реакции: флуоресценция в УФ-свете — голубая, флуоресценция в УФ-свете в парах NH_3 — зеленая, окраска с $FeCl_3$ — зеленая.

Значение R_f в системах: н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) — 0,63; 0,1н соляная кислота — 0,54; 2%-ная уксусная кислота — 0,66; 20%-ный раствор KCl — 0,55 [3].

Отвечает за вкусмодифицирующее действие артишоков. Если экстрактом артишоков прополоскать рот, то сахара, лимонная кислота, хлорид натрия, хининный хлорид вызывают одинаково сладкое вкусовое ощущение. Сладкий вкус сохраняется в течение 4–5 минут [7].

При омылении дает кофейную и хинную кислоты.

Широкое распространение и разнообразные биологические эффекты вызывают потребность количественного анализа ХГК. Для определения ХГК в продуктах с ее высоким содержанием предложены простые и чувствительные спектрофотометрические методы, в основе которых лежит способность ХГК поглощать световые волны в диапазоне 315–364 нм [6, 14, 15]. Обычно используемые в лабораториях фотоколориметры КФК-2 снабжены соответствующими светофильтрами, что делает процедуру анализа доступной для любой биохимической лаборатории.

Известно, что в щелочной среде спектр ХГК смещается в сторону длинных волн, в связи с чем к исследуемым растворам ХГК добавляют 1%-ный раствор тетрабората натрия и пробы снова колориметрируют при тех же длинах волн; при этом обнаружено, что оптическая плотность при 315 нм увеличивается на 24%, а при 364 нм она возрастает в 7–8 раз (молярный коэффициент поглощения достигает величин 8580 ± 1717).



На основании полученных данных строят калибровочные кривые при 315 нм без бората натрия и при 364 нм с добавлением бората натрия. Линейная зависимость экстинкции от концентрации ХГК соблюдается в пределах $1 \cdot 10^{-5}$ – $10 \cdot 10^{-5}$ моль/л [15].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) является одним из наиболее эффективных методов анализа таких многокомпонентных смесей, как растительные экстракты. При использовании градиентного элюирования (обычно в метанол-водных подвижных фазах) проблем в разделении изомеров ХГК не возникает [6].

В работе [6] используют хроматографическую систему, которая составлена из насоса Altex 110А, крана дозатора Rheodyne 7200 с петлей объемом 20 мкл. Хроматографическая колонка: 4•50 мм. Диасфер-110-С18, 5 мкм, защищенная предколоночным фильтром. Детектирование осуществляют при длине волны 320 нм (детектор Nicolet L/9563). Для регистрации и обработки хроматограмм используют ПП МультиХром 1.5.

Для количественного определения ХГК используют подвижную фазу состава 8 об.% ацетонитрила, 2 об.% уксусной кислоты и 0,2 об.% триэтиламина в воде, при скорости подачи 1 мл/мин. Детектирование осуществляют при 325 нм. Диапазон линейности отклика детектора соблюдается, по крайней мере, в диапазоне 0,025–0,25 мг/мл ХГК при вводе пробы объемом 20 мкл [1].

Для определения общего количества фенольных соединений, включая и ХГК, часто используют реакцию с реактивом Фолина [10].

ХГК наряду с другими фенольными соединениями широко распространена в растительном мире [13, 21]. В табл. 1 отображены источники и количественное содержание в них ХГК.

Из представленных данных видно, что наиболее богатым источником ХГК является кофе, который в значительной мере определяет уровень поступления этого полифенола в организм человека. У кофеманов суточное потребление ХГК может достигать до 1000 мг, в отличие от лиц, не злоупотребляющих кофе и в очень малых количествах потребляющих фрукты и овощи (у них суточное потребление ХГК — менее 25 мг) [13].

Богатыми источниками ХГК являются листья черники и стевии, превосходящие по этому показателю кофе [14, 16]. Плоды черники, в отличие от листьев, содержат ХГК в десятки раз меньше.

В корнях и листьях цикория и одуванчиков в большем количестве содержится цикориевая кислота (дикофеоилхинная), причем в листьях существенно больше, чем в корнях [16]. В чае содержание ХГК значительно ниже [13]. В этом продукте кофейная кислота соединена с галловой [13].

Таблица 1
Содержание хлорогеновой кислоты (ХГК) в различных продуктах (г/кг или г/л)Table 1
Contents of chlorogenic acid in various foodstuffs (g/kg or g/l)

Наименование продуктов	ХГК	Ссылка
Кофе — зеленые зерна — жареные зерна — растворимый	60–100	14
	55,4	14
	99	14
Черника — листья воздушно-сухие при 20 °С — листья, высушенные при +100 °С — сухой экстракт из листьев — плоды	10,2–73,4	16
	109,1	16
	147,3–241,5	16
	1,6	16
Стевия — листья сухие — листья сухие	116	14
	37–53	11
Подсолнечник — семена	5,8–45	12
Барбарис — листья — плоды	0,8–6,8	1
	1,0–4,2	1
Голубика — плоды	0,5–2,0	13
Виноград — сок	до 1,35 (кафтаровая кислота)	13
Арахис	1,06	13
Вишня и другие косточковые (слива, персик, абрикос)	0,15–0,6	21
Цикорий — корни — листья	1,0 (ХГК) + 1,2 (цикориевая кислота)	16
	0,5 (ХГК) + 4,7 (цикориевая кислота)	16
Одуванчик — листья — корни	2,2 (ХГК) + 7,7 (цикориевая кислота)	16
	1,6 (ХГК) + 5,1 (цикориевая кислота)	16
Ежевика — плоды	0,42	2
Капуста — краснокочанная — белокочанная	0,37	13
	0,04	13
Морковь — корнеплоды	0,30	13
Свекла красная — корнеплоды	0,27	13
Яблоко — цельное — сок	0,06–0,33	21
	0,06–0,07	26



Особое положение занимают зерновые культуры (кукуруза, пшеница, ячмень, овес), в зерне которых преобладает не кофейная, а феруловая кислота, соединенная не с хинной кислотой, а с арабиноксиланами стенок растительных клеток (в частности, как 5-0-ферулоил-L-арабинофураноза) [13]. Особенно богаты феруловой кислотой отруби злаков. Так, в кукурузных отрубях ее содержание доходит до 31 г/кг [33], в отрубях пшеницы и ржи — 4,2–4,6 г/кг [31]. В муке из цельного зерна этих злаков содержание фенольных кислот в 3,5 раза меньше. Еще меньше фенольных соединений в белом пшеничном хлебе (всего лишь 0,1 г/кг).

Принято считать, что этерификация кофейной кислоты с образованием ХГК значительно снижает ее биодоступность у человека и животных [13]. Низкая биодоступность ХГК по сравнению с кофейной кислотой показана в опытах *in vitro* и *in vivo* [23, 32].

Изучение биодоступности ХГК и кофейной кислоты у человека, проведенное на лицах с илеостомой, показало, что после приема ХГК (1 г) или кофейной кислоты (0,5 г) в тонкой кишке всасывается около 33% ХГК и почти вся ($95 \pm 4\%$) кофейная кислота. 11% введенной с пищей кофейной кислоты экскретируется с мочой, тогда как после приема ХГК в моче определялись лишь ее следы, что авторы объясняют интенсивным метаболизмом этого соединения в организме [36, 37].

Основным местом метаболизма полифенолов, и в том числе ХГК, является печень [22]. Метаболитами ХГК являются кофейная, феруловая, изоферуловая, дигидроферуловая, ванилиновая и другие кислоты. Основные пути метаболизма кофейной кислоты — это метилирование, образование глюкуронидов и сульфатов.

ХГК образуется исключительно в растениях и некоторых микроорганизмах [21, 46]. На основании многолетних наблюдений пришли к выводу, что фенольные соединения (ФС) могут образовываться двумя путями. С одной стороны, они возникают в зеленых листьях при освещении в присутствии CO_2 — это «первичные» ФС. С другой, ФС могут образовываться без участия света, такие ФС — «вторичные». В обоих случаях исходными продуктами для синтеза являются углеводы [19, 28].

Вводя в растения гречихи и табака фенилаланин-2- C^{14} и $\text{C}^{14}\text{H}_3\text{COONa}$, обнаружили, что фенилаланин включается в состав кофейной кислоты без изменения углеродного скелета, а ацетат не используется для ее образования. Исследования подтвердили, что в молодых растениях табака равномерно меченный C^{14} -фенилаланин целиком используется для образования остатка кофейной кислоты в молекуле ХГК [38].

Схема образования ХГК:

углевод → фенилаланин → тирозин → 3,4-диоксифенилаланин →
3,4-диоксифенилпропионовая кислота → кофейная кислота;
кофейная кислота + хинная кислота = ХГК.



Несколько иные результаты были получены другими авторами [4], инкубировавшими диски из клубней картофеля в растворах различных немеченых предшественников и анализировавшими образование ХГК. В их опытах фенилпировиноградная, D,L-фенилмолочная и пара-кумаровая кислоты не вызывали увеличения содержания ХГК. Положительный эффект был получен лишь с D,L-фенилаланином и коричной кислотой. Кофейная кислота не только не включалась в состав ХГК, но была токсичной для ткани. Наиболее эффективным предшественником ХГК оказалась пара-кумарилхинная кислота, образование которой в клубнях было установлено при введении смеси хинной кислоты с фенилаланином, или коричной кислоты. Бесклеточные экстракты клубней картофеля в присутствии аскорбиновой кислоты (для предотвращения образования окисленных продуктов) обладали способностью превращать пара-кумарилхинную кислоту в хлорогеновую. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что в клубнях картофеля образование ХГК происходит следующим путем:

коричная кислота → хинная кислота → депсид коричной и хинной кислот → пара-кумарилхинная кислота → хлорогеновая кислота.

Поскольку последняя стадия процесса подавлялась тиомочевинной и 4-хлор-резорцином, являющимися сильными ингибиторами полифенолоксидазы, авторы сделали также вывод о способности этого фермента выполнять функцию гидроксилирования, что согласуется с современными представлениями.

В той же работе авторы показали, что при превращении C¹⁴-фенилаланина в пара-кумарилхинную и хлорогеновую кислоты разбавления метки не происходит. Поскольку добавление немеченой хинной кислоты к срезам клубней, находившимся в растворе C¹⁴-фенилаланина, не уменьшало удельную радиоактивность образующейся ХГК, было сделано любопытное заключение о том, что хинная кислота не используется для образования кофейной. Хотя сама шикимовая кислота в качестве предшественника кофейной и хлорогеновой кислот не изучалась, нет оснований сомневаться в том, что биосинтез кофейной кислоты осуществляется по пути через шикимовую кислоту [38]. Схема биосинтеза ХГК представлена на рис. 3.

Биологическое действие ХГК и ее составных частей обусловлено, в первую очередь, ее мощным антиоксидантным действием [22, 38]. Она ингибирует 5,6-эпоксидацию ретиноевой кислоты [22, 43]. Ее содержание коррелирует с антиоксидантной активностью кофе [34, 43] и плодов других растений [35].



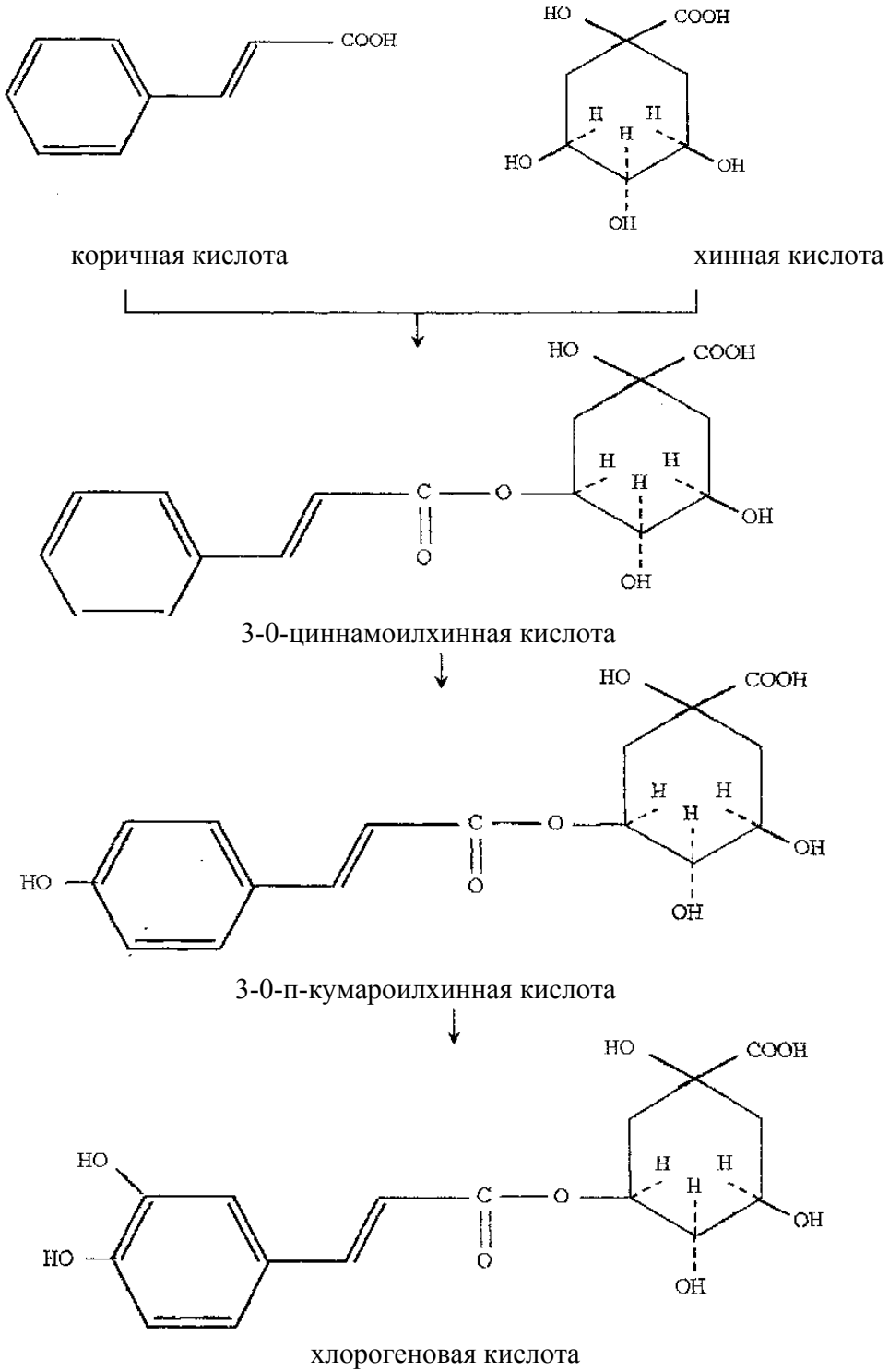


Рис. 3. Биосинтез хлорогеновой кислоты

Fig. 3. Biosynthesis of chlorogenic acid

В опытах на мышах линии C57BL/KsJ-db/db исследовали антиоксидантные свойства кофейной кислоты по таким показателям как активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы и концентрация перекиси водорода и ТБК-активных продуктов [45]. Эти показатели исследовались в эритроцитах и в ткани печени мышей, получавших в течение 5 недель полусинтетическую диету, содержащую 0,02% кофейной кислоты. Соответствующие результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние кофейной кислоты на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы эритроцитов и печени мышей линии C57BL/KsJ-db/db (n=10, M±m) [45]

Table 2

The effect of caffeic acid upon the state of erythrocyte antioxidant-prooxidant system and hepatic state in C57BL/KsJ-db/db mice (n=10, M±m) [45]

Показатели	Контроль	Кофейная кислота, 0,02% рациона
Эритроциты		
Супероксиддисмутаза (ед/г Hb)	898,28±16,49	1037,96±16,93 p<0,001
Каталаза (мкмоль/мин · г Hb)	93,40±16,23	143,60±9,57 p<0,05
Глутатионпероксидаза (мкмоль/мин · г Hb)	28,16±1,86	42,55±2,34 p<0,01
H ₂ O ₂ (мкмоль/г Hb)	23,52±0,56	21,68±0,09 p<0,05
ТБК-продукты (мкмоль/г Hb)	2,68±0,01	2,97±0,01 p<0,001
Печень		
Супероксиддисмутаза (ед/мг белка)	7,73±10,57	15,51±0,97 p<0,001
Каталаза (мкмоль/мин · мг белка)	4,79±0,16	5,82±0,28 p<0,05
Глутатионпероксидаза (нмоль/мин · мг белка)	42,22±2,01	57,38±1,80 p<0,001
ц-H ₂ O ₂ (нмоль/мг белка)	7,77±0,32	5,17±0,35 p<0,01
м-H ₂ O ₂ (нмоль/мг белка)	66,32±2,15	52,10±2,26 p<0,01
ТБК-продукты (нмоль/мг печени)	4,88±0,33	2,49±0,42 p<0,01

Примечание: ц-H₂O₂ — цитозольная H₂O₂; м-H₂O₂ — митохондриальная H₂O₂.



Как видно из представленных в табл. 2 данных, включение в рацион в качестве добавки 0,02% кофейной кислоты, достоверно снижает прооксидантную активность тканей, о чем свидетельствует снижение концентрации ТБК-продуктов перекисидации липидов (малоновый диальдегид) и концентрации перекиси водорода (H_2O_2). Напротив, ферменты антиоксидантной системы (СОД, каталаза и глутатионпероксидаза) существенно увеличивают свою активность, причем за счет индукции их биосинтеза.

В опытах *in vitro* на модельной системе дезоксирибоза — Fe^{2+} - H_2O_2 оценивали антиоксидантную (АО) активность ХГК, кофейной кислоты и других фенольных соединений [43]. По этому показателю (в порядке убывания АО-активности) исследованные соединения расположились в следующий ряд:

кофейная кислота > феруловая кислота > хлорогеновая кислота >>
>> нарингенин.

Причем показатель CI_{50} для нарингенина равен 6,7 мкМ, для ХГК — 0,25 мкМ и для кофейной кислоты — 0,12 мкМ.

Иными словами, АО-активность ХГК в 27 раз превышает АО-активность нарингенина (главного биофлаваноида грейпфрута). В такой же ряд располагаются ХГК и кофейная кислота по способности ингибировать ксантиноксидазу — главный генератор супероксидных анионрадикалов в животном организме [20].

ХГК ингибирует биосинтез лейкотриенов, блокируя 5- и 12-липоксигеназы, осуществляющие окисление арахидоновой кислоты [20].

ХГК (в составе кофе) снижает уровень малонового диальдегида в плазме крови и в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [43]. Благодаря умеренному снижению чувствительности ЛПНП к окислению, ХГК может уменьшать степень риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В ряде работ показана антивирусная активность ферментативно окисленных форм ХГК в отношении вирусов герпеса типов I и II [16, 44].

Экстракты, содержащие значительное количество ХГК, ингибировали экспрессию обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [27]. ХГК проявляла активность против патогенных штаммов бактерий *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [40].

Цикориевая кислота (2,3-дикофеоилхинная) оказалась сильным ингибитором интегразы ВИЧ типа I (HIV-1) [41]. Интеграза способствует внедрению ВИЧ в геном иммунокомпетентных клеток человека. Цикориевая кислота в концентрации 1–4мкг/мл способна ингибировать данный фермент.

Гипогликемическое действие ХГК представляет значительный интерес в связи с все обостряющейся проблемой сахарного диабета.



Обстоятельные исследования гипогликемического действия кофейной кислоты были проведены группой южнокорейских ученых на мышах линии C57BL/KsJ-db/db [45]. Эти мыши в течение 5 недель получали диету, содержащую 0,02% кофейной кислоты. Оказалось, что кофейная кислота предотвращает развитие гипергликемий у диабетических мышей и способствует росту животных (рис. 4).

Более того, кофейная кислота значительно увеличивала в плазме концентрацию инсулина, С-пептида, лептина, снижала концентрацию глюкагона и гликозилированного гемоглобина, а также достоверно увеличивала концентрацию в печени гликогена (табл. 3). Под действием кофейной кислоты в печени возрастала активность глюкокиназы, и снижалась активность глюкозо-6-фосфатазы и фосфоэнолпируват-карбоксикиназы [45]. Конкурентное и обратимое ингибирование глюкозо-6-фосфатазы под действием ХГК и ее аналогов впервые было установлено Arion et al. [18].

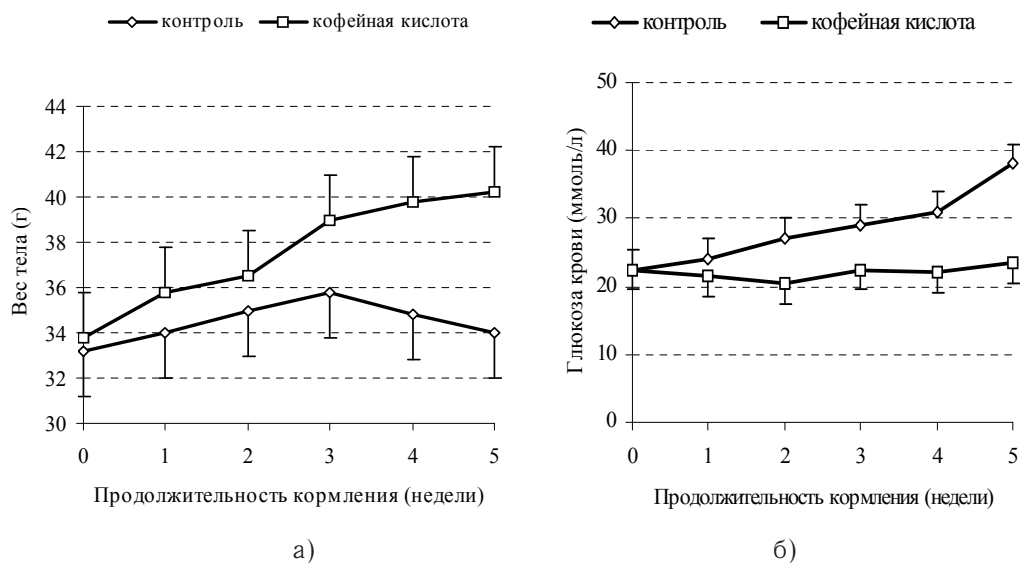


Рис. 4. Изменение веса тела (а) и уровня глюкозы крови (б) у мышей линии C57BL/KsJ-db/db, получавших кофейную кислоту [45]

Fig. 4. Change in body weight (a) and blood glucose level (b) for C57BL/KsJ-db/db mice supplemented with caffeic acid [45]

В этом же исследовании [45] было показано, что кофейная кислота снижает экспрессию в печени транспортера глюкозы GLUT-2 и увеличивает активность транспортера глюкозы GLUT-4 в жировой ткани. Подобные результаты были получены и другими исследователями [39], которые использовали другое полифенольное соединение (процианидин).

Таблица 3

Влияние кофейной кислоты на уровень регуляторов углеводного обмена у мышей линии C57BL/KsJ-db/db, получавших кофейную кислоту (n=10, M±m) [35]

Table 3

The influence of caffeic acid on the level of carbohydrate metabolism regulators of the line C57BL/KsJ-db/db mice supplemented with caffeic acid (n=10, M±m) [35]

Показатели	Контроль	Кофейная кислота
Инсулин (рМ)	202,10±12,62	328,62±17,04*
С-пептид (рМ)	199,80±2,35	233,10±2,35*
Глюкагон (ng/л)	136,64±3,62	98,46±3,39*
Лептин (мкг/л)	49,10±3,16	77,10±2,78*
Гликозилированный гемоглобин (%)	13,48±0,11	11,11±0,06*
Гликоген печени (мг/г)	56,15±1,51	70,23±0,48*

*p<0,001

Хомяки, получавшие ХГК или кофейную кислоту, были менее чувствительны к действию метилазоксиметанола — мощного индуктора рака толстой кишки [22].

Гепатопротекторное действие кофе было показано при изучении микроядерного теста на костном мозге мышей [17]. Гепатопротекторное действие ХГК и ее производных в опытах *in vivo* усиливалось в присутствии антиоксидантных витаминов [22].

Экстракт из артишоков, богатый ХГК, оказывает мягкое гипохолестеринемическое действие [22]. Кофе влияет на ряд гепато-билиарных процессов, снижает риск желчекаменной болезни, однако не исключено, что это действие обусловлено не ХГК, а кофеином [29]. Регулярное употребление кофе снижает риск развития болезни Паркинсона на 30–50% [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дейнека В.И., Хлебников В.А., Сорокопудов В.Н., Анисимович И.П. Хлорогеновая кислота плодов и листьев некоторых растений семейства *Berberidaceae* // Химия раст. сырья. — 2008. — № 1. — С. 57–61.



2. *Джабоева А.С., Жилова Р.М.* Фенольный комплекс дикорастущей ежевики // Известия вузов. Пищевая технология. — 2006. — № 1.— С. 31–32.
3. *Драник Л.И.* // Фенольные соединения и их биологические функции. — 1968. — С. 53–60.
4. *Запрометов М.Н.* Биохимия катехинов. — М.: Наука, 1964. — 422 с.
5. *Каррер П.* Курс органической химии / Под ред. М.Н. Колосова. — 2-е изд. — Л.:ГНТИХЛ, 1962. — 667 с.
6. *Ковальов С.В., Єрьоменко Р.Ф., Малоштан Л.М.* Кількісне визначення фенольних сполук у траві люцерни посівної // Фармаком. — 2008.— № 4. — С. 35–38.
7. *Крутошикова А., Угер М.* Природные и синтетические сладкие вещества. — М.: Мир, 1988. — 64 с.
8. *Малий В.В.* Пошук нових вітчизняних рослинних джерел елагової кислоти: Автореф. дис... канд. фарм. наук. Х., 1999. — 18 с.
9. *Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г.* Кофе и болезнь Паркинсона // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2006. — № 1. — С. 19–22.
10. *Мушкина О.В., Гурина Н.С.* Количественное определение суммы фенольных соединений в листьях ольхи черной // Вестник фармации. — 2007. — № 4 (38).— С. 3–10.
11. *Подпорипова Г.К., Жужжалова Т.П., Верзилина Н.Д., Полянский К.К.* Накопление хлорогеновой кислоты в стевии в связи с ее плоидностью // Сахарная свекла. — 2007. — № 6. — С. 36–37.
12. *Степура М.В., Щербаков В.Г., Лобанов В.Г.* Влияние различных факторов на повышение хлорогеновой и кофейной кислот из семян подсолнечника // Известия вузов. Пищевая технология. — 2006. — № 1. — С. 49–51.
13. *Тутельян В.А., Лашнева Н.В.* Биологически активные вещества растительного происхождения. Фенольные кислоты: распространенность, пищевые источники, биодоступность // Вопросы питания. — 2008. — т. 77, № 1. — С. 4–19.
14. *Храмов В.А., Дмитренко Н.В.* Хлорогеновая кислота в листьях и лиофилизированных экстрактах стевии // Хим.-фарм. журн. — 2000. — № 11.— С. 34–35.
15. *Храмов В.А., Комарова В.И.* Способ определения хлорогеновой кислоты в растительных объектах // Гигиена и санитария. — 1999. — № 6. — С. 77.
16. *Чхиквишвили И.Д., Харебава Г.И.* Цикориевая и хлорогеновая кислоты в некоторых растениях, произрастающих в Грузии // Прикладная биохимия и микробиология. — 2001. — т. 37, № 2. — С. 214–217.



17. *Abraham S.K.* Anti-genotoxic effects on mice after the interaction between coffee and dietary constituents // *Food. Chem. Toxicol.* — 1996. — V. 34, № 1. — P. 15–20.
18. *Arion W.J., Canfield W.R., Rasnos F.C. et al.* // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1997. — v. 339, № 2. — P. 315–322.
19. *Baumann T.W., Rohring L.* Formation and intracellular accumulation of caffeine and chlorogenic acid in suspension cultures of *Coffea arabica* // *Phytochemistry.* — 1989. — v. 28. — P. 2667–2669.
20. *Chan W.S., Wen P.C., Chiang H.C.* // *Anticancer Res.* — 1995. — v. 15.—P. 703–707.
21. *Clifford M.N.* Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence and dietary burden // *J. Sci. Food Agric.* — 1999. — v. 79. — P. 362–372.
22. *Clifford M.N.* Chlorogenic acids and other cinnamates-nature, occurrence and dietary burden, absorption and metabolism // *J. Sci. Food and Agric.* [МФІШ]. — 2000. — v. 80, № 7. — P. 1033–1043.
23. *Dupas C, Marsset Baglieri A., Ordonnaud C et al.* // *Mol. Nutr. Res.* — 2006. — v. 50, № 1. — P. 1053–1060.
24. *Fukuoka M.* Chemical and toxicological studies on Bracken Fern (*Pteridium aquilinum* var. *latiusculum*) VI. Isolation of 5-0-caffeoylshikimic acid as an antihistamine factor // *Chem. Pharmaceut. Bull.* — 1962. — v. 10. — P. 3219–3224.
25. *Goupy P.M., Varoquaux P.J.A., Nicolas J.J., Macheix J.J.* Identification and localization of hydroxycinnamoyl and flavonol derivatives from endive (*Cichorium endivia* L. Geante Maraichere / ecaves) // *J. Agric. Food. Chem.* — 1990. — v. 38. — P. 2116–2121.
26. *Kahle K., Kraus M, Richling E.* // *Mol. Food Res.* — 2005. — v. 49, № 8. — P. 797–806.
27. *Kreis W., Kaplan M.H., Freeman J. et al.* // *Antiviral Res.* — 1990. — v. 14, № 1. — P. 323–337.
28. *Kuhnl T., Koch U., Heller W., Wellmann E.* Chlorogenic acid biosynthesis: characterization of a light-induced microsomal 5-0-(4-coumaroyl)-D-quinic/shikimate-3'-hydroxylose from carrot (*Daucus carota* L.) cell suspension cultures // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1987. — V. 258. — P. 226–232.
29. *Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Willett W.C. et al.* Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women // *Gastroenterology.* — 2002. — v. 123, № 6. — P. 1823–1830.
30. *Maier V.P., Metzler D.M., Huber A.F.* 3-0-caffeoylshikimic acid (dactylizic acid) and its isomers, a new class of enzymes browning substrates // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1964. — v. 14. — P. 124–128.
31. *Manila P., Pihlava J.M., Hellstrom J.* // *J. Agric. Food. Chem.* — 2005. — v. 53, № 21. — P. 8290–8295.

32. *Mateos R., Goya L., Bravo L.* // J. Agric. Food Chem. — 2006. — v. 54, № 23. — P. 8724–8732.

33. *Mathew S., Abraham T.E.* // Crit. Rev. Biotechnol. — 2004. — v. 24, № 23. — P. 59–83.

34. *Moriera D.P., Monteiro M.C., Ribeiro-Alves M. et al.* Contribution of chlorogenic acids to the iron-reducing activity of coffee beverages // J. Agric. Food. Chem. — 2005. — v. 53. — P. 1399–1402.

35. *Nakatani N., Kayano S., Kikuzaki H. et al.* Identification, quantitative determination and antioxidative activities of chlorogenic acid isomers in prune (*Prunes domestica L.*) // J. Agric. Food Chem. — 2000. — v. 48. — P. 5512–5516.

36. *Olthof M.R., Hollman P.C., Katan M.B.* // J. Nutr. — 2001. — v. 131. — P. 66–71.

37. *Olthof M.R., Hollman P.C., Zock P.L., Katan M.B.* // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — v. 73, № 3. — P. 532–538.

38. *Parr A.J., Bolwell G.P.* Review: Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile // J. Sci. Food. Agric. — 2000. — v. 80. — P. 985–1012.

39. *Pinent M., Blay M., Blade M.C. et al.* Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines // Endocrinology. — 2004. — v. 145. — P. 4985–4990.

40. *Ravn L., Knudsen A.* // Biochem. Syst. — 1989. — v. 1, № 1. — P. 92–96.

41. *Robinson W.J., Reinecke M.G., Abdel-Malek S. et al.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1996. — v. 93, № 13. — P. 6326–6331.

42. *Stevenson P.C., Anderson J.C., Blaney M., Simmonds M.S.J.* Developmental inhibition of *Spodoptera litura* (Fab.) larvae by a novel caffeoylquinine acid from wild ground-nut *Arachis paragnariensis* (Chod. Et Hassl.) // J. Chem. Ecol. — 1993. — v. 19. — P. 2917–2933.

43. *Susin M.F., Souza V., Paulino N., Ribeiro-do-Valle R.M., Ckless K.* Structure-antioxidant activity relationships of phenolic compounds: Abstr. // 9th Bien. Meet. Int. Soc. Free Radic. Res. (San Paulo, 1998). — Rev. farm. e bioquim. Univ. San Paulo. — 1998. — v. 34, Suppl. 1. — P. 202.

44. *Thiel K.D., Helbig B., Klocking R. et al.* // Pharmazie. — 1981. — v. 36, № 1. — P. 50–53.

45. *Un J.J., Mi-Kyung L., Yong B.P. et al.* Antihyperglycemic and Antioxidant Properties of Caffeic Acid in db/db Mice // J. of Pharmacol. and Exper. Therapeutics. — 2006. — v. 318, № 2. — P. 476–483.

46. *Yuvamoto P.D., Said S.* Germination, duplication cycle and septum formation are altered by caffeine, caffeic acid and cinnamic acid in *Aspergillus nidulans* // Микробиологія. — 2007. — Т. 76, № 6. — С. 830–833.

