

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ *ARONIA MELANOCARPA* (ROSACEAE) В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© 2022 г. О. Ю. Рыбалкина¹*, Т. Г. Разина¹, Е. П. Зуева¹, В. Ю. Андреева², Г. Н. Зюзьков¹, Г. И. Калинин², В. В. Жданов¹

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Сибирский государственный медицинский университет”, г. Томск, Россия

*e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Поступила в редакцию 17.12.2021 г.

После доработки 26.04.2022 г.

Принята к публикации 07.06.2022 г.

В обзоре представлены последние сведения из литературных источников и авторские данные о некоторых фармакологических свойствах *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. Особое внимание уделено исследованиям в области экспериментальной и клинической онкологии.

Ключевые слова: фармакологическая активность, *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, антоцианы, флавоноиды

DOI: 10.31857/S0033994622030098

В последние годы наблюдается тенденция к более широкому применению различных природных биологически активных веществ в качестве средств для профилактики и лечения многих социально-значимых заболеваний [1]. Ярким примером источника таких веществ является Арония черноплодная (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) [2]. Это растение высоко ценилось как противовоспалительное и вяжущее средство [3, 4].

Арония черноплодная – *A. melanocarpa* относится к семейству розоцветных Rosaceae и представляет собой многолетний листопадный кустарник высотой до 3 м. Продуктивный возраст ветвей – не более 10 лет. Восстановление куста происходит за счет ежегодно образующихся порослевых побегов и корневых отпрысков. Однолетние побеги красно-бурые, побеги старшего возраста – темно-серые. Корневая система мочковатая, состоит из вертикально и горизонтально расположенных корней. Листья обратнояйцевидные, с пильчатым краем, очередные, длиной 4–8 см и шириной 3–5 см, летом – ярко-зеленые, осенью – красные; верхняя сторона листьев кожистая, глянцевая, гладкая, темно-зеленая, нижняя – слабоопушенная с беловато-матовым оттенком. Цветки небольшие, белые, пятилепестные, двупольные, собраны в плотные щитковидные соцветия 5–6 см в диаметре. Цветет арония в мае–июне примерно через 2 недели после распускания листьев, цветение продолжается 12–15 дней. Аро-

ния – самоопыляемое растение, а позднее цветение исключает возможность повреждения цветков весенними заморозками, что обеспечивает хорошее ежегодное плодоношение. Плоды созревают в конце августа–начале сентября, плодоношение начинается с 3–5 лет. Плоды шаровидной формы, реже – сдавленно-округлые, черного цвета, с сизым налетом, диаметром 10–15 мм. Кожича плодов плотная, мякоть фиолетово-красная, почти черная, вкус кисло-сладкий, вяжущий [5].

Родина аронии – восточная часть Северной Америки. В 1935 г. растение попало сначала на Алтай, а затем распространилось по другим регионам. В культуру в России была введена И.В. Мичуриним, который рекомендовал ее для северного садоводства. Благодаря своей неприхотливости и зимостойкости *A. melanocarpa* интродуцирована почти во всех эколого-географических районах нашей страны, даже в тех, где затруднено возделывание других плодово-ягодных культур. Растение светолюбивое, к почвам малотребовательное. Размножают аронию семенами, вертикальными и горизонтальными отводками, делением куста, корнеотпрысками, зелеными черенками и прививкой [6].

Плоды *A. melanocarpa* являются официальным лекарственным сырьем [7] и внесены в Государственный реестр лекарственных средств (гос-

регистрация на сухие плоды № 85/301/5, на свежие – № 71/609/16, № 73/941/24) [8].

Плоды *A. melanocarpa* содержат множество соединений, таких как углеводы, органические кислоты, аминокислоты, минералы, витамины, ароматические соединения и полифенолы [9]. Химический состав плодов аронии зависит от многих факторов, включая климатические условия, состав почвы, зрелость ягод, методы сбора урожая и условия хранения [10].

Углеводы. Основными углеводами, входящими в состав плодов аронии черноплодной, являются сахара, а их общее содержание может варьировать от 68 до 158 г/кг [11]. Согласно анализу химического состава, среди сахаров можно выделить глюкозу (11–40 г/кг), фруктозу (14–42 г/кг) и сорбит (44–76 г/кг). Сахароза обнаружена в ягодах в количестве до 0.34% [12].

Органические кислоты. Содержание органических кислот в аронии черноплодной низкое (1.1–1.4%) [11, 12]. Лидирующее место среди кислот занимают L-яблочная (13.1 г/кг), лимонная (2.1 г/кг) и хинная (5.9 г/кг) кислоты. Также, помимо перечисленных кислот, в плодах аронии содержатся шикимовая, щавелевая и янтарная кислоты, однако их количество минимально [3, 11]. Исследование химического состава жмыха плодов аронии черноплодной показало, что в этом продукте содержится галактуроносовая кислота [13].

Белки и аминокислоты. Общее содержание белка в плодах аронии черноплодной низкое (0.7 г/100 г сырой массы), белки в основном содержат в своем составе следующие аминокислоты: глутаминовую, аспарагиновую и аргинин [3, 14].

Минералы, микро- и макроэлементы и витамины. Минеральное содержание (зольность) свежих плодов аронии составляет 4–6 г/кг [3], сока – 5 г/кг [15]. Суммарное содержание золы в жмыхах находится на уровне 1.4–3.9% в сухом веществе, причем наиболее зольными являются семена [13].

Среди макроэлементов, входящих в состав аронии черноплодной, основными являются калий и кальций, которые играют ключевую роль в окислительно-восстановительных процессах, переносе металлов, а также в ряде важных биохимических реакций [16, 17]. Основными микроэлементами являются Fe, Zn, Cu, Mn и Sn [13, 17].

В соке, полученном из плодов аронии, обнаружены следующие витамины: В₁ (25–90 мкг/100 мл), В₂ (25–110 мкг/100 мл), В₆ (30–85 мкг/100 мл), аскорбиновая кислота (5–100 мг/100 мл), пантотеновая кислота (50–380 мкг/100 мл) и ниацин (100–550 г/100 мл) [9].

Ароматические соединения. В настоящее время в аронии черноплодной идентифицировано более 48 ароматических соединений, из которых количественно лидируют амигдалин, циангидрин

бензальдегида, синильная кислота, бензальдегид, бензиловый спирт, 2-фенилатанол, фенолацетальдегид [3]. Химический анализ сока из плодов аронии показал, что среди ароматических соединений основными являются следующие: спирты (48.9%), кетоны (30.3%), углеводороды (0.2%), кислоты (5.8%), альдегиды (2.9%), терпены (0.6%), сложные эфиры (0.3%). Наиболее распространенные соединения – 3-пентен-2-он (23.6%), 1-гексанол (18.2%) и 2-гексен-1-ол (11.1%) [17].

Полифенолы. Арония черноплодная является одним из самых богатых источников полифенолов среди других растений [18] и отличается высоким содержанием процианидинов, антоцианидинов и фенольных кислот, в то время как флавонолы присутствуют в небольших количествах [19].

При сборе плодов и приготовлении из них экстрактов всегда нужно учитывать, что полифенольный состав аронии значительно меняется в процессе их развития и созревания. Наибольшее содержание полифенолов наблюдается в незрелых плодах [20]. Также на полифенольный состав влияют погодные условия (температура и инсоляция) [10].

Основным полифенольным классом, в составе аронии черноплодной, являются процианидины, процентное содержание которых составляет 66%. Единицами процианидинов являются катехины, связанные между собой в основном С4–С6 и С4–С8 связями [19, 21]. Вторым по количеству содержанию является еще один класс полифенолов – антоцианы. Их содержание составляет около 25% от общего количества полифенолов. В основном они представляют собой смесь четырех различных гликозидов цианидина: 3-*O*-галактозида (68.9%), 3-*O*-глюкозида (1.3%), 3-*O*-арабинозида (27.5%) и 3-*O*-оксилозида (2.3%). Кроме того, в минимальном количестве в аронии представлены следующие антоцианы: пеларгонидин 3-*O*-галактозид и пеларгонидина арабинозид [19]. Общее содержание антоцианов может колебаться от 307 до 1480 мг на 100 г сырой массы [3].

Фенольные кислоты составляют 7.5% от всех полифенолов аронии. Основные соединения этой группы – хлорогеновая, неохлорогеновая и розмариновая кислоты [19, 22].

Флавонолы – группа полифенолов, содержащихся в аронии черноплодной в минимальном количестве (около 1.3% от общего количества полифенолов). Согласно химическому анализу, по большей части это кверцетин [19]. В следовых количествах арония черноплодная содержит кверцетин-3-*O*-виканозид, а также кверцетин-3-*O*-робинобиозид [23]. Известно, что общее содержание флавонолов в листьях (180–786 мг/100 г) выше, чем в плодах (12–44 мг/100 г) [22].

Известно, что полифенолы, а также другие биологически активные вещества, содержащиеся в различных частях аронии черноплодной, обладают широким спектром биологической активности и низкой токсичностью [24].

В настоящее время, это растение представляет большой интерес для онкологов-экспериментаторов в качестве сырья для создания на его основе средств, для дополнительной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями.

Во многих экспериментальных работах показано, что экстракты, выделенные из различных частей растения, оказывают противоопухолевое действие. Так, в экспериментах *in vitro* при использовании экстракта из плодов аронии, обогащенного антоцианами, наблюдали ингибирование пролиферации опухолевых клеток толстой кишки (HT-29) и меланомы кожи человека [25, 26]. В работе E.-S. Hwang (2018) показано, что 48-часовая инкубация клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека SK-Nep1 совместно с экстрактом из листьев аронии приводит к торможению их роста [27]. Кроме того, добавление этого экстракта в культуру HL60 оказывало антипролиферативное действие в отношении опухолевых клеток [28]. Антоцианы из аронии способны связываться с рецепторами эстрогена ER α и β в клетках опухоли, оказывая воздействие, сходное с таковым официального препарата тамоксифена, селективного модулятора рецепторов эстрогена, применяемого для лечения эстроген-зависимых опухолей молочной железы [29]. Противоопухолевое действие экстракта из плодов аронии показано на животных с перевиваемыми опухолями. Так, на мышцах с меланомой B-16 применение антоциансодержащего комплекса (АСК) из аронии приводило к торможению роста первичной опухоли (на 26%): ее масса отличалась от контрольных значений в 1.3 раза [30]. Уменьшение массы первичной опухоли также отмечено у мышей с раком легкого-67, получавших изолированно АСК аронии [31].

Одним из механизмов, лежащих в основе противоопухолевого действия растительных экстрактов, является их воздействие на протеины – регуляторы клеточного цикла (p53, p21, p27, циклин D 1, циклин A), в результате чего подавляется деление опухолевых клеток [32]. Многими авторами показано, что использование экстракта из аронии черноплодной, обогащенного антоцианами, подавляет рост опухолевых клеточных линий благодаря активации циклин-зависимых киназ и подавлению циклиновых белков, которые являются ключевыми точками в основных фазах клеточного цикла (G1-S, S, G2-M) [33, 34].

Известно, что антоцианы вызывают апоптоз опухолевых клеток посредством высвобождения митохондриального цитохрома C, активации

ферментов, высвобождающих каспазу, увеличения соотношения регуляторных белков (Bax и Bcl-2) [35]. В работе T. Sharif et al. [36] показано, что сок из аронии вызывает в клетках лейкемии человека усиление экспрессии опухолевого супрессора p73, активной каспазы 3 и подавляет экспрессию циклина B1 и эпигенетического интегратора UHRF1. Кроме того, сок значительно снижает потенциал митохондриальной мембраны и вызывает выброс цитохрома C в цитоплазму. Авторы показали, что противоопухолевая активность связана преимущественно с хлорогеновыми кислотами, некоторыми цианидиновыми гликозидами и производными кверцетина [36].

Еще одним механизмом запуска апоптоза с помощью экстрактов из аронии черноплодной, богатых антоцианами, является их влияние на активность топоизомераз. Ферменты топоизомеразы I и II играют жизненно важную роль в репликации ДНК, облегчая раскручивание суперспиральной ДНК. Следовательно, ингибирование активности топоизомеразы приводит к апоптозу [37]. В экспериментальных работах показано, что использование экстракта из плодов, приводит к снижению активности топоизомеразы I и II в опухолевых клетках HT-29 [38].

В литературе встречаются сведения об антиметастатических свойствах аронии черноплодной. Согласно экспериментальным данным, добавление экстракта из листьев аронии в опухолевую клеточную культуру человека SK-Nep1 приводит к торможению клеточной миграции, а также способствует снижению концентрации MMP-2/9, за счет подавления экспрессии мРНК MT1-MMP [27]. На животных с карциномой легких Льюис показана способность АСК из плодов аронии черноплодной ингибировать развитие метастазов: у животных, получавших растительный комплекс в изолированном режиме, достоверно меньше контрольного уровня оказались масса легких с метастазами и площадь метастатического поражения легких [30].

В механизме противометастатического действия экстрактов из аронии черноплодной имеет значение антиангиогенный эффект антоцианов, который опосредуется несколькими механизмами: угнетением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующего рост кровеносных сосудов, васкуляризацию опухолей и их метастазирование, и подавлением экспрессии рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках через ингибирование активации сигнального пути STAT3 [39, 40]. Антиинвазивное действие, представляющее собой предотвращение деградации коллагена базальной мембраны путем протеолиза, также присуще антоцианам. Известно, что для своей инвазии опухолевые клетки секретируют протеолитические ферменты, вызываю-

щие деградацию внеклеточного матрикса. Причем деградация базальной мембраны зависит не от количества протеолитических ферментов, а от баланса активированных протеаз и их ингибиторов [41]. Матриксные металлопротеиназы и активаторы плазминогена – ферменты, регулирующие деградацию базальной мембраны. Подавление инвазии опухолевых клеток антоцианами осуществляется путем снижения ими экспрессии металлопротеиназ и урокиназного активатора плазминогена, а также стимуляции экспрессии тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 и ингибитора активатора плазминогена [42].

Согласно литературным данным, развитие опухолей различного генеза сопровождается увеличением уровня триглицеридов и холестерина, что является одним из факторов развития процесса метастазирования [43]. Для антоцианов, выделенных из аронии черноплодной, характерен гиполипидемический эффект [44–46]. Кроме того, во многих исследованиях показано, что использование аронии черноплодной и ее экстрактов приводит к снижению общего холестерина [47, 48], модуляции инсулинового, адипогенного и воспалительного путей [49].

В процессе развития злокачественных новообразований возникают нарушения в прокоагулянтных, антикоагулянтных механизмах и системе фибринолиза, что также приводит к запуску процесса образования метастазов [50]. Выявлено нормализующее влияние плодов аронии на показатели свертываемости крови. Известно, что назначение коммерческого экстракта из аронии черноплодной пациентам со злокачественными новообразованиями приводит к нормализации гемостатических свойств плазмы крови [51–53].

Еще одним перспективным направлением в онкологии является исследование включения аронии черноплодной в схему химиотерапии злокачественных новообразований, с целью создания на ее основе препаратов для повышения эффективности и/или снижения токсического действия цитостатиков.

Опубликованы данные, полученные в результате комплексного изучения химического состава насыщенного антоцианами комплекса из *A. melanocarpa*, полученного на кафедре фармацевтического анализа ФГБОУ ВО “Сибирский государственный медицинский университет” (г. Томск) и его исследования в онкологическом эксперименте в НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга (Томский НИИЦ). В составе комплекса, полученного экстракцией 95% подкисленным спиртом этиловым, определено содержание антоцианов ($5.83 \pm 0.25\%$), катехинов ($0.22 \pm 0.02\%$), дубильных веществ ($4.65 \pm 0.30\%$), фенолокислот ($0.27 \pm 0.01\%$) и других биологически активных веществ [54].

На животных с перевиваемыми карциномой легких Льюис (3LL), раком легкого-67 (РЛ-67) и меланомой В-16 (В-16) изучено влияние антоциансодержащего комплекса *A. melanocarpa* (АСК) на эффективность цитостатического лечения. Так, на мышцах-самках линии С57BL/6 с перевивтой карциномой легких Льюис показана способность АСК плодов аронии черноплодной повышать антиметастатическое действие циклофосфана: при совместном использовании циклофосфана и АСК аронии достоверно повышался противометастатический эффект цитостатика, судя по уменьшению количества (в 2.0 раза) и площади (в 12.6 раза) метастазов в легких ($P < 0.01$), а также достижению максимальных значений индекса ингибирования метастазирования (98%).

У мышей с перевивой меланомой В-16 применение АСК аронии приводило к повышению противометастатического действия цитостатика. Так, в случае совместного использования циклофосфана и АСК аронии достоверно уменьшались количество и площадь метастазов в легочной ткани (в 2.1 раза) относительно этих показателей у животных группы монокимиотерапии [30].

Выявлено также повышение противометастатического действия циклофосфана под действием АСК (судя по уменьшению количества и площади метастазов в легких) у животных с раком легкого-67 [31].

Известно, что у онкологических больных уже активированы процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), еще более возрастающие в процессе цитостатического лечения. Побочные эффекты химиотерапии напрямую связаны с процессами свободнорадикального окисления, наработкой активных форм кислорода (АФК) и реакциями свободнорадикального окисления (СРО), приводящими к оксидативной модификации нуклеиновых кислот, белков и липидов. Так, метаболиты циклофосфана индуцируют ПОЛ, продукты которого нарушают все клеточные процессы, протекающие с потреблением энергии [55]. Нарушение баланса между свободными радикалами и антиоксидантной системой усиливает интоксикацию и приводит к повреждению здоровых органов и тканей, что оказывается лимитирующим фактором при решении вопроса о продолжении лечения [56]. Природные антиоксиданты способны связывать свободные радикалы, отдавая им электроны, препятствуя избыточной их концентрации на мембранах и, таким образом, прекращать процессы разрушения в клетках организма. Антиоксидантные свойства присущи флавоноидам, антоцианам: благодаря фенольной структуре и наличию гидроксильных групп в углеродных кольцах они напрямую связывают активные кислородные радикалы, вступая во взаимодействие с ними и приводя к стабилизации молекул [57–61],

тем самым защищая ДНК здоровых клеток от повреждающего воздействия интермедиантов и продуктов перекисного окисления липидов [62]. Также известно, что эти соединения переходят в хиноидную форму, которая сама по себе является субстратом для детоксицирующих ферментов II фазы метаболизма. Это приводит к индукции общего повышения защиты организма от токсических ксенобиотиков [63].

Сведения литературы указывают на способность экстракта аронии черноплодной снижать побочные эффекты доксорубина посредством уменьшения проявления оксидативного стресса, вызванного цитостатиком [64]. Аналогичные результаты были получены при исследовании влияния коммерческого экстракта из аронии на окислительный стресс у пациенток с метастазирующим раком молочной железы (РМЖ). Показано, что назначение растительного экстракта приводит к повышению активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) в плазме крови у пациентов с РМЖ как до, так и после операционного вмешательства, а также и на фоне использования цитостатиков [65]. Авторы предполагают, что механизм ингибиции окислительного стресса с помощью экстракта заключается в снижении уровня в плазме крови гомоцистеина, который играет одну из ключевых ролей в процессе перекисного окисления липидов [65, 66]. В работе D. Rugina [66] также показано, что культивирование β -клеток поджелудочной железы совместно с экстрактом аронии черноплодной приводит к увеличению уровня таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы по сравнению с клетками, подвергшимися воздействию только прооксидантов [67].

Анемия встречается у половины онкологических больных, особенно при распространенном процессе, а у пациентов, получающих химиотерапию, ее частота достигает 90% [68]. Вследствие анемии в организме развивается гемическая гипоксия органов и тканей, а снижение содержания кислорода менее 1% стимулирует выработку факторов транскрипции, таких как HIF-1 α , NF- κ B и AP-1 [69]. Индуцируемые ими изменения активности генома приводят к адаптации клеток к этому состоянию, стимулируют ангиогенез, блокируют апоптоз, способствуя усилению опухолевого роста, инвазии и метастазированию. Низкие концентрации кислорода также оказывают мутагенное действие, усиливают нестабильность генома и, соответственно, вариабельность опухолевых клеток, что является основой для дальнейшей клональной селекции наиболее устойчивых линий. Низкое содержание кислорода в клетке является фактором химиорезистентности опухо-

ли. Гипоксическое состояние способствует агрессивному развитию опухолей и является универсальным фактором неблагоприятного прогноза [70, 71]. В связи с этим, лечение анемии может приводить к повышению оксигенации опухоли и, таким образом, усиливать эффективность противопухолевой терапии [72].

В наших экспериментах на животных с опухолью обнаружено, что назначение АСК из аронии совместно с доксорубином приводит к стимуляции процессов восстановления костномозгового кроветворения, в особенности эритроидного роста. Так, отмечено повышение общей клеточности костного мозга, преимущественно за счет увеличения содержания эритрономобластов. Содержание клеток этой популяции в костном мозге мышей, которым вводили растительный комплекс на фоне химиотерапии, на протяжении всего срока эксперимента оказалось выше такового у животных, получавших только монохимиотерапию.

Состояние костномозгового кроветворения во многом зависит от функциональной активности пула кроветворных клеток-предшественников. Проведенные исследования позволили установить, что при введении АСК из аронии на фоне доксорубина наблюдалось достоверное увеличение (в 2.0 раза) выхода КОЕ-Э на 10-е сут после инъекции цитостатика, что превышает таковой показатель у животных, получавших референт препарат рекормон совместно с цитостатиком [73].

Антоциансодержащие растения также оказывают положительное влияние на иммунологический статус организма. Так, в работе T. Iwashima et al. [2019] показано, что экстракт плодов аронии подавляет усиленную экспрессию мРНК для IL-1 β и IL-6. Более того, под воздействием растительного экстракта наблюдалась ингибиция работы сигнальной молекулы IL-6 – IL6ST (gp130) как на уровне мРНК, так и на уровне белка. Кроме того, было отмечено подавление увеличения экспрессии мРНК *CXCL8* (IL-8) и *CCL2* (MCP-1), что свидетельствует об иммуномодулирующем действии растительного экстракта [39].

Таким образом, приведенные выше данные убедительно доказывают перспективность создания на основе *A. melanocarpa* лекарственных средств для дополнительной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями. Расширение арсенала средств для индивидуализации схем лечения и рационального выбора терапевтической тактики позволит улучшить качество и продлить жизнь пациентам с онкологической патологией. Кроме того, богатая сырьевая база и низкая стоимость растительного сырья делают такого рода препараты экономически доступными для большинства нуждающихся больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buda V., Andor M., Antal D., Ardelean F., Pavel I.Z., Dehelean C., Soica C., Folescu R., Andrei F., Danciu C. 2021. Cardioprotective Effects of Cultivated Black Chokeberries (*Aronia* spp.): Traditional Uses, Phytochemistry and Therapeutic Effects. In: Bioactive Compounds in Nutraceutical and Functional Food for Good Human Health. IntechOpen. 23 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92238>
2. Borowska S., Brzóska M.M. 2016. Chokeberries (*Aronia melanocarpa*) and Their Products as a Possible Means for the Prevention and Treatment of Noncommunicable Diseases and Unfavorable Health Effects Due to Exposure to Xenobiotics. — Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 15(6): 982–1017. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12221>
3. Kulling S.E., Rawel H. 2008. Chokeberry (*Aronia melanocarpa*). — A Review on the Characteristic Components and Potential Health Effects. — Planta Medica. 74(13): 1625–1634. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088306>
4. Kokotkiewicz A., Jaremicz Z., Luczkiewicz M. 2010. Aronia Plants: A Review of Traditional Use, Biological Activities, and Perspectives for Modern Medicine. — J. Med. Food. 13(2): 255–269. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0062>
5. Мазнев Н.И. 2006. Лекарственные растения: 15000 наименований лекарственных растений, сборов и рецептов. Описание, свойства, применение, противопоказания. М. 1056 с.
6. Виноградова Ю.К., Куклина А.Г. 2014. Арония Мичурина: от создания до натурализации. М. 137 с.
7. Государственный Реестр лекарственных средств. 2013. Т. 1. М.: Минздрав России, Фонд фармацевтической информации.
8. Государственная Фармакопея российской федерации. 2007. Ч. 1. 12-е изд. М.: Науч. Центр экспертизы средств мед. применения. 704 с.
9. Jurendic T., Scetar M. 2021. *Aronia melanocarpa* Products and By-Products for Health and Nutrition: A Review. — Antioxidants (Basel). 10(7): 1052. <https://doi.org/10.3390/antiox10071052>
10. Tolić M.-T., Krbavčić I.P., Vujević P., Milinović B., Jurčević I.L., Vahčić N. 2017. Effects of Weather Conditions on Phenolic Content and Antioxidant Capacity in Juice of Chokeberries (*Aronia melanocarpa* L.). — Pol. J. Food Nutr. Sci. 67(1): 67–74. <https://doi.org/10.1515/pjfn-2016-0009>
11. Denev P., Kratchanova M., Petrova I., Klisurova D., Georgiev Y., Ognyanov M., Yanakieva I. 2018. Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) Fruits and Functional Drinks Differ Significantly in Their Chemical Composition and Antioxidant Activity. — J. Chem. Article ID 9574587. <https://doi.org/10.1155/2018/9574587>
12. Sidor A., Gramza-Michałowska A. 2019. Black Chokeberry *Aronia melanocarpa* L. — A Qualitative Composition, Phenolic Profile and Antioxidant Potential. — Molecules. 24(20): 3710. <https://doi.org/10.3390/molecules24203710>
13. Sojka M., Kołodziejczyk K., Milala J. 2013. Polyphenolic and basic chemical composition of black chokeberry industrial by-products. — Ind. Crop. Prod. 51: 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.08.051>
14. Pieszka M., Gogol P., Pietras M., Pieszka M. 2015. Valuable Components of Dried Pomaces of Chokeberry, Black Currant, Strawberry, Apple and Carrot as a Source of Natural Antioxidants and Nutraceuticals in the Animal Diet. — Ann. Anim. Sci. 15(2): 475–491. <https://doi.org/10.2478/aoas-2014-0072>
15. Yamane T., Kozuka M., Wada-Yoneta M., Sakamoto T., Nakagaki T., Nakano T., Ohkubo I. 2017. Aronia juice suppresses the elevation of postprandial blood glucose levels in adult healthy Japanese. — Clin. Nutr. Exp. 12: 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2017.01.002>
16. Pavlović A.N., Brcanović J.M., Veljković J.N., Mitić S.S., Tošić S.B., Kalicanin B.M., Kostić D.A., Đorđević M.S., Velimirović D.S. 2015. Characterization of commercially available products of aronia according to their metal content. — Fruits. 70(6): 385–393. <https://doi.org/10.1051/fruits/2015038>
17. Romani A., Vignolini P., Ieri F., Heimler D. 2016. Polyphenols and Volatile Compounds in Commercial Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) Products. — Nat. Prod. Commun. 11(1): 99–102. <https://doi.org/10.1177/1934578X1601100129>
18. Jakobek L., Šeruga M., Medvidović-Kosanović M., Novak I. 2007. Antioxidant activity and polyphenols of Aronia in comparison to other berry species. — Agric. Conspec. Sci. 72(4): 301–306.
19. Oszmiański J., Wojdyło A. 2005. *Aronia melanocarpa* phenolics and their antioxidant activity. — Eur. Food Res. Technol. 221(6): 809–813. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0002-5>
20. Gralec M., Wawer I., Zawada K. 2019. *Aronia melanocarpa* berries: Phenolics composition and antioxidant properties changes during fruit development and ripening. — Emir. J. Food Agric. 31(3): 214–221. <https://doi.org/10.9755/ejfa.2019.v31.i3.1921>

21. Ćujić N., Kardum N., Šavikin K., Zdunić G., Janković T., Menković N. 2018. Potential of Chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) as a Therapeutic Food. – In: Handbook of Food Bioengineering. Therapeutic Foods. Vol. 8. Academic Press. P. 209–237.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811517-6.00007-6>
22. Szopa A., Kokotkiewicz A., Kubica P., Piotr Banaszczak P., Wojtanowska-Krośniak A., Krośniak M., Marzec-Wróblewska U., Badura A., Zagrodzki P., Bucinski A., Luczkiewicz M., Ekiert H. 2017. Comparative analysis of different groups of phenolic compounds in fruit and leaf extracts of *Aronia* sp.: *A. melanocarpa*, *A. arbutifolia*, and *A. × prunifolia* and their antioxidant activities. – Eur. Food Res. Technol. 243(9): 1645–1657.
<https://doi.org/10.1007/s00217-017-2872-8>
23. Ochmian I.D., Grajkowski J., Smolik M. 2012. Comparison of Some Morphological Features, Quality and Chemical Content of Four Cultivars of Chokeberry Fruits (*Aronia melanocarpa*). – Not. Bot. Horti Agrobot. Cluj-Napoca. 40(1): 253–260.
<https://doi.org/10.15835/nbha4017181>
24. Сорокопудов В.Н., Дейнека В.И., Лукина И.П., Дейнека Л.А. 2005. Антоцианы плодов некоторых видов рода *Rubus* L. Из коллекции ботанического сада БелГУ. – Химия растительного сырья. 4: 61–65. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9428606>
25. Malik M., Zhao C., Schoene N., Guisti M.M., Moyer M.P., Magnuson B.A. 2003. Anthocyanin-Rich Extract From *Aronia melanocarpa* L. Induces a Cell Cycle Block in Colon Cancer but Not Normal Colonic Cells. – Nutr. Cancer. 46(2): 186–196.
https://doi.org/10.1207/S15327914NC4602_12
26. Diaconeasa Z., Știrbu I., Xiao J., Leopold N., Ayvaz Z., Danciu C., Ayvaz H., Stănilă A., Nistor M., Socaciu C. 2020. Anthocyanins, Vibrant Color Pigments, and Their Role in Skin Cancer Prevention. – Biomedicines. 8(9): 336.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8090336>
27. Thi N.D., Hwang E.-S. 2018. Anti-cancer and anti-inflammatory activities of aronia (*Aronia melanocarpa*) leaves. – Asian Pac. J. Trop. Biomed. 8(12): 586–592.
<https://doi.org/10.4103/2221-1691.248095>
28. Skupień K., Kostrzewa-Nowak D., Oszmiański J., Tarasiuk J. 2008. *In vitro* antileukaemic activity of extracts from chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott) and mulberry (*Morus alba* L.) leaves against sensitive and multidrug resistant HL60 cells. – Phytother. Res. 22(5): 689–694.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2411>
29. Aiyer H.S., Anni M., Warri A.M., Woode D.R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. 2012. Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: implications for breast cancer prevention. – J. Agric. Food Chem. 60(23): 5693–5708.
<https://doi.org/10.1021/jf204084f>
30. Андреева В.Ю., Шейкин В.В., Калинин Г.И., Разина Т.Г., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Рыбалкина О.Ю., Ульрих А.В. 2020. Разработка средства на основе плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), повышающего эффективность химиотерапии опухолей. – Химия растительного сырья. 4: 219–226.
<https://doi.org/10.14258/jcprtm.2020046339>
31. Рыбалкина О.Ю., Разина Т.Г., Сафонова Е.А., Киселева Е.А., Ульрих А.В., Андреева В.Ю., Исайкина Н.В., Калинин Г.И., Зуева Е.П. 2021. *Aronia melanocarpa* и *Sorbus aucuparia* (Rosaceae) как перспективные источники получения антоцианосодержащих комплексов для дополнительной терапии перевиваемых опухолей. – Растит. ресурсы. 2: 186–192.
<https://doi.org/10.31857/S0033994621020072>
32. Shih P.H., Yeh C.T., Yen G.C. 2005. Effects of antocyanins on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human gastric adenocarcinoma cells. – Food Chem. Toxicol. 43(10): 1557–1566.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.05.001>
33. Lazzè M.C., Savio M., Pizzala R., Cazzalini O., Perucca P., Scovassi A.I., Stivala L.A., Bianchi L. 2004. Anthocyanins induce cell cycle perturbations and apoptosis in different human cell lines. – Carcinogenesis. 25(8): 1427–1433.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgh138>
34. Gill N.K., Rios D., Osorio-Camacena E., Mojica B.E., Kaur B., Soderstrom M.A., Gonzalez M., Plaatst B., Poblete C., Kaur N., Singh H., Forester S.C. 2020. Anticancer Effects of Extracts from Three Different Chokeberry Species. – Nutrition and Cancer. 73(7): 1168–1174.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1789679>
35. Dharmawansa K.V.S., Hoskin D.W., Rupasinghe H.P.V. 2020. Chemopreventive Effect of Dietary Anthocyanins against Gastrointestinal Cancers: A Review of Recent Advances and Perspectives. – Int. J. Mol. Sci. 21(18): 6555.
<https://doi.org/10.3390/ijms21186555>
36. Sharif T., Alhosin M., Auger C., Minker C., Kim J.H., Etienne-Selloum N., Bories P., Gronemeyer H., Lobstein A., Bronner C., Fuhrmann G., Schini-Kerth V.B. 2012. *Aronia Melanocarpa* Juice Induces a Redox-Sensitive p73-Related Caspase 3-Dependent Apoptosis in Human Leukemia Cells. – PLoS One. 7(3): e32526.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032526>

37. Webb M.R., Min K., Ebeler S.E. 2008. Anthocyanin interactions with DNA: Interactions, topoisomerase I inhibition and oxidative reactions. — J. Food Biochem. 32(5): 576–596.
<https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2008.00181.x>
38. Esselen M., Fritz J., Hutter M., Teller N., Baechler S., Boettler U., Marczyllo T.H., Gescher A.J., Marko D. 2011. Anthocyanin-rich extracts suppress the DNA-damaging effects of topoisomerase poisons in human colon cancer cells. — Mol. Nutr. Food Res. 55: 143–153.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201000315>
39. Iwashima T., Kudome Y., Kishimoto Y., Saita E., Tanaka M., Taguchi C., Hirakawa S., Mitani N., Kondo K., Iida K. 2019. Aronia berry extract inhibits TNF- α -induced vascular endothelial inflammation through the regulation of STAT3. — Food Nutr. Res. 63: 3361.
<https://doi.org/10.29219/fnr.v63.3361>
40. Багхи Д., Сен К.К., Багхи М., Аталай М. 2004. Антиангиогенные, антиоксидантные и антиканцерогенные свойства нового, богатого антоцианином препарата из экстракта ягод. — Биохимия. 69(1): 95–102.
<https://biochemistrymoscow.com/f/2004/2004-01-0095-avtjgsek.pdf>
41. Wang L.-S., Stoner G. 2008. Antocyanins and their role in cancer prevention. — Cancer Lett. 269(2): 281–290.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.020>
42. Brandstetter H., Grams F., Glitz D., Lang A., Robert Huber R., Wolfram Bode W., Hans-Willi Krell H.-W., Engh R.A. 2001. The 1.8-Å crystal structure of a matrix metalloproteinase 8-barbiturate inhibitor complex reveals a previously unobserved mechanism for collagenase structure recognition. — J. Biol. Chem. 276(20): 17405–17412.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M007475200>
43. Pelton K., Coticchia C.M., Curatolo A.S., Schaffner C.P., Zurakowski D., Solomon K.R., Moses M.A. 2014. Hypercholesterolemia induces angiogenesis and accelerates growth of breast tumors *in vivo*. — Am. J. Pathol. 184(7): 2099–2110.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.006>
44. Broncel M., Kozjiróg-Kołacińska M., Andryskowski G., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Owczarczyk A., Chojnowska-Jezierska J. 2007. Effect of anthocyanins from *Aronia melanocarpa* on blood pressure, concentration of endothelin-1 and lipids in patients with metabolic syndrome. — Pol. Merkur. Lekarski. 23(134): 116–9. PMID: . (In Polish)18044341
45. Sikora J., Broncel M., Mikiciuk-Olasik E. 2014. *Aronia melanocarpa* Elliot reduces the activity of angiotensin I-converting enzyme — *in vitro* and *ex vivo* studies. — Oxid. Med. Cell Longev. 2014. Article ID 739721.
<https://doi.org/10.1155/2014/739721>
46. Broncel M., Kozjiróg M., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Sikora J., Chojnowska-Jezierska J. 2010. *Aronia melanocarpa* extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patients with metabolic syndrome. — Med. Sci. Monit. 16(1): CR28-34. PMID: .20037491
47. Kim B., Ku C.S., Pham T.X., Park Y., Martin D.A., Xie L., Taheri R., Lee J., Bolling B.W. 2013. *Aronia melanocarpa* (chokeberry) polyphenol-rich extract improves antioxidant function and reduces total plasma cholesterol in apolipoprotein E knockout mice. — Nutr. Res. 33(5): 406–413.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.03.001>
48. Valcheva-Kuzmanova S., Kuzmanov K., Tanchev S., Belcheva A. 2007. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. — Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 29: 101–105.
<https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.2.1075349>
49. Qin B., Anderson R.A. 2012. An extract of chokeberry attenuates weight gain and modulates insulin, adipogenic and inflammatory signalling pathways in epididymal adipose tissue of rats fed a fructose-rich diet. — Br. J. Nutr. 108(4): 581–587.
<https://doi.org/10.1017/S000711451100599X>
50. Danckwardt S., Hentze M.W., Kulozik A.E. 2013. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. — J. Mol. Med. (Berl). 91(11): 1257–1271.
<https://doi.org/10.1007/s00109-013-1074-5>
51. Bijak M., Bobrowski M., Borowiecka M., Podstędek A., Golański J., Nowak P. 2011. Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from black chokeberry and grape seeds. — Fitoterapia. 82(6): 811–817.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.04.017>
52. Malinowska J., Babicz K., Olas B., Stochmal A., Oleszek W. 2012. *Aronia melanocarpa* extract suppresses biotoxicity of homocysteine and its metabolite on hemostatic activity of fibrinogen and plasma. — Nutrition. 28(7–8): 793–798.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.10.012>
53. Sikora J., Broncel M., Markowicz M., Chałubiński M., Wojdan K., Mikiciuk-Olasik E. 2012. Short-term supplementation with *Aronia melanocarpa* extract improves platelet aggregation, clotting, and fibrinolysis in patients with metabolic syndrome. — Eur. J. Nutr. 51(5): 549–556.
<https://doi.org/10.1007/s00394-011-0238-8>
54. Андреева В.Ю., Калинин Г.И., Коломиец Н.Э., Исайкина Н.В. 2013. Методика определения антоцианов в плодах аронии черноплодной. — Фармация. 3: 19–21.
<https://elibrary.ru/item.asp?id=19124904>
55. Минаева Л.В. 2007. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 20 с.

56. Павлов В.Н., Рахматуллина И.Р., Фархутдинов Р.Р., Пушкарев В.А., Данилко К.В., Галимова Э.Ф., Баймурзина Ю.Л., Петрова И.В., Мочалов К.С. 2017. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы. — Креативная хирургия и онкология. 7(2): 54–61. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61>
57. Wang S.Y., Jiao H. 2000. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. — J. Agric. Food Chem. 48(11): 5677–5684. <https://doi.org/10.1021/jf000766i>
58. Логвинова Е.Е., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. 2015. Исследование содержания биологически активных веществ — антиоксидантов в лекарственных формах плодов рябины. — В сб.: М-лы конф. “Современные требования к лекарственному растительному сырью и лекарственным растительным препаратам”. — Москва, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. С. 30–31.
59. Oszmiański J., Wojdyło A. 2005. *Aronia melanocarpa* phenolics and their antioxidant activity. — Eur. Food Res. Technol. 221(6): 809–813. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0002-5>
60. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. — J. Nutr. Biochem. 13(10): 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
61. Kedzierska M., Olas B., Wachowicz B., Stochmal A., Oleszek W., Jeziorski A., Piekarski J., Glowacki R. 2009. An extract from berries of *Aronia melanocarpa* modulates the generation of superoxide anion radicals in blood platelets from breast cancer patients. — Planta Med. 75(13): 1405–9. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185718>
62. Логвинова Е.Е., Брежнева Т.А., Сливкин А.И., Трубенева И.С., Тарабрина В.Н. 2015. Сравнительный анализ мембранстабилизирующего действия препаратов плодов рябины черноплодной. — Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. 4: 126–129. <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2015/04/2015-04-23.pdf>
63. Зверев Я.Ф. 2019. Противоопухолевая активность флавоноидов. — Бюллетень сибирской медицины. 18(2): 181–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194>
64. Pavlova V., Sainova I., Alexieva B., Valkova I., Markova Tz., Nikolova E. 2014. Antioxidant effect of *Aronia melanocarpa* extract after doxorubicin treatment. — Bulgarian J. Agricultural Science. 20 (Supplement 1): 188–192. <https://www.agrojournal.org/20/01s-39.pdf>
65. Kędzierska M., Glowacki R., Czernek U., Szydłowska-Pazera K., Potemski P., Piekarski J., Jeziorski A., Olas B. 2013. Changes in plasma thiol levels induced by different phases of treatment in breast cancer; the role of commercial extract from black chokeberry. — Mol. Cell. Biochem. 372: 47–55. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1444-2>
66. Skoczyńska A., Jędrychowska I., Poręba R., Affelska-Jercha A., Turczyn B., Wojakowska A., Andrzejak R. 2007. Influence of chokeberry juice on arterial blood pressure and lipid parameters in men with mild hypercholesterolemia. — Pharmacol. Rep. 59(Suppl. 1): 177–180. http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/s1_177.pdf
67. Rugina D., Diaconeasa Z., Coman C., Bunea A., Socaciu C., Pinteau A. 2015. Chokeberry Anthocyanin Extract as Pancreatic β -Cell Protectors in Two Models of Induced Oxidative Stress. — Oxidative medicine and cellular longevity. Article ID 429075 <https://doi.org/10.1155/2015/429075>
68. Spivak J.L., Gascón P., Ludwig H. 2009. Anemia management in oncology and hematology. — The Oncologist. 14(S1): 43–56. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S1-43>
69. Vaupel P. 2008. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. — The Oncologist 13(S3): 21–26. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S3-21>
70. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. 2001. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. — Cancer. 91(12): 2214–2221. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010615\)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P)
71. Bottaro D.P., Liotta, L.A. 2003. Cancer: out of air is not out of action. — Nature. 423(6940): 593–595. <https://doi.org/10.1038/423593a>
72. Новик А.В. 2009. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. — Практическая онкология. 10(3): 131–140. <https://practical-oncology.ru/articles/228.pdf>
73. Кирилленко К.М., Рыбалкина О.Ю. 2018. Влияние экстракта плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) на эритроидный росток кроветворения в условиях цитостатического воздействия. — В сб.: Перспективы развития фундаментальных наук: сб. науч. тр. XV Междунар. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых, Томск: Издательский Дом Томского гос. ун-та, Биология и фундаментальная медицина. 4: 78–80. https://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2018_vol_4.pdf

Prospects for the Use of *Aronia melanocarpa* (Rosaceae) in Cancer Therapy

O. Yu. Rybalkina^{a,*}, T. G. Razina^a, E. P. Zueva^a, V. Yu. Andreeva^b, G. N. Zyuz'kov^a,
G. I. Kalinkina^b, V. V. Zhdanov^a

^a Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

*e-mail: olgatomsk87@gmail.com

Abstract—The review presents the latest literature data and own data on some pharmacological properties of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. Particular attention is paid to the studies in experimental and clinical oncology.

Keywords: pharmacological activity, *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, anthocyanins, flavonoids

REFERENCES

1. Buda V., Andor M., Antal D., Ardelean F., Pavel I.Z., Dehelean C., Soica C., Folescu R., Andrei F., Danciu C. 2021. Cardioprotective Effects of Cultivated Black Chokeberries (*Aronia* spp.): Traditional Uses, Phytochemistry and Therapeutic Effects. In: Bioactive Compounds in Nutraceutical and Functional Food for Good Human Health. IntechOpen. 23 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92238>
2. Borowska S., Brzóska M.M. 2016. Chokeberries (*Aronia melanocarpa*) and Their Products as a Possible Means for the Prevention and Treatment of Noncommunicable Diseases and Unfavorable Health Effects Due to Exposure to Xenobiotics. — Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 15(6): 982–1017. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12221>
3. Kulling S.E., Rawel H. 2008. Chokeberry (*Aronia melanocarpa*). — A Review on the Characteristic Components and Potential Health Effects. — Planta Medica. 74(13): 1625–1634. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088306>
4. Kokotkiewicz A., Jaremicz Z., Luczkiewicz M. 2010. Aronia Plants: A Review of Traditional Use, Biological Activities, and Perspectives for Modern Medicine. — J. Med. Food. 13(2): 255–269. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0062>
5. Maznev N.I. 2006. Medicinal plants: 15000 names of medicinal plants, officinal mixtures and recipes. Description, properties, application, contraindications. Moscow. 1056 p. (In Russian)
6. Vinogradova Yu.K., Kuklina A.G. 2014. *Aronia mitschurinii* from creation to naturalization. M. 137 p. (In Russian)
7. State Register of Medicinal Products. 2013. T. 1. Moscow. (In Russian).
8. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 2007. Part 1. 12th ed. Moscow. 704 p. (In Russian).
9. Jurendic T., Scetar M. 2021. *Aronia melanocarpa* Products and By-Products for Health and Nutrition: A Review. — Antioxidants (Basel). 10(7): 1052. <https://doi.org/10.3390/antiox10071052>
10. Tolić M.-T., Krbavčić I.P., Vujević P., Milinović B., Jurčević I.L., Vahčić N. 2017. Effects of Weather Conditions on Phenolic Content and Antioxidant Capacity in Juice of Chokeberries (*Aronia melanocarpa* L.). — Pol. J. Food Nutr. Sci. 67(1): 67–74. <https://doi.org/10.1515/pjfn-2016-0009>
11. Denev P., Kratchanova M., Petrova I., Klisurova D., Georgiev Y., Ognyanov M., Yanakieva I. 2018. Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) Fruits and Functional Drinks Differ Significantly in Their Chemical Composition and Antioxidant Activity. — J. Chem. 2018. Article ID 9574587. <https://doi.org/10.1155/2018/9574587>
12. Sidor A., Gramza-Michałowska A. 2019. Black Chokeberry *Aronia melanocarpa* L. — A Qualitative Composition, Phenolic Profile and Antioxidant Potential. — Molecules. 24(20): 3710. <https://doi.org/10.3390/molecules24203710>
13. Sojka M., Kołodziejczyk K., Milala J. 2013. Polyphenolic and basic chemical composition of black chokeberry industrial by-products. — Ind. Crop. Prod. 51: 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.08.051>
14. Pieszka M., Gogol P., Pietras M., Pieszka M. 2015. Valuable Components of Dried Pomaces of Chokeberry, Black Currant, Strawberry, Apple and Carrot as a Source of Natural Antioxidants and Nutraceuticals in the Animal Diet. — Ann.

- Anim. Sci. 15(2): 475–491.
<https://doi.org/10.2478/aoas-2014-0072>
15. Yamane T., Kozuka M., Wada-Yoneta M., Sakamoto T., Nakagaki T., Nakano T., Ohkubo I. 2017. Aronia juice suppresses the elevation of postprandial blood glucose levels in adult healthy Japanese. – Clin. Nutr. Exp. 12: 20–26.
<https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2017.01.002>
 16. Pavlović A.N., Brcanović J.M., Veljković J.N., Mitić S.S., Tošić S.B., Kalicanin B.M., Kostić D.A., Đorđević M.S., Velimirović D.S. 2015. Characterization of commercially available products of aronia according to their metal content. – Fruits. 70(6): 385–393.
<https://doi.org/10.1051/fruits/2015038>
 17. Romani A., Vignolini P., Ieri F., Heimler D. 2016. Polyphenols and Volatile Compounds in Commercial Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) Products. – Nat. Prod. Commun. 11(1): 99–102.
<https://doi.org/10.1177/1934578X1601100129>
 18. Jakobek L., Šeruga M., Medvidović-Kosanović M., Novak I. 2007. Antioxidant activity and polyphenols of Aronia in comparison to other berry species. – Agric. Conspec. Sci. 72(4): 301–306.
 19. Oszmiański J., Wojdyło A. 2005. *Aronia melanocarpa* phenolics and their antioxidant activity. – Eur. Food Res. Technol. 221(6): 809–813.
<https://doi.org/10.1007/s00217-005-0002-5>
 20. Gralec M., Wawer I., Zawada K. 2019. *Aronia melanocarpa* berries: Phenolics composition and antioxidant properties changes during fruit development and ripening. – Emir. J. Food Agric. 31(3): 214–221.
<https://doi.org/10.9755/ejfa.2019.v31.i3.1921>
 21. Čujić N., Kardum N., Šavikin K., Zdunić G., Janković T., Menković N. 2018. Potential of Chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) as a Therapeutic Food. In: Handbook of Food Bioengineering. Therapeutic Foods. V. 8. Academic Press. P. 209–237.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811517-6.00007-6>
 22. Szopa A., Kokołkiewicz A., Kubica P., Piotr Banaszczak P., Wojtanowska-Krośniak A., Krośniak M., Marzec-Wróblewska U., Badura A., Zagrodzki P., Bucinski A., Luczkiewicz M., Ekiert H. 2017. Comparative analysis of different groups of phenolic compounds in fruit and leaf extracts of *Aronia* sp.: *A. melanocarpa*, *A. arbutifolia*, and *A. × prunifolia* and their antioxidant activities. – Eur. Food Res. Technol. 243(9): 1645–1657.
<https://doi.org/10.1007/s00217-017-2872-8>
 23. Ochmian I.D., Grajkowski J., Smolik M. 2012. Comparison of Some Morphological Features, Quality and Chemical Content of Four Cultivars of Chokeberry Fruits (*Aronia melanocarpa*). – Not. Bot. Horti Agrobot. Cluj-Napoca. 40(1): 253–260. <https://doi.org/10.15835/nbha4017181>
 24. Sorokopudov V.N., Dejneka V.I., Lukina I.P., Dejneka L.A. 2005. [Anthocyanins from fruits of some *Rubus* L. species from the collection of the BelGU Botanical garden. – Khimija rastitel'nogo syr'ja. 4: 61–65.
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9428606> (In Russian).
 25. Malik M., Zhao C., Schoene N., Guisti M.M., Moyer M.P., Magnuson B.A. 2003. Anthocyanin-Rich Extract From *Aronia melanocarpa* L. Induces a Cell Cycle Block in Colon Cancer but Not Normal Colonic Cells. – Nutr. Cancer. 46(2): 186–196.
https://doi.org/10.1207/S15327914NC4602_12
 26. Diaconeasa Z., Știrbu I., Xiao J., Leopold N., Ayvaz Z., Danciu C., Ayvaz H., Stănilă A., Nistor M., Socaciu C. 2020. Anthocyanins, Vibrant Color Pigments, and Their Role in Skin Cancer Prevention. – Biomedicines. 8(9): 336.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8090336>
 27. Thi N.D., Hwang E.-S. 2018. Anti-cancer and anti-inflammatory activities of aronia (*Aronia melanocarpa*) leaves. – Asian Pac. J. Trop. Biomed. 8(12): 586–592.
<https://doi.org/10.4103/2221-1691.248095>
 28. Skupień K., Kostrzewa-Nowak D., Oszmiański J., Tarasiuk J. 2008. *In vitro* antileukaemic activity of extracts from chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott) and mulberry (*Morus alba* L.) leaves against sensitive and multidrug resistant HL60 cells. – Phytother Res. 22(5): 689–694.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2411>
 29. Aiyer H.S., Anni M. Warri A.M., Woode D.R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. 2012. Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: implications for breast cancer prevention. – J. Agric. Food Chem. 60(23): 5693–5708.
<https://doi.org/10.1021/jf204084f>
 30. Andreyeva V.Yu., Sheykin V.V., Kalinkina G.I., Razina T.G., Zuyeva Ye.P., Rybalkina O.Yu., Ul'rikh A.V. 2020. Development of a drug based on the fruits of chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott) improving the efficiency of tumor chemotherapy. – Khimija rastitel'nogo syr'ja. 4: 219–226.
<https://doi.org/10.14258/jcprm.2020046339> (In Russian)
 31. Rybalkina O.Yu., Razina T.G., Safonova E.A., Kiseleva E.A., Ulrikh A.V., Andreeva V.Yu., Isaykina N.V., Kalinkina G.I., Zueva E.P. 2021. *Aronia melanocarpa* and *Sorbus aucuparia* (Rosaceae) as a Promising Source of Anthocyanin Com-

- plexes as an Add-On to Cyclophosphamide Therapy. — *Rastitelnye resursy*. 2:186–192.
<https://doi.org/10.31857/S0033994621020072>
32. *Shih P.H., Yeh C.T., Yen G.C.* 2005. Effects of anthocyanins on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human gastric adenocarcinoma cells. — *Food Chem. Toxicol.* 43(10): 1557–1566.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.05.001>
33. *Lazzè M.C., Savio M., Pizzala R., Cazzalini O., Perucca P., Scovassi A.I., Stivala L.A., Bianchi L.* 2004. Anthocyanins induce cell cycle perturbations and apoptosis in different human cell lines. — *Carcinogenesis*. 25(8): 1427–1433.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgh138>
34. *Gill N.K., Rios D., Osorio-Camacena E., Mojica B.E., Kaur B., Soderstrom M.A., Gonzalez M., Plaat B., Poblete C., Kaur N., Singh H., Forester S.C.* 2020. Anticancer Effects of Extracts from Three Different Chokeberry Species. — *Nutrition and Cancer*. 73(7): 1168–1174.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1789679>
35. *Dharmawansa K.V.S., Hoskin D.W., Rupasinghe H.P.V.* 2020. Chemopreventive Effect of Dietary Anthocyanins against Gastrointestinal Cancers: A Review of Recent Advances and Perspectives. — *Int. J. Mol. Sci.* 21(18): 6555.
<https://doi.org/10.3390/ijms21186555>
36. *Sharif T., Alhosin M., Auger C., Minker C., Kim J.H., Etienne-Selloum N., Bories P., Gronemeyer H., Lobstein A., Bronner C., Fuhrmann G., Schini-Kerth V.B.* 2012. *Aronia Melanocarpa* Juice Induces a Redox-Sensitive p73-Related Caspase 3-Dependent Apoptosis in Human Leukemia Cells. — *PLoS One*. 7(3): e32526.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032526>
37. *Webb M.R., Min K., Ebeler S.E.* 2008. Anthocyanin interactions with DNA: Interactions, topoisomerase I inhibition and oxidative reactions. — *J. Food Biochem.* 32(5): 576–596.
<https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2008.00181.x>
38. *Esselen M., Fritz J., Hutter M., Teller N., Baechler S., Boettler U., Marczylo T.H., Gescher A.J., Marko D.* 2011. Anthocyanin-rich extracts suppress the DNA-damaging effects of topoisomerase poisons in human colon cancer cells. — *Mol. Nutr. Food Res.* 55: 143–153.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201000315>
39. *Iwashima T., Kudome Y., Kishimoto Y., Saita E., Tanaka M., Taguchi C., Hirakawa S., Mitani N., Kondo K., Iida K.* 2019. *Aronia* berry extract inhibits TNF- α -induced vascular endothelial inflammation through the regulation of STAT3. — *Food Nutr. Res.* 63: 3361.
<https://doi.org/10.29219/fnr.v63.3361>
40. *Bagchi D., Sen S.K., Bagchi M., Atalay M.* 2004. Anti-angiogenic, antioxidant, and anticarcinogenic properties of a novel antocyanidin-rich berry extract formula. — *Biochemistry (Moscow)*. 69(1): 75–80.
<https://doi.org/10.1023/B:BIRY.0000016355.19999.93>
41. *Wang L.-S., Stoner G.* 2008. Anthocyanins and their role in cancer prevention. — *Cancer Lett.* 269(2): 281–290.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.020>
42. *Brandstetter H., Grams F., Glitz D., Lang A., Robert Huber R., Wolfram Bode W., Hans-Willi Krell H.-W., Engh R.A.* 2001. The 1.8-Å crystal structure of a matrix metalloproteinase 8-barbiturate inhibitor complex reveals a previously unobserved mechanism for collagenase structure recognition. — *J. Biol. Chem.* 276(20): 17405–17412.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M007475200>
43. *Pelton K., Coticchia C.M., Curatolo A.S., Schaffner C.P., Zurkowski D., Solomon K.R., Moses M.A.* 2014. Hypercholesterolemia induces angiogenesis and accelerates growth of breast tumors *in vivo*. — *Am. J. Pathol.* 184(7): 2099–2110.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.006>
44. *Broncel M., Koziróg-Kołacińska M., Andryskowski G., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Owczarczyk A., Chojnowska-Jezierska J.* 2007. Effect of anthocyanins from *Aronia melanocarpa* on blood pressure, concentration of endothelin-1 and lipids in patients with metabolic syndrome. — *Pol. Merkur. Lekarski*. 23(134): 116–9. PMID: 18044341. (In Polish)
45. *Sikora J., Broncel M., Mikiciuk-Olasik E.* 2014. *Aronia melanocarpa* Elliot reduces the activity of angiotensin I-converting enzyme — *in vitro* and *ex vivo* studies. — *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014. Article ID 739721.
<https://doi.org/10.1155/2014/739721>
46. *Broncel M., Koziróg M., Duchnowicz P., Koter-Michalak M., Sikora J., Chojnowska-Jezierska J.* 2010. *Aronia melanocarpa* extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patients with metabolic syndrome. — *Med. Sci. Monit.* 16(1): CR28–34. PMID: 20037491.
47. *Kim B., Ku C.S., Pham T.X., Park Y., Martin D.A., Xie L., Taheri R., Lee J., Bolling B.W.* 2013. *Aronia melanocarpa* (chokeberry) polyphenol-rich extract improves antioxidant function and reduces total plasma cholesterol in apolipoprotein E knockout mice. — *Nutr. Res.* 33(5): 406–413.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.03.001>
48. *Valcheva-Kuzmanova S., Kuzmanov K., Tanchev S., Belcheva A.* 2007. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. — *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 29: 101–105.
<https://doi.org/10.1358/mf.2007.29.2.1075349>

49. Qin B., Anderson R.A. 2012. An extract of chokeberry attenuates weight gain and modulates insulin, adipogenic and inflammatory signalling pathways in epididymal adipose tissue of rats fed a fructose-rich diet. — Br. J. Nutr. 108(4): 581–587. <https://doi.org/10.1017/S000711451100599X>
50. Danckwardt S., Hentze M.W., Kulozik A.E. 2013. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. — J. Mol. Med. (Berl). 91(11): 1257–1271. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1074-5>
51. Bijak M., Bobrowski M., Borowiecka M., Podstędek A., Golański J., Nowak P. 2011. Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from black chokeberry and grape seeds. — Fitoterapia. 82(6): 811–817. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.04.017>
52. Malinowska J., Babicz K., Olas B., Stochmal A., Oleszek W. 2012. *Aronia melanocarpa* extract suppresses biotoxicity of homocysteine and its metabolite on hemostatic activity of fibrinogen and plasma. — Nutrition. 28(7–8): 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.10.012>
53. Sikora J., Broncel M., Markowicz M., Chałubiński M., Wojdan K., Mikiciuk-Olasik E. 2012. Short-term supplementation with *Aronia melanocarpa* extract improves platelet aggregation, clotting, and fibrinolysis in patients with metabolic syndrome. — Eur. J. Nutr. 51(5): 549–556. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0238-8>
54. Andreeva V.Yu., Kalinkina G.I., Kolomic N.E., Isaikina N.V. 2013. Procedure for determination of anthocyanins in black chokeberries (*Aronia melanocarpa*). — Pharmacia. 3: 19–21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19124904> (In Russian)
55. Minaeva L.V. 2007. [Experimental evaluation of the effect in glutathione system changes on the manifestation of side cytotoxic effects of repeated administration of cyclophosphamide: Abstr. ... Dis. Cand. (Medicine) Sci.]. Saint-Petersburg. 20 p. (In Russian)
56. Pavlov V.N., Rahmatullina I.R., Farhutdinov R.R., Pushkarev V.A., Danilko K.V., Galimova E.F., Baimurzina Ju.L., Petrova I.V., Mochalov K.S. 2017. Free radical oxidation and carcinogenesis: controversial issues. — Creative surgery and oncology. 7(2): 54–61. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61> (In Russian)
57. Wang S.Y., Jiao H. 2000. Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. — J. Agric. Food Chem. 48(11): 5677–5684. <https://doi.org/10.1021/jf000766i>
58. Logvinova E.E., Brezhneva T.A., Slivkin A.I. 2015. [Study of the content of biologically active substances - antioxidants in the dosage forms of rowan fruits]. — In: [Proceedings of the conference “Modern requirements for medicinal herbal raw materials and medicinal herbal preparations”]. Moscow. P 30–31 (In Russian)
59. Oszmiański J., Wojdyło A. 2005. *Aronia melanocarpa* phenolics and their antioxidant activity. — Eur. Food Res. Technol. 221(6): 809–813. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0002-5>
60. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. — J. Nutr. Biochem. 13(10): 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
61. Kedzierska M., Olas B., Wachowicz B., Stochmal A., Oleszek W., Jeziorski A., Piekarski J., Glowacki R. 2009. An extract from berries of *Aronia melanocarpa* modulates the generation of superoxide anion radicals in blood platelets from breast cancer patients. — Planta Med. 75(13): 1405–9. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185718>
62. Logvinova E.E., Brezhneva T.A., Slivkin A.I., Trubeneva I. S., Tarabrina V. N. 2015. A comparative analysis of the membrane-stabilizing action liquid dosage forms from black chokeberry fruits. — Proceedings of Voronezh State University: ser. chemistry, biology, pharmacy. 4: 126–129. <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2015/04/2015-04-23.pdf> (In Russian)
63. Zverev Ya.F. 2019. Antitumor activity of flavonoids. — Bulletin of Siberian medicine. 18(2): 181–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194> (In Russian)
64. Pavlova V., Sainova I., Alexieva B., Valkova I., Markova Tz., Nikolova E. 2014. Antioxidant effect of *Aronia melanocarpa* extract after doxorubicin treatment. — Bulgarian J. Agricultural Science, 20 (Supplement 1): 188–192. <https://www.agrojournal.org/20/01s-39.pdf>
65. Kędzierska M., Glowacki R., Czernek U., Szydłowska-Pazera K., Potemski P., Piekarski J., Jeziorski A., Olas B. 2013. Changes in plasma thiol levels induced by different phases of treatment in breast cancer; the role of commercial extract from black chokeberry. — Mol. Cell. Biochem. 372: 47–55. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1444-2>
66. Skoczyńska A., Jędrychowska I., Poręba R., Affelska-Jercha A., Turczyn B., Wojakowska A., Andrzejak R. 2007. Influence of chokeberry juice on arterial blood pressure and lipid parameters in men with mild hypercholesterolemia. — Pharmacol. Rep. 59(Suppl. 1): 177–180. http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/s1_177.pdf

67. *Rugina D., Diaconeasa Z., Coman C., Bunea A., Socaciu C., Pinteana A.* 2015. Chokeberry Anthocyanin Extract as Pancreatic β -Cell Protectors in Two Models of Induced Oxidative Stress. – *Oxidative medicine and cellular longevity*. Article ID 429075.
<https://doi.org/10.1155/2015/429075>
68. *Spivak J.L., Gascón P., Ludwig H.* 2009. Anemia management in oncology and hematology. – *The Oncologist*. 14(S1): 43–56.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S1-43>
69. *Vaupel P.* 2008. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. – *The Oncologist* 13(S3): 21–26.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S3-21>
70. *Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G.* 2001. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. – *Cancer*. 91(12): 2214–2221.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010615\)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::AID-CNCR1251>3.0.CO;2-P)
71. *Bottaro D.P., Liotta L.A.* 2003. Cancer: out of air is not out of action. – *Nature*. 423(6940): 593–595.
<https://doi.org/10.1038/423593a>
72. *Novik A.V.* 2009. [Anemia and metabolic disorders in cancer patients]. – *Practical oncology*. 10(3): 131–140.
<https://practical-oncology.ru/articles/228.pdf> (In Russian)
73. *Kirilenko K., Rybalkina O.* 2018. The effect of black chokeberry fruit extract (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) on the hematopoietic erythroid lineage under conditions of the cytostatic effect. – In: *Prospects of fundamental sciences development: Abstr. XV Int. conf. of students and young scientists. V. 4: Biology and Fundamental Medicine. Tomsk.* P. 78–80.
https://conf-prfn.org/Arch/Proceedings_2018_vol_4.pdf (In Russian)