

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

А.П. Левицкий<sup>1,2</sup>, Е.К. Вертикова<sup>2</sup>, И.А. Селиванская<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Одесская национальная академия пищевых технологий, ул. Канатная, 112, Одесса, 65039, Украина

## ХЛОРОГЕНОВАЯ КИСЛОТА: БИОХИМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

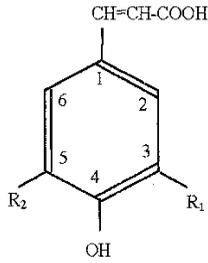
*Хлорогеновая кислота (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub>) (ХГК) – сложный эфир кофейной (3,4-диоксикоричной) кислоты и одного из стереоизомеров хинной кислоты, широко распространена в природе и содержится в наибольшем количестве в кофейных зернах, семенах подсолнечника, листьях черники и белого 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.





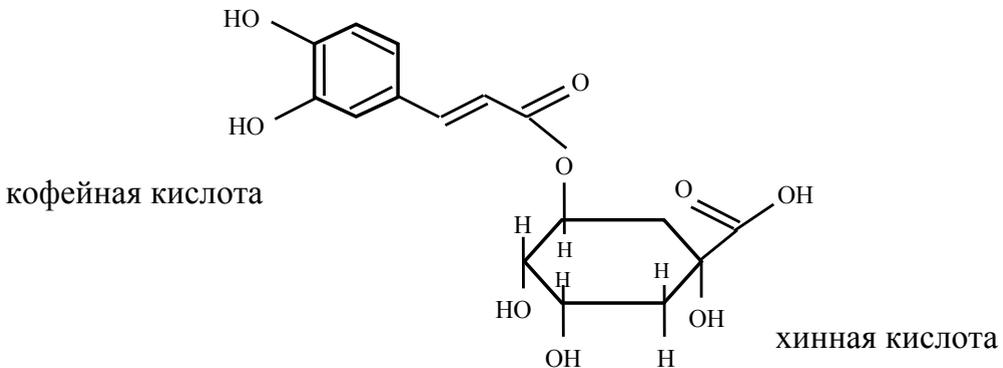
**Рис. 1. Гидроксикоричные кислоты (ГКК)**

*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  $8580 \pm 1717$ ).



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  $\text{CO}_2$  — 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- $\text{C}^{14}$  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  $\text{C}^{14}$ -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 C<sup>14</sup>-фенилаланина в пара-кумарилхинную и хлорогеновую кислоты разбавления метки не происходит. Поскольку добавление немеченой хинной кислоты к срезам клубней, находившимся в растворе C<sup>14</sup>-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].



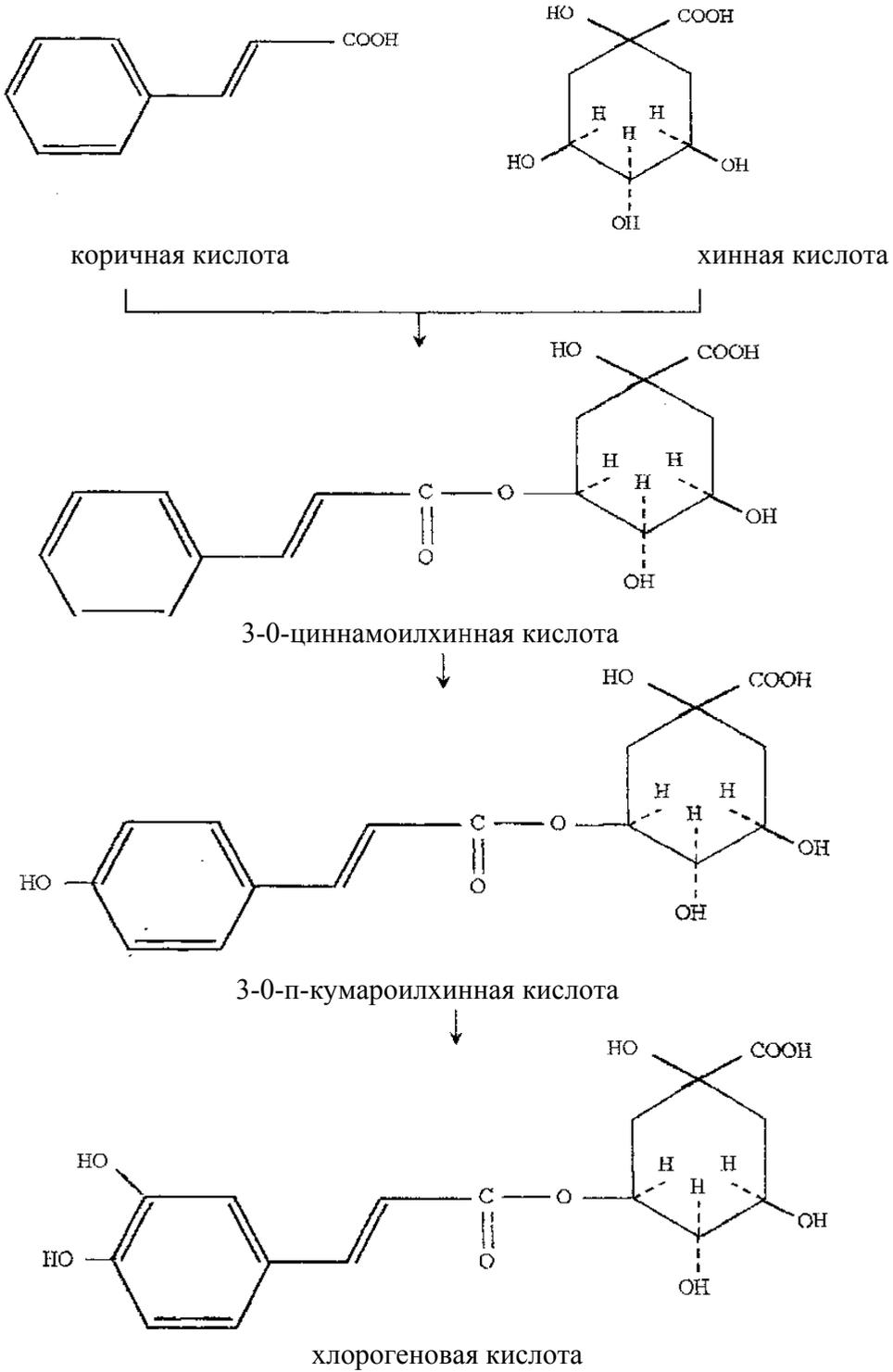


Рис. 3. Биосинтез хлорогеновой кислоты

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
<b>Эритроциты</b>		
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 <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (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
<b>Печень</b>		
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 <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (нмоль/мг белка)	7,77±0,32	5,17±0,35 p<0,01
м-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (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-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — цитозольная H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; м-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — митохондриальная H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



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].

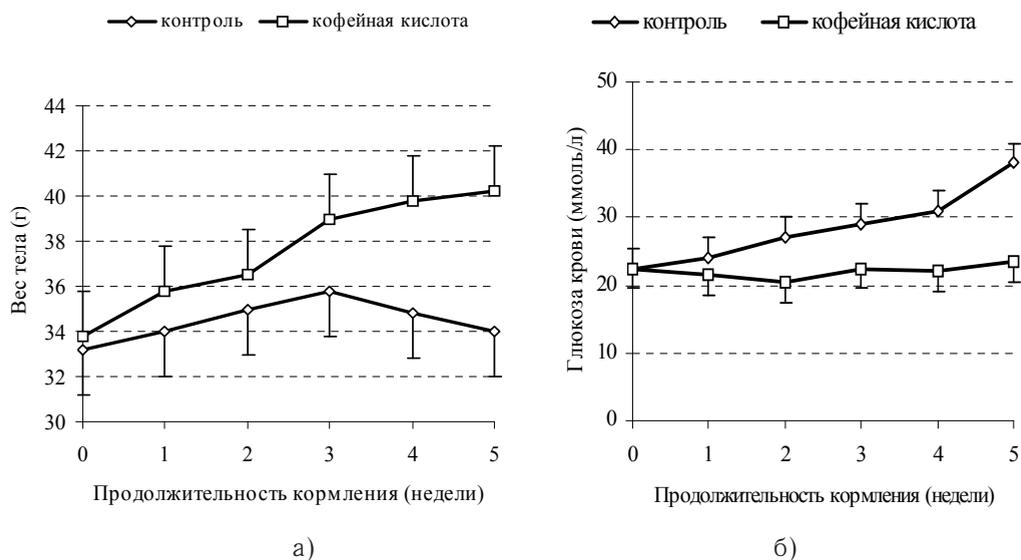


Рис. 4. Изменение веса тела (а) и уровня глюкозы крови (б) у мышей линии C57BL/KsJ-db/db, получавших кофейную кислоту [45]

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. // 9<sup>th</sup> 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.



**А.П. Левицький<sup>1,2</sup>, О.К. Вертикова<sup>2</sup>, І.О. Селіванська<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Інститут стоматології АМН України, вул. Ришельєвська, 11, Одеса, 65026, Україна, тел.: +38 (048) 728 24 61, e-mail: stomat@paco.net

<sup>2</sup>Одеська національна академія харчових технологій, вул. Канатна, 112, Одеса, 65039, Україна

## **ХЛОРОГЕНОВА КИСЛОТА: БІОХІМІЯ І ФІЗІОЛОГІЯ**

### **Реферат**

Хлорогенова кислота ( $C_{16}H_{18}O_9$ ) (ХГК) — це складний ефір кавової (3,4-діоксицинамової) кислоти й одного із стереоізомерів хінної кислоти. Представляє собою білу кристалічну речовину, яка легко розчинна у воді, спирті і практично нерозчинна в неполярних органічних розчинниках. Лужні розчини ХГК на повітрі стають зеленими. ХГК широко розповсюджено у природі і міститься в найбільшій кількості в кавових зернах, насінні соняшника, листях чорниці та білого тополя і корінні цикорію. Біосинтез ХГК відбувається виключно в рослинах із фенілаланіну через стадію утворення шикімової кислоти. ХГК має сильні антиоксидантні, антивірусні, антибактеріальні та антигрибкові властивості, виявляє гіпоглікемічну, гіпохолестеринемічну, протиракову і гепатопротекторну дію.

**К л ю ч о в і с л о в а :** хлорогенова кислота, кавова кислота, біосинтез, біологічні властивості, отримання, знаходження в природі.

**A.P. Levitsky<sup>1,2</sup>, O.K. Vertikova<sup>2</sup>, I.O. Selivansky<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Dentistry of the AMS of Ukraine, 11, Rishchevka str., Odesa, 65026, Ukraine, tel.: +38 (048) 728 24 61, e-mail: stomat@paco.net

<sup>2</sup>Odesa National Academy of Food Technology, 112, Kanatna str., Odesa, 65039, Ukraine

## **CHLOROGENIC ACID: BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY**

### **Summary**

Chlorogenic acid ( $C_{16}H_{18}O_9$ ) (CGA) is the ester of caffeic (3,4-dioxybenzoic) acid and one of the stereoisomers of quinic acid. It is the white crystal substance, easy soluble in water, spirit and almost insoluble in nonpolar organic solvents. The alkaline solutions of CGA turn into green colour at the air. CGA is widely spread in Nature and most of all it is contained in coffee beans, seeds of sunflower, leaves of bilberry and white poplar, chicory root. Biosynthesis of CGA occurs only in the plants from phenylalanine through the stage of formation of shikimic acid. CGA possesses strong antioxidant, antiviral, antibacterial and antimycotic characteristics, being of hypoglycemic, hypopolysterynemic, anticancer and hepatoprotective effect.

**Key words :** chlorogenic acid, caffeic acid, biosynthesis, biological characteristics, obtaining, natural occurrence.

