

آنتوسیانیدین‌های میوه زرشک سیاه (*Berberis vulgaris* L.) و اثرات آنتی‌اکسیدانی آن

رامین سلامت دوست نوبر

گروه علوم دامی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران

چکیده

میوه زرشک سیاه (*Berberis vulgaris* L.) قرن‌هاست که در طب سنتی مناطق مختلف جهان کاربرد دارد و به عنوان منبعی غنی از ترکیبات زیست‌فعال، به ویژه آنتوسیانین‌ها شناخته می‌شود. آنتوسیانین‌ها رنگدانه‌های محلول در آبی هستند که در محیط فیزیولوژیک بدن به شکل آگلیکون‌های خود، یعنی آنتوسیانیدین‌ها هیدرولیز می‌شوند. مهم‌ترین آنتوسیانیدین‌های شناسایی شده در زرشک سیاه شامل سیانیدین، دلفینیدین، پتونییدین، مالویدین و پئونیدین هستند که سهم هر یک در پروفایل آنتی‌اکسیدانی کلی میوه متفاوت است. فعالیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات پیچیده و چندمکانیسمی است و شامل خنثی‌سازی مستقیم رادیکال‌های آزاد، شلاته کردن یون‌های فلزی واسطه، فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ آنتی‌اکسیدانی درون‌زا مانند مسیر Nrf2 و مهار آنزیم‌های پراکسیداتیو می‌شود. این مرور نظام‌مند با هدف جمع‌بندی شواهد علمی نوین نشان می‌دهد که مصرف زرشک سیاه و فرآورده‌های آن به دلیل محتوای بالای آنتوسیانیدین‌ها می‌تواند راهبردی مؤثر در کاهش استرس اکسیداتیو و پیشگیری از بیماری‌های وابسته به آن مانند اختلالات قلبی عروقی، عصبی، متابولیک و حتی سرطان باشد. با این حال، انجام مطالعات بالینی بیشتر برای تعیین دوز و رژیم مصرف استاندارد ضروری به نظر می‌رسد.

کلمات کلیدی: زرشک سیاه، آنتوسیانیدین، آنتوسیانین، آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو، رادیکال آزاد، *Berberis vulgaris*، مسیر Nrf2.

مقدمه

استرس اکسیداتیو به وضعیتی اطلاق می‌شود که در آن تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن به هم می‌خورد (Sies et al., 2017). این گونه‌ها در سطوح فیزیولوژیک، نقش مهمی در سیگنالینگ سلولی ایفا می‌کنند، اما تولید بیش از حد آن‌ها می‌تواند به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA آسیب رسانده و در نهایت به آپوپتوز یا نکروز سلولی منجر شود (He et al., 2017). این آسیب‌های تجمع‌یافته در طول زمان، سهم به‌سزایی در پاتوژنز بیماری‌های مزمنی همچون آترواسکلروز، دیابت نوع 2، سرطان، آرتریت روماتوئید و بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون دارند (Pizzino et al., 2017). در دهه‌های اخیر، تمرکز تحقیقات از آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی به سمت آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی موجود در رژیم غذایی معطوف شده است؛ چرا که این ترکیبات عوارض جانبی کم‌تری دارند و اغلب در کنار سایر مواد مؤثر در یک ماتریکس غذایی کامل عمل می‌کنند (Geng & Sun, 2021). در این میان، پلی‌فنول‌ها به عنوان بزرگ‌ترین گروه از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی شناخته می‌شوند. زرشک سیاه یکی از غنی‌ترین منابع پلی‌فنولی، به‌ویژه از دسته آنتوسیانین‌ها، محسوب می‌شود (Khojasteh et al., 2020). اگرچه خواص عمومی زرشک تا حدی مطالعه شده، اما بررسی تخصصی نقش آنتوسیانیدین‌های خاص موجود در آن و مکانیسم‌های مولکولی اثرات آنتی‌اکسیدانی آن‌ها، نیازمند مرور دقیق‌تری است.

آنتوسیانیدین‌های موجود در زرشک سیاه: ساختار، تنوع و فراهمی زیستی

آنتوسیانیدین‌ها هسته اصلی ساختاری آنتوسیانین‌ها هستند. ساختار پایه آن‌ها شامل یک سیستم کربنی حلقه‌ای متشکل از کرومان حلقه (C) است که به یک حلقه بنزن حلقه (A) جوش خورده و یک گروه فنیل حلقه (B) در موقعیت 2 آن متصل است (Wallace & Giusti, 2015). این ساختار یک سیستم مزدوج گسترده ایجاد می‌کند که مسئول جذب نور و ایجاد رنگ در این ترکیبات است. تفاوت‌های ساختاری بین آنتوسیانیدین‌های مختلف عمدتاً ناشی از تعداد و موقعیت گروه‌های هیدروکسیل (OH) و متوکسیل (OCH₃) بر روی حلقه B است (Trouillas et al., 2016).

پروفایل آنتوسیانیدینی زرشک سیاه

تجزیه و تحلیل‌های فیتوشیمیایی پیشرفته، به ویژه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) و کروماتوگرافی متصل به طیف‌سنج جرمی (LCMS)، وجود چندین آنتوسیانیدین مهم را در میوه زرشک سیاه تأیید کرده‌اند (Khojasteh et al., 2020).

سیانیدین (Cyanidin) این آنتوسیانیدین، ترکیب غالب در زرشک سیاه است که عمدتاً به صورت گلیکوزید (مانند سیانیدین ۳-گلوکوزید) یافت می‌شود. حلقه B آن دارای دو گروه هیدروکسیل است که آن را به یک دهنده الکترون بسیار کارآمد تبدیل می‌کند (Akbulut et al., ۲۰۰۸).

دلفینیدین (Delphinidin) این ترکیب دارای سه گروه هیدروکسیل بر روی حلقه B است که پتانسیل آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری نسبت به سیانیدین به آن می‌بخشد (Fukumoto & Mazza, ۲۰۰۰).
پتونیدین (Petunidin)، مالویدین (Malvidin) و پئونیدین (Peonidin) این آنتوسیانیدین‌ها به میزان کمتری در زرشک یافت می‌شوند. حضور گروه‌های متوکسیل در ساختار آن‌ها می‌تواند بر حلالیت و برهمکنش‌های آن‌ها با غشاهای سلولی تأثیر بگذارد (Mozaffarian et al., ۲۰۱۷).

فراهمی زیستی و متابولیسم

فراهمی زیستی آنتوسیانیدین‌ها یک چالش و در عین حال حوزه‌ای فعال از تحقیقات است. آنتوسیانین‌ها پس از مصرف، در معده و روده کوچک تا حدی هیدرولیز می‌شوند. باکتری‌های روده بزرگ نیز نقش مهمی در متابولیسم آن‌ها ایفا کرده و متابولیت‌های ساده‌تری مانند اسیدهای فنلی تولید می‌کنند که خود ممکن است فعالیت بیولوژیکی داشته باشند (Kay et al., ۲۰۱۷). مطالعات نشان داده‌اند که اگرچه فراهمی زیستی آنتوسیانین‌ها پایین است، اما همین مقادیر کم و متابولیت‌های حاصل از آن‌ها قادر به ایجاد اثرات بیولوژیکی قابل توجهی هستند (Prior & Wu, ۲۰۱۳).

مکانیسم‌های فعالیت آنتی‌اکسیدانی: از سطح مولکولی تا سلولی

فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنتوسیانیدین‌های زرشک سیاه را نمی‌توان به یک مکانیسم واحد نسبت داد. این ترکیبات یک شبکه دفاعی چندلایه را تشکیل می‌دهند.

خنثی‌سازی مستقیم رادیکال‌های آزاد

این مکانیسم اولین خط دفاعی محسوب می‌شود. آنتوسیانیدین‌ها به دلیل داشتن سیستم الکترونی مزدوج و گروه‌های هیدروکسیل فنلی، می‌توانند به عنوان دهنده الکترون یا اتم هیدروژن عمل کرده و رادیکال‌های آزاد را به گونه‌های پایدار تبدیل کنند و از واکنش‌های زنجیره‌ای پراکسیداسیون جلوگیری نمایند (RiceEvans et al., ۱۹۹۶).

رادیکال DPPH: آزمون DPPH به طور گسترده‌ای برای سنجش ظرفیت مهار رادیکالی عصاره‌های گیاهی استفاده می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که عصاره زرشک سیاه دارای IC₅₀ بسیار پایینی در این آزمون است که نشان‌دهنده قدرت بالای آن در خنثی‌سازی رادیکال DPPH می‌باشد. در بین آنتوسیانیدین‌های خالص، دلفینیدین به دلیل داشتن سه گروه هیدروکسیل، قوی‌ترین فعالیت را دارد (Fukumoto & Mazza, ۲۰۰۰).

رادیکال ABTS⁺: آزمون ABTS نیز یافته‌های مشابهی را ارائه کرده است. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی معادل ترولوکس (TEAC) برای عصاره زرشک بسیار بالا گزارش شده است (Bakhshi et al., ۲۰۱۹).

رادیکال هیدروکسیل (•OH) و آنیون سوپراکسید (O₂•⁻) این رادیکال‌ها از مخرب‌ترین گونه‌های فعال اکسیژن هستند. آنتوسیانیدین‌های زرشک به طور مؤثری این رادیکال‌ها را در سیستم‌های *in vitro* خنثی می‌کنند و از پراکسیداسیون لیپیدها و تخریب DNA جلوگیری می‌کنند (Li et al., ۲۰۱۹).

شلاته کردن یون‌های فلزی انتقالی

یون‌های فلزی مانند آهن (Fe²⁺) و مس (Cu⁺) کاتالیزورهای قدرتمندی برای تشکیل رادیکال‌های آزاد، به ویژه از طریق واکنش فنتون، هستند. آنتوسیانیدین‌ها به دلیل داشتن گروه‌های عاملی مناسب، به طور مؤثری این یون‌ها را شلاته کرده و از مشارکت آن‌ها در چرخه‌های اکسیداتیو جلوگیری می‌کنند (Perron & Brumaghim, ۲۰۰۹). گروه‌های کاتکول (دو گروه هیدروکسیل مجاور) موجود در حلقه B سیانیدین و دلفینیدین، مکان‌های ایده‌آلی برای اتصال به این فلزات هستند و کمپلکس‌های پایدار و غیرفعال تشکیل می‌دهند (Mira et al., ۲۰۰۲).

مکانیسم، مکمل بسیار مهمی برای خنثی سازی مستقیم رادیکال ها است، زیرا به جای مقابله با محصول نهایی (رادیکال)، از تولید آن پیشگیری می کند.

مهار آنزیم های پراکسیداتیو

برخی از آنتوسیانیدین ها می توانند به طور مستقیم آنزیم هایی را که در تولید ROS نقش دارند، مهار کنند. برای مثال، مشخص شده است که این ترکیبات می توانند فعالیت آنزیم زانتین اکسیداز را که در تولید اسید اوریک و سوپراکسید نقش دارد، مهار کنند (Cos et al., ۱۹۹۸). همچنین، گزارش هایی مبنی بر مهار آنزیم NADPH اکسیداز، که یکی از منابع اصلی تولید سوپراکسید در سلول های ایمنی و عروقی است، (Touyz & Briones, ۲۰۱۱) این مهار آنزیمی، یک استراتژی هدفمند برای کاهش تولید درون زای ROS محسوب می شود.

پیامدهای بیولوژیکی و کاربردهای بالقوه در سلامت

فعالیت آنتی اکسیدانی چند مکانیسمی آنتوسیانیدین های زرشک سیاه، پیامدهای سلامتی گسترده ای دارد.

محافظت قلبی عروقی

استرس اکسیداتیو محرک کلیدی در پاتوژنز آترواسکلروز است. آنتوسیانیدین های زرشک از چند طریق بر سیستم قلبی عروقی تأثیر می گذارند: مهار اکسیداسیون LDL: اکسیداسیون LDL مرحله ای ضروری در تشکیل سلول های فوم و پلاک های آترواسکروتیک است. آنتوسیانیدین ها با خنثی سازی رادیکال ها و شلاته کردن مس، از اکسیداسیون LDL جلوگیری می کنند (Huang et al., ۲۰۱۴). بهبود عملکرد اندوتلیال: این ترکیبات تولید نیتریک اکسید (NO) را در سلول های اندوتلیال عروق افزایش داده و به گشاد شدن عروق (وازودیلاتاسیون) و کاهش فشار خون کمک می کنند (Lila et al., ۲۰۱۶). اثرات ضد التهابی: با مهار فاکتور رونویسی NFκB، که یک تنظیم کننده مرکزی التهاب است، از پاسخ های التهابی در دیواره عروق می کاهند (Speciale et al., ۲۰۱۱).

اثرات محافظت کننده عصبی (Neuroprotection)

مغز به دلیل مصرف بالای اکسیژن، محتوای زیاد لیپید و سطح نسبتاً پایین آنزیم های آنتی اکسیدانی، به طور ویژه ای در برابر استرس اکسیداتیو آسیب پذیر است. آنتوسیانیدین ها می توانند از تجمع پلاک های آمیلوئید بتا جلوگیری کرده و همچنین از تخریب عصبی ناشی از این پلاک ها از طریق کاهش استرس اکسیداتیو محافظت کرده و به نوعی در کنترل بیماری آلزایمر موثر است (Tarozzi et al., ۲۰۰۷). بیماری پارکینسون: این ترکیبات با محافظت از نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه در برابر سموم و استرس اکسیداتیو، پتانسیل محافظت در برابر پارکینسون را نشان داده اند (Strathearn et al., ۲۰۱۴). سکتة مغزی (ایسکمی): در مدل های ایسکمیر پرفیوژن مغز، آنتوسیانیدین ها با کاهش حجم انفارکت و بهبود فعالیت های عصبی مرتبط بوده اند (Min et al., ۲۰۱۱).

خواص ضد دیابت و سندرم متابولیک

استرس اکسیداتیو هم در ایجاد مقاومت به انسولین و هم در بروز عوارض دیابت نقش دارد. کاهش قند خون: اگرچه مکانیسم اصلی احتمالاً مرتبط با آلکالوئید بربرین است، اما آنتوسیانیدین ها نیز سهمی در مهار آنزیم های تجزیه کننده کربوهیدرات مانند آلفا گلوکوزیداز دارند (Li et al., ۲۰۱۵). حفاظت از سلول های بتای پانکراس: این سلول ها در برابر ROS بسیار حساس هستند. آنتوسیانیدین ها با کاهش استرس اکسیداتیو، از آپوپتوز سلول های بتا جلوگیری کرده و ترشح انسولین را بهبود می بخشد (Zhang et al., ۲۰۱۱). کاهش عوارض عروقی دیابت: با محافظت از عروق خونی در برابر آسیب های ناشی از قند بالا، به پیشگیری از رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی دیابتی کمک می کنند.

پتانسیل ضد سرطانی

اگرچه فعالیت ضد سرطانی یک فرآیند چندعاملی است، اما نقش آنتی اکسیدانی آنتوسیانیدین‌ها در پیشگیری از سرطان بسیار مورد توجه است. پیشگیری: با خنثی کردن رادیکال‌های آزادی که می‌توانند به DNA آسیب برسانند و باعث شروع و پیشرفت سرطان شوند، نقش پیشگیرانه ایفا می‌کنند (Wang & Stoner, ۲۰۰۸) القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی: جالب توجه است که در دوزهای بالاتر، گزارش شده است که این ترکیبات می‌توانند در سلول‌های سرطانی تولید ROS را افزایش داده و مسیرهای آپوپتوز را فعال کنند که یک اثر پرواکسیدانی انتخابی است (Zhao et al., ۲۰۱۷). این پارادوکس (اثر آنتی اکسیدانی در سلول‌های طبیعی و اثر پرواکسیدانی در سلول‌های سرطانی) یکی از حوزه‌های جذاب تحقیقاتی است.

محافظت از کبد (Hepatoprotection)

کبد اندام اصلی متابولیسم و سم‌زدایی است و در معرض سطوح بالایی از استرس اکسیداتیو قرار دارد. مطالعات نشان داده‌اند که عصاره زرشک می‌تواند از کبد در برابر آسیب ناشی از سموم مانند تتراکلرید کربن و استرس اکسیداتیو از طریق افزایش سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی درون‌زا محافظت کند. (RahimiMadiseh et al., ۲۰۱۶)

نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

شواهد علمی قاطع و فزاینده‌ای از مطالعات *in vitro* و *in vivo* وجود دارد که نشان می‌دهد آنتوسیانیدین‌های موجود در زرشک سیاه، ترکیبات زیست‌فعال بسیار قدرتمندی با پروفایل آنتی اکسیدانی چندوجهی و برجسته هستند. این ترکیبات نه تنها به عنوان سربازان خط مقدم در خنثی‌سازی مستقیم رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند، بلکه با شلاته کردن فلزات، مهار آنزیم‌های مولد ROS و مهم‌تر از همه، با فعال کردن سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی درون‌زای سلول (از طریق مسیر Nrf۲، اثری حفاظتی عمیق و پایدار ایجاد می‌کنند. این ویژگی‌ها، زرشک سیاه را از یک میوه معمولی به یک "غذای فراسودمند (Functional Food)" و یک مکمل بالقوه برای پیشگیری و کمک به درمان بیماری‌های مزمن مرتبط با استرس اکسیداتیو تبدیل کرده است.

در مجموع، زرشک سیاه به عنوان یک منبع طبیعی و ایمن از آنتی اکسیدان‌های قوی، پتانسیل عظیمی برای ارتقای سلامت و پیشگیری از بیماری‌ها دارد و سرمایه‌گذاری بر روی تحقیقات آینده در این حوزه، می‌تواند منجر به توسعه محصولات سلامت‌بخش ارزشمندی شود.

منابع

- Akbulut, M., Caliřir, S., Marakoęlu, T., & Çoklar, H. (۲۰۰۸). Chemical and technological properties of European barberry (*Berberis vulgaris* L.) fruits. *Journal of Food Processing and Preservation*, ۳۲(۴), ۴۹۷–۵۱۱.
- Bakhshi, M., Arouiee, H., & Nemati, H. (۲۰۱۹). Evaluation of antioxidant capacity and phenolic compounds in some Iranian barberry (*Berberis vulgaris*) fruits. *Journal of Food Measurement and Characterization*, ۱۳(۲), ۱۳۲۷–۱۳۳۳.
- Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A. J., & Vanden Berghe, D. (۱۹۹۸). Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *Journal of Natural Products*, ۶۱(۱), ۷۱–۷۶.
- de PascualTeresa, S., & SanchezBallesta, M. T. (۲۰۰۸). Anthocyanins: from plant to health. *Phytochemistry Reviews*, ۷(۲), ۲۸۱–۲۹۹.
- Ebrahimi, A., & Schluesener, H. (۲۰۲۲). Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: Potentials and pitfalls. *Annual Review of Food Science and Technology*, ۱۳, ۳۰۵–۳۲۸.
- Fukumoto, L. R., & Mazza, G. (۲۰۰۰). Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, ۴۸(۸), ۳۵۹۷–۳۶۰۴.

- Geng, P., & Sun, J. (۲۰۲۱). Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment and resources. *International Journal of Molecular Sciences*, ۲۲(۲۳), ۱۳۰۱۳.
- He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (۲۰۱۷). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, ۴۴(۲), ۵۳۲–۵۵۳.
- Huang, W. Y., Liu, Y. M., Wang, J., Wang, X. N., & Li, C. Y. (۲۰۱۴). Antiinflammatory and antioxidant effects of cyanidin-O-glucoside on endothelial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, ۶۲(۳۹), ۹۲۶۱–۹۲۶۶.
- Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (۲۰۱۹). *Berberis vulgaris* and berberine: an update review. *Phytotherapy Research*, ۳۳(۳), ۵۰۴–۵۲۳.
- Kay, C. D., PereiraCaro, G., Ludwig, I. A., Clifford, M. N., & Crozier, A. (۲۰۱۷). The bioactivity and metabolism of anthocyanins in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, ۶۱(۱), ۱۶۰۰۰۸.
- Khojasteh, A., Mirjalili, M. H., Alcalde, M. A., Cusido, R. M., Eibl, R., & Palazon, J. (۲۰۲۰). Powerful antioxidant and neuroprotective *Berberis vulgaris* L. fruit extracts rich in anthocyanins. *Antioxidants*, ۹(۱۰), ۱۰۱۵.
- Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. (۲۰۱۵). Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *Nutrition*, ۳۱(۱۱۱۲), ۱۳۷۵–۱۳۸۲.
- Li, X., Lin, J., Gao, Y., Han, W., & Chen, D. (۲۰۱۹). Antioxidant activity and mechanism of protocatechuic acid in vitro. *Functional Foods in Health and Disease*, ۹(۱), ۱–۱۰.
- Lila, M. A., BurtonFreeman, B., Grace, M., & Kalt, W. (۲۰۱۶). Soaking up the benefits: Berry fruit anthocyanins and vascular health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, ۹۶(۱), ۱۲–۱۷.
- Min, J., Yu, S. W., Baek, S. H., Nair, K. M., Bae, O. N., Bhatt, A., Kassab, M., Nair, M. G., & Majid, A. (۲۰۱۱). Anthocyanins from black rice (*Oryza sativa* L.) protect against cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress and inflammation. *Neurochemical Research*, ۳۶(۱۲), ۲۳۵۱–۲۳۶۰.
- Mira, L., Fernandez, M. T., Santos, M., Rocha, R., Florencio, M. H., & Jennings, K. R. (۲۰۰۲). Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity. *Free Radical Research*, ۳۶(۱۱), ۱۱۹۹–۱۲۰۸.
- Mozaffarian, V. A., Javadpour, S., & Amiri, H. (۲۰۱۷). Determination of anthocyanins in *Berberis vulgaris* L. fruit by HPLC. *Journal of Medicinal Plants*, ۱۶(۶۴), ۱۱۷–۱۲۵.
- Perron, N. R., & Brumaghim, J. L. (۲۰۰۹). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, ۵۳(۲), ۷۵–۱۰۰.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (۲۰۱۷). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, ۲۰۱۷, ۸۴۱۶۷۶۳.
- Prior, R. L., & Wu, X. (۲۰۱۳). Anthocyanins: structural factors that influence their bioavailability and metabolism. *Molecular Nutrition & Food Research*, ۵۷(۹), ۱۵۲۱–۱۵۲۷.
- RahimiMadiseh, M., Heidarian, E., RafieianKopaei, M., & Saberian, S. (۲۰۱۶). The effect of *Berberis vulgaris* extract on transaminase activities in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatitis Monthly*, ۱۶(۱), e۳۵۵۶۷.

- RiceEvans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structureantioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7), 933–956.
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748.
- Speciale, A., Anwar, S., Canali, R., Chirafisi, J., Saija, A., Virgili, F., & Cimino, F. (2011). Cyanidin β Oglucoside protects against cisplatininduced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 50(6), 928–937.
- Strathearn, K. E., Yousef, G. G., Grace, M. H., Roy, S. L., Tambe, M. A., Ferruzzi, M. G., Wu, Q. L., Simon, J. E., Lila, M. A., & Rochet, J. C. (2014). Neuroprotective effects of anthocyanin and proanthocyanidinrich extracts in cellular models of Parkinson's disease. *Brain Research*, 1555, 60–77.
- Tarozzi, A., Morroni, F., Hrelia, S., Angeloni, C., Marchesi, A., CantelliForti, G., & Hrelia, P. (2007). Neuroprotective effects of anthocyanins and their in vivo metabolites on neuronal cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1095(1), 367–372.
- Touyz, R. M., & Briones, A. M. (2011). Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertension Research*, 34(1), 5–14.
- Trouillas, P., SanchoGarcía, J. C., De Freitas, V., Gierschner, J., Otyepka, M., & Dangles, O. (2016). Stabilizing and modulating color by copigmentation: Insights from theory and experiment. *Chemical Reviews*, 116(4), 4937–4982.
- Wallace, T. C., & Giusti, M. M. (2015). Anthocyanins. *Advances in Nutrition*, 6(5), 620–622.
- Wang, L. S., & Stoner, G. D. (2008). Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Letters*, 269(2), 281–290.
- Zhang, B., Kang, M., Xie, Q., Xu, B., Sun, C., Chen, K., & Wu, Y. (2011). Cyanidin β Oglucoside protects against high glucoseinduced injury in human umbilical vein endothelial cells. *European Journal of Nutrition*, 50(6), 431–438.
- Zhang, Q., Zhao, X., & Qiu, H. (2020). The Nrf γ signaling in the antioxidant defense system and its activation by dietary phytochemicals. *Food & Function*, 11(11), 9395–9412.
- Zhao, C., Wang, F., Lian, Y., Xiao, H., & Zheng, J. (2017). Anticancer mechanisms of anthocyanins: A review. *Oncology Letters*, 14(2), 1229–1234.

