

УДК 615.322:581.192.2:582.669

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-2-20-24



## Беталаины в практической медицине

В.М. Колдаев<sup>1</sup>, А.В. Кропотов<sup>2</sup>, О.Н. Ли<sup>2</sup><sup>1</sup> Федеральний научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Беталаины – растительные пигменты, синтезируются в клетках гвоздикоцветных (красная свекла, опунция и др.), участвуют в инактивации активных форм кислорода и свободных радикалов. В обзоре суммированы данные по физико-химическим и фармакологическим свойствам беталаинов. Беталаины устраняют последствия окислительного стресса, эффективны в коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете и абдоминальном ожирении, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Обогащенная беталаинами диета оказывает широкий спектр противоракового действия. Беталаины защищают от окислительных повреждений дофаминэргические нейроны головного мозга и снижают выраженность нейродегенеративных расстройств при болезни Альцгеймера и Паркинсона. Однако беталаины малоустойчивы и подвергаются деградации при переработке и хранении растительного сырья. Подчеркивается актуальность разработки новых, не повреждающих технологий беталаинсодержащих фитопрепаратов.

**Ключевые слова:** антиоксидант, окислительный стресс, нейродегенерация, онкология, диабет, ожирение, беталаинсодержащий фитопрепарат

Поступила в редакцию: 20.12.22. Принята к печати: 24.02.23

**Для цитирования:** Колдаев В.М., Кропотов А.В., Ли О.Н. Беталаины в практической медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2:20–24. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-20-24

**Для корреспонденции:** Колдаев Владимир Михайлович – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственных растений ФНЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук (690022, г. Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159); ORCID: 0000-0002-6206-200X; e-mail: kolvm42@rambler.ru

## Betalains in practical medicine

V.M. Koldaev<sup>1</sup>, A.V. Kropotov<sup>2</sup>, O.N. Li<sup>2</sup><sup>1</sup> Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia; <sup>2</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Betalains are plant pigments synthesized in the cells of *Caryophyllales* (red beets, opuntia, etc.). They are involved in the inactivation of reactive oxygen species and free radicals. The paper summarizes the data on the physical-chemical and pharmacological properties of betalains. Betalains eliminate the consequences of oxidative stress, effectively correct metabolic disorders in diabetes mellitus and abdominal obesity, and reduce the risk of cardiovascular diseases. A betalain-enriched diet has a wide range of anticancer effects. Betalains protect brain dopaminergic neurons from oxidative damage and reduce the severity of neurodegenerative disorders in Alzheimer's and Parkinson's disease. However, betalains are not stable enough to resist degradation during processing and storage of plant raw materials. Therefore, developing non-damaging technologies for betalain-containing treatment is highly relevant.

**Keywords:** antioxidant, oxidative stress, neurodegeneration, oncology, diabetes, obesity, betalain-containing treatment

Received 20 December 2022; Accepted 24 February 2023

**For citation:** Koldaev V.M., Kropotov A.V., Li O.N. Betalains in practical medicine. *Pacific Medical Journal*. 2023;2:20–24. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-20-24

**Corresponding author:** Vladimir M. Koldaev, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Leading Researcher, Laboratory of Medicinal Plants, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (159 Stoletiya Vladivostoka Prospect, Vladivostok, 690022, Russia), ORCID: 0000-0002-6206-200X; e-mail: kolvm42@rambler.ru

Беталаины – водорастворимые фиолетово-бордовые или желтые азотсодержащие растительные пигменты – впервые обнаружены в корнеплодах красной свеклы обыкновенной *Beta vulgaris*, отсюда и тривиальное их название [1]. В последние годы показано, что беталаины имеют антиоксидантную активность (АОА) [2], а потребление беталаинсодержащих пищевых продуктов снижает риск онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [3]. Однако многие свойства беталаинов изучены еще недостаточно полно [4], научные сообщения о них

размещены в разрозненных изданиях, при этом затрудняются сопоставление результатов исследований и анализ их лечебно-профилактических возможностей в практической медицине, что послужило поводом избирательного подбора тематической литературы и настоящего обзора.

Беталаины синтезируются в растениях из тирозина на основе беталамовой кислоты [4-(2-оксоэтилиден)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2,6-дикарбоновой кислоты] (рис., а) и содержат азотистое ядро [5]. Конденсация беталамовой кислоты с органическими радикалами,

например, с аминогруппами (глюкозильными производными цикло-L-3,4-дигидроксибензилаланина) или соединениями аминокислот, порождает беталаины с разной окраской: фиолетово-бордовые – бетацианины или желтые – бета-ксантины (рис., б, в) [1]. К настоящему времени идентифицировано 78 различных беталаинов в растениях 17 семейств порядка гвоздикоцветных *Caryophyllales* и в некоторых высших грибах, из них 42 относятся к бета-цианинам, остальные – к бета-ксантинам [5].

Беталаиновая кислота и азотистое ядро придают беталаинам антирадикальные [5] и антиоксидантные свойства [6]. Например, АОА беталаинов, выделенных из гомфрены шаровидной (*Gomphrena globosa* L.), в 3,3–3,7 раза больше аскорбиновой кислоты [7].

Поскольку окислительно-восстановительный динамический гомеостаз занимает ключевое место во всех жизненных процессах, то его сдвиги в неблагоприятных условиях сопровождаются окислительным стрессом, служащим причиной многих патологических состояний и старения [8]. В частности, окислительное повреждение дофаминэргических нейронов головного мозга нередко сопровождается, особенно в старческом возрасте, расстройствами центральной нервной системы, прогрессирующей потерей умственных, когнитивных функций [9]. При этом коррекция окислительного стресса антиоксидантами составляет основу лечебно-профилактической стратегии [10], антиоксиданты служат эффективными терапевтическими средствами предотвращения последствий окислительного стресса [11]. На животных моделях нейродегенерации, вызванной хлористым алюминием (100 мг/кг перорально), показано [12], что беталаины (по 10–20 мг/кг ежедневно в течение четырех недель) снижают выраженность повреждений головного мозга, расстройств памяти и других нарушений, сходных по симптоматике с болезнью Альцгеймера, повышают способность к обучению, а также подавляют перекисное окисление липидов. По мнению М. Allegra и соавт. [13] нейротерапевтическая эффективность беталаинов свеклы обыкновенной и опунции (*Opuntia ficus-india* (L.) Mill.) обусловлена не только АОА, но и нейромодулирующими свойствами. Кроме того, беталаины (10–1000 мг/кг, внутривнутрино) снижают болевую

чувствительность, проявляют анестезирующие свойства, уменьшая выраженность болевых реакций животных на воздействие уксусной кислоты, адьюванта Фрейда и формалина [14].

Беталаины благодаря своей АОА привлекают внимание исследователей и в качестве противовоспалительных средств. Первые эксперименты на животных с использованием экстрактов из корнеплодов красной свеклы [10, 15] и клинические испытания продемонстрировали многообещающие перспективы противовоспалительной беталаиновой терапии [2].

Все возрастающие во всем мире онкологические проблемы усложняются высокой системной токсичностью традиционных химиотерапевтических средств, что требует поиска новых, подавляющих канцерогенез и при этом малотоксичных агентов [10]. Как известно [16], одной из причин канцерогенеза является окислительный стресс, а исследования [17] *in vitro* на нескольких линиях раковых клеток продемонстрировали высокий химиопрофилактический потенциал беталаинов красной свеклы. Результаты специальных экспериментов показывают, что беталаин способен снижать жизнеспособность и прерывать митотический цикл клеток линии А549 карциномы легкого человека [18]. Смесь витексин-2-О-ксилозида, фракций бета-ксантина и бета-цианина проявляет цитотоксичность в клетках рака толстой кишки, что, по мнению F. Farabegoli и соавт. [19], перспективно в качестве химиопрофилактического антиракового средства. Десять беталаиновых пигментов (в сумме 0,35 г/100 г сырой массы) *in vitro* проявили высокую цитотоксичность клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 через 48 ч воздействия [20]. При использовании трех богатых беталаином экстрактов и шести отдельных чистых беталаинов на животной модели нематоды *Caenorhabditis elegans* опухолевого штамма JK1466 триптофан-бета-ксантин уменьшился размер опухоли на 56,4% и возросла продолжительность жизни животного на 9,3%, что свидетельствует об эффективности, низкой токсичности и перспективности бета-ксантинов в качестве противоопухолевых средств [21].

Воздействие различных неблагоприятных факторов нередко приводит к сдвигам динамического биохимического равновесия организма, что вызывает

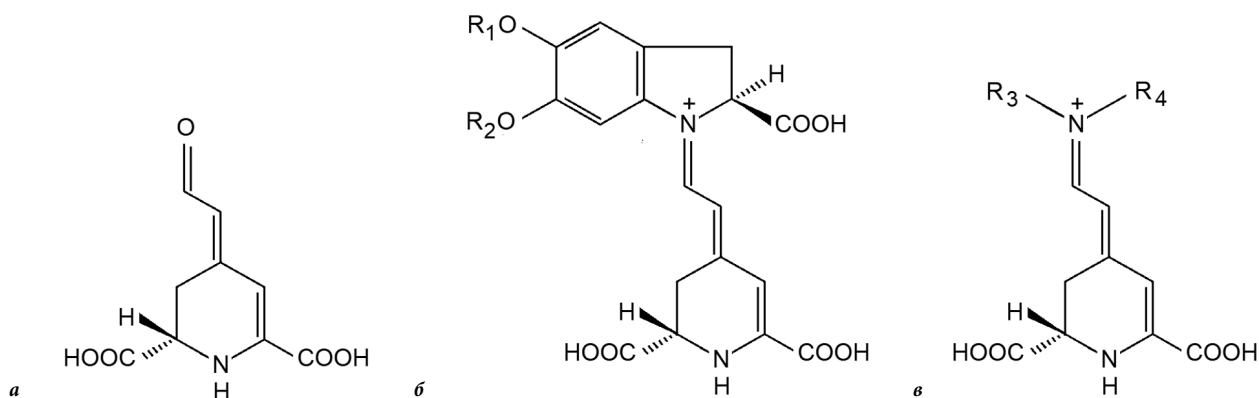


Рис. Химические структуры беталаиновой кислоты (а), бета-цианина (б) и бета-ксантина (в).

метаболический синдром, сопровождающийся сахарным диабетом второго типа (СД2), ожирением и снижением качества жизни [22]. В экспериментальных исследованиях последних лет [23] показано, что бета-лаины снижают гликемию до 40% при СД2. Бета-лаины красной свеклы уменьшают выраженность метаболического синдрома и снижают риски развития СД2 и ожирения [22]. Однако в красной свекле довольно высоко содержание сахара, поэтому употребление непосредственно самих корнеплодов свеклы, водных экстрактов или сока из них при СД2 противопоказано. Для устранения этого недостатка D. Dugas и соавт. [24] предлагают продукты красной свеклы предварительно обрабатывать дрожжами, что обеспечивает освобождение от сахаров, а снижение содержания бета-цианинов и бета-ксантинов при этом не превышает 5,1 и 2,6% соответственно. Употребление красной питайи (*Hylocereus undatus*), содержащей бета-цианины 14 разновидностей, вызывает гипотрофию жировой ткани и противодействует развитию ожирения [25].

Бета-лаины оказывают лечебно-профилактическое действие при токсических поражениях и нарушениях обменных процессов печени. Например, у крыс, получавших сок плодов опунции индийской перорально в дозе 3 мл/животное в течение 9 дней с последующим воздействием четыреххлористого углерода, отмечалась по гистологическим данным нормализация состояния паренхимы через 48 часов, а полное восстановление печени – спустя трое суток [26]. Свекольный сок при добавлении в корм крыс в течение 28 дней защищает от повреждений печени, вызванных гепатоканцерогенным N-нитрозодиэтиламином [27]. Лиофилизированный порошок столовой свеклы (2 г/кг массы тела в течение 10 дней) снижал содержание холестерина в сыворотке, активность щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы, диеновых конъюгатов и уровень индуцированных свободных радикалов, нормализовал липидный обмен и окислительно-восстановительные процессы в печени крыс с гиперлипидемией, моделированной «жировой» диетой. Таким образом, столовая свекла может использоваться как функциональный продукт питания при лечебной коррекции патологических состояний печени [28].

Важно отметить, что бета-лаины полезны в лечебной практике не только своей АОА, но благодаря наличию в структуре азотного ядра и как источники оксида азота (NO) [29], биологическая активность которого во многих процессах жизнедеятельности хорошо известна [30]. В отношении сердечно-сосудистых заболеваний бета-лаины имеют двоякое значение: как антиоксиданты, корригирующие явления метаболического синдрома и окислительного стресса, и как практически единственные из ингредиентов пищевых продуктов природные поставщики NO. Поэтому интерес кардиологов к бета-лаинам с каждым годом возрастает, и можно ожидать, что эти пигменты займут достойное место в снижении рисков атеросклероза и коррекции других расстройств сердечно-сосудистой деятельности. Так,

двухнедельное потребление богатых бета-цианином пищевых добавок из опунции (*Opuntia stricta*) и красной свеклы сопровождалось значительным уменьшением концентрации гомоцистеина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также снижением артериального давления и улучшением качества жизни [31, 32]. В клинических исследованиях с использованием бета-лаинов из «драконового фрукта» (*Hylocereus undatus*) и кактусовой груши (*Opuntia vulgaris*) показано [33] увеличение вазодилатации, снижение жесткости сосудов, артериального давления и частоты сердечных сокращений, что, по-видимому, указывает на улучшение состояния сосудов. Очевидно, бета-лаины можно рассматривать как новые агенты в лечебно-профилактических мероприятиях сердечно-сосудистых заболеваний.

Влияние бета-лаинов на состояние зрения еще только изучается, но уже показано, что эти пигменты оказывают защитное действие на ткани глаза при глаукоме и [34] и повышают остроту зрения [35].

Для спортсменов, вероятно, небезынтересно, что концентрат сока красной свеклы (по 100 мг внутрь в течение шести дней) улучшает достижения легкоатлетов на дистанции 5 км [36], а бета-лаины при этом не относятся к допингам.

Представляет интерес тот факт, что бета-лаины из амаранта колючего (*Amaranthus spinosus*) проявляют противомаларийную активность [37].

Необходимо отметить, что широта терапевтического действия бета-лаинов сочетается с чрезвычайно низкой токсичностью. Например, при испытаниях на крысах линии Вистар бета-лаинов из плодов кактуса гарамбулло (*Myrtillocactus geometrizans*) не обнаружено явлений острой токсичности вплоть до доз порядка 5 г/кг [38]. Фармакокинетические исследования на добровольцах, получавших внутрь 500 г мякоти плодов кактусовой груши, содержащих индиаксантин и бетанин 28 и 16 мг соответственно, показали, что максимальные концентрации бета-лаинов в плазме крови достигаются через 3 часа, период полувыведения составляет 2,36 ч, а снижение до «следовых» концентраций – через 12 ч после приема [39]. Для человека с профилактической целью рекомендуется 50–100 мг бета-лаинов ежедневно [40].

Однако бета-лаины, как и многие антиоксиданты, довольно чувствительны к теплу [41] и кислороду [42], которые вызывают их деградацию при сборе и хранении бета-лаинсодержащего сырья, что требует поиска специальных технологических приемов его переработки [43]. Например, предлагается инкапсуляция в полисахаридные матрицы [44], что не только сохраняет свойства бета-лаинов, но и повышает их противовоспалительную активность.

Несмотря на токсикологическую безопасность и благоприятное влияние на здоровье, бета-лаины еще мало используются в диетологии и фармацевтике из-за недостаточности научных разработок, раскрывающих их уникальные лечебно-профилактические свойства

[39], что определяет необходимость углубления дальнейших исследований [45].

Безусловно, бетаины по АОА несколько уступают антоцианам [9] и каротиноидам [10], однако имеют более широкую распространенность, высокую биологическую доступность за счет хорошей водорастворимости и сравнительно низкую стоимость. Мировой рынок свекольного сока расширяется ежегодно в среднем на 5% – эта тенденция, по мнению специалистов [29], останется устойчивой и в последующие годы.

#### Выводы

1. Бетаины оказывают лечебно-профилактическое действие за счет инактивации активных форм кислорода и высокой АОА.

2. Благодаря устранению явлений и последствий окислительного стресса бетаины эффективно корректируют метаболические нарушения сахарного диабета, абдоминального ожирения и дислипидемии, а также снижают риски сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Потребление обогащенной бетаинами растительной пищи сопровождается снижением метастатического прогрессирования и широким спектром противораковых эффектов.

4. Бетаины оказывают нейрозащитные эффекты путем купирования окислительных повреждений дофаминергических нейронов – ведущих факторов в генезе нейродегенерации болезней Альцгеймера и Паркинсона.

5. Кроме высокой АОА, биодоступности, токсикологической безопасности и общеукрепляющих здоровье свойств бетаины являются единственными пищевыми поставщиками оксида азота – важнейшего компонента в регуляции многих обменных процессов и сердечно-сосудистой деятельности.

6. Основным источником бетаинов для людей средней полосы обитания – корнеплоды красной свеклы обыкновенной, а в субтропической и тропической зонах – опунция, питаия.

7. Широкое использование бетаинов ограничивается малой устойчивостью в процессе переработки и хранении растительного сырья, будущие исследования должны быть направлены на разработку щадящих технологий, обеспечивающих сохранность полезных свойств бетаинсодержащих фитопрепаратов.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, тема № 121031000120-9.

#### Литература / References

1. Khan MI, Giridhar P. Plant betalains: chemistry and biochemistry. *Phytochemistry*. 2015;117:267–95. doi: 10.1016/j.phytochem.2015.06.008

2. Hadipour E, Taleghani A, Tayarani-Najaran N, Tayarani-Najaran Z. Biological effects of red beetroot and betalains: A review. *Phytotherapy research*. 2020;1–21. doi: 10.1002/ptr.6653
3. Kaur G, Thawkar B, Dubey S, Jadhav P. Pharmacological potentials of betalains. *Journal of complementary and integrative medicine*. 2018;15(3):1–9. doi: 10.1515/jcim-2017-0063
4. Gengatharan A, Dykes GA, Choo WS. Betalains: Natural plant pigments with potential application in functional foods. *LWT – Food science and technology*. 2015;64(2):645–49. doi: 10.1016/j.lwt.2015.06.052
5. Slimen IB, Najar T, Abderrabba M. Chemical and antioxidant properties of betalains. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2017;65(4):675–89. doi: 10.1021/acs.jafc.6b04208
6. Sawicki T, Bączek N, Wiczowski W. Betalain profile, content and antioxidant capacity of red beetroot dependent on the genotype and root part. *Journal of functional foods*. 2016;27:249–61. doi: 10.1016/j.jff.2016.09.004
7. Cai Y, Sun M, Corke H. Antioxidant activity of betalains from plants of the *Amaranthaceae*. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003;51(8):2288–94. doi: 10.1021/jf030045u
8. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*. 2017;86(1):715–48. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
9. Колдаев ВМ, Кропотов АВ. Антоцианы в практической медицине. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3:24–8. [Koldaev VM, Kropotov AV. Anthocyanins in practical medicine. *Pacific medical journal*. 2021;3:24–8. (In Russ.).] doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-24-28
10. Колдаев ВМ, Кропотов АВ. Каротиноиды в практической медицине. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022;1:65–71. [Koldaev VM, Kropotov AV. Carotenoids in practical medicine. *Pacific medical journal*. 2022;1:65–71. (In Russ.).] doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-65-71
11. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology*. 2009;7(1):65–74.
12. Di S, Yu M, Guan H, Zhou Y. Neuroprotective effect of betalain against  $AlCl_3$ -induced Alzheimer's disease in Sprague Dawley rats via putative modulation of oxidative stress and nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway. *Biomedicine and pharmacotherapy*. 2021;137:111369. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111369
13. Allegra M, Tutone M, Tesoriere L, Almerico AM, Culetta G, Livrea MA, Attanzio A. Indicaxanthin, a multi-target natural compound from *Opuntia ficus-indica* fruit: From its poly-pharmacological effects to biochemical mechanisms and molecular modelling studies. *European journal of medicinal chemistry*. 2019;179(1):753–64. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.006
14. Martinez RM, Hohmann MS, Longhi-Balbinot DT, Zarpelon AC, Baracat MM, Georgetti SR, Vicentini FTVC, Sassonia RC, Verri WA Jr, Casagrande R. Analgesic activity and mechanism of action of a *Beta vulgaris* dye enriched in betalains in inflammatory models in mice. *Inflammopharmacol*. 2020;28(6):1663–75. doi: 10.1007/s10787-020-00689-4
15. Moreno-Leyph CM, Osorio-Revillaph G, Hernández-Martínez DM, Ramos-Monroy OA, Gallardo-Velázquez T. Anti-inflammatory activity of betalains: a comprehensive review. *Human nutrition and metabolism*. 2021;25:200126. doi: 10.1016/j.hnm.2021.200126
16. Lechner JF, Stoner GD. Red beetroot and betalains as cancer chemopreventative agents. *Molecules*. 2019;24(8):1602. doi: 10.3390/molecules24081602
17. Gandía-Herrero F, Escribano J, García-Carmona F. Biological activities of plant pigments betalains. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2016; 56(6):937–45. doi: 10.1080/10408398.2012.740103
18. Yin Z, Yang Y, Guo T, Veeraraghavan VP, Wang X. Potential chemotherapeutic effect of betalain against human non-small

- cell lung cancer through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Environmental toxicology*. 2021;36(6): 1011–20. doi: 10.1002/tox.23100
19. Farabegoli F, Scarpa ES, Frati A, Serafini G, Papi A, Spisni E, Antonini E, Benedetti S, Ninfali P. Betalains increase vitexin-2-O-xyloside cytotoxicity in CaCo-2 cancer cells. *Food chemistry*. 2017; 218:356–64. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.09.112
  20. Khan MI, Sri Harsha PSC, Giridhar P, Ravishankar GA. Pigment identification, nutritional composition, bioactivity, and in vitro cancer cell cytotoxicity of *Rivina humilis*. L. berries, potential source of betalains. *LWT*. 2012; 47(2): 315–23. doi: 10.1016/j.lwt.2012.01.025
  21. Henarejos-Escudero P, Hernández-García S, Guerrero-Rubio MA, García-Carmona F, Gandía-Herrero F. Antitumoral drug potential of tryptophan-betaxanthin and related plant betalains in the *Caenorhabditis elegans* tumoral model. *Antioxidants*. 2020;9(8):646. doi: 10.3390/antiox9080646
  22. Haswell C, Ali A, Page R, Hurst R, Rutherford-Markwick K. Potential of beetroot and blackcurrant compounds to improve metabolic syndrome risk factors. *Metabolites*. 2021;11(6):338. doi: 10.3390/metabol11060338
  23. Madadi E, Mazloum-Ravasan S, Yu JS, Ha JW, Hamishehkar H, Kim KH. Therapeutic application of betalains: A review. *Plants*. 2020;9:1219. doi: 10.3390/plants9091219
  24. Dygas D, Nowak S, Olszewska J, Szymańska M, Mroczyńska-Florczak M, Berłowska J, Dziugan P, Kregiel D. Ability of yeast metabolic activity to reduce sugars and stabilize betalains in red beet juice. *Fermentation*. 2021;7:105. doi: 10.3390/fermentation7030105
  25. Song H, Chu Q, Xu D, Xu Y, Zheng X. Purified betacyanins from *Hylocereus undatus* peel ameliorate obesity and insulin resistance in High-Fat-Diet-Fed mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2016;64(1):236–44. doi: 10.1021/acs.jafc.5b05177
  26. Galati EM, Mondello MR, Lauriano ER, Taviano MF, Galluzzo M, Miceli N. *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. fruit juice protects liver from carbon tetrachloride-induced injury. *Phytotherapy research*. 2005;19(9):796–800. doi: 10.1002/ptr.1741
  27. Krajka-Kuźniak V, Szaefer H, Ignatowicz E, Adamska T, Baer-Dubowska W. Beetroot juice protects against N-nitrosodiethylamine-induced liver injury in rats. *Food and chemical toxicology*. 2012;50(6):2027–33. doi: 10.1016/j.fct.2012.03.062
  28. Sárdi E, Stefanovits-Bányai É. Effect of bioactive compounds of table beet cultivars on alimentary induced fatty livers of rats. *Acta alimentaria*. 2009;38(3): 267–80. doi: 10.1556/aalim.38.2009.3.1
  29. Milton-Laskibar I, Martínez JA, Portillo MP. Current knowledge on beetroot bioactive compounds: Role of nitrate and betalains in health and disease. *Foods*. 2021;10(6), 1314. doi: 10.3390/foods10061314
  30. Невзорова ВА, Гельцер БИ. Окись азота и гемоциркуляция легких. Пульмонология. 1997, 2, 80–85. [Nevzorova VA, Helzer BI. Nitric oxide and pulmonary hemocirculation. *Pulmonology*. 1997, 2, 80–85. In Russ.]
  31. Rahimi P, Mesbah-Namin SA, Ostadrahimi A, Separham A, Asghari Jafarabadi M. Betalain- and betacyanin-rich supplements' impacts on the PBMC SIRT1 and LOX1 genes expression and Sirtuin-1 protein levels in coronary artery disease patients: A pilot crossover clinical trial. *Journal of functional foods*. 2019;60, 103401. doi: 10.1016/j.jff.2019.06.003
  32. Rahimi P, Mesbah-Namin SA, Ostadrahimi A, Separham A, Asghari Jafarabadi M. Asghary Jafarabadi, Mohammad Effects of betalains on atherogenic risk factors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Food and Function*. 2019;10(12), 8286–8297. doi: 10.1039/c9fo02020A
  33. Cheok A, George TW, Rodriguez-Mateos A, Caton PW. The effects of betalain-rich cacti (dragon fruit and cactus pear) on endothelial and vascular function: a systematic review of animal and human studies. *Food and Function*. 2020;10.1039. D0FO00537A. doi: 10.1039/d0fo00537A
  34. Wang J, Zhang D, Cao C, Yao J. Betalain exerts a protective effect against glaucoma is majorly through the association of inflammatory cytokines. *AMB Express*. 2020;10:125. doi: 10.1186/s13568-020-01062-y
  35. Gahlawat IN. Emerging new insights into significance and applications of plant pigments. *Journal of integrated science and technology*. 2019;7(2):29–34.
  36. Hoorebeke van JS, Trias CO, Davis BA, Lozada CF, Casazza GA. Betalain-rich concentrate supplementation improves exercise performance in competitive runners. *Sports*. 2016;4(3):1–9. doi: 10.3390/sports4030040
  37. Madadi E, Mazloum-Ravasan S, Yu JS, Ha JW, Hamishehkar H, Kim KH. Therapeutic application of betalains: A review. *Plants*. 2020;9:1219. doi: 10.3390/plants9091219
  38. Reynoso RC, Giner TV, Mejia EG. Safety of a filtrate of fermented Garambullo fruit: biotransformation and toxicity studies. *Food and chemical toxicology*, 1999;37(8): 825–30. doi: 10.1016/S0278-6915(99)00070-8
  39. Tesoriere L, Allegra M, Butera D, Livrea M. Absorption, excretion, and distribution of dietary antioxidant betalains in LDLs: potential health effects of betalains in humans. *The american journal of clinical nutrition*, 2004;80(4):941–45. doi: 10.1093/ajcn/80.4.941
  40. Khan MI. Plant betalains: safety, antioxidant activity, clinical efficacy, and bioavailability. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2016;15(2):316–30. doi: 10.1111/1541-4337.12185
  41. Ravichandran K, Min NM, Saw T, Mohdaly AAA, Gabr AMM, Kastell A, Riedel H, Cai Z, Knorr D, Smetanska I. Impact of processing of red beet on betalain content and antioxidant activity. *Food research international*. 2013;50(2):670–5. doi: 10.1016/j.foodres.2011.07.002
  42. Cruz-Bravo RK, Guzmán-Maldonado SH, Araiza-Herrera HA, Zegbe JA. Storage alters physicochemical characteristics, bioactive compounds and antioxidant capacity of cactus pear fruit. *Postharvest biology and technology*. 2019;150:105–11. doi: 10.1016/j.postharvbio.2019.01.001
  43. Fu Y, Shi J, Xie S-Y, Zhang T-Y, Soladoye OP, Aluko RE. Red beetroot betalains: perspectives on extraction, processing, and potential health benefits. *Agricultural and food chemistry*. 2020;68(42):11595–611. doi: 10.1021/acs.jafc.0c04241
  44. Rodriguez EB, Vidallon MLP, Mendoza DJR, Reyes CT. Health-promoting bioactivities of betalains from red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton and Rose) peels as affected by carbohydrate encapsulation. *Science of food and agriculture*. 2016;96(14):4679–89. doi: 10.1002/jsfa.7681
  45. Rahimi P, Abedimanesh S, Mesbah-Namin SA, Ostadrahimi A. Betalains, the nature-inspired pigments, in health and diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(18):2949–78. doi: 10.1080/10408398.2018.1479830