

УДК 543.544:543.80

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ИХ СОЛЕЙ И В ИЗОТОНИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СРЕДАХ

© *Н.Б. Мельникова*, И.Д. Иоффе*

*Нижегородский государственный технический университет, ул. Минина,
24, Нижний Новгород, 603600 (Россия) e-mail: melnikov@nntu.sci-nnov.ru*

Методами электронной спектроскопии изучен процесс комплексообразования дигидрокверцетина с ионами Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cu^{2+} в водных растворах их солей, в буферных растворах с рН от 1,89 до 9,28 и изотонических медицинских средах.

Установлено влияние природы металла, рН среды, поверхностно-активных веществ и концентрации солей металлов на структуру, растворимость и стабильность комплексов в растворе.

Показана возможность создания новых форм фитопрепарата на основе дигидрокверцетина.

Введение

Дигидрокверцетин является ценным оптически активным антиоксидантом растительного происхождения. Область использования этого соединения в пищевой, косметической, фармацевтической промышленности непрерывно расширяется [1–5]. Так, дигидрокверцетин хорошо зарекомендовал себя как консервант плодово-ягодных соков [6, 7], сухого молока, кондитерских изделий, жиров, как компонент лекарственных фитопрепаратов, обладающих капилляро-, радио-, гепато- и онкопротекторной активностью [2–5].

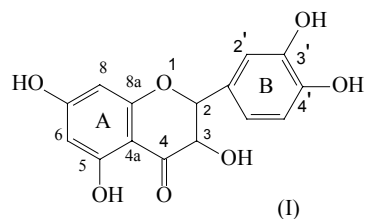
При создании новых лекарственных форм препаратов, косметических и пищевых средств на основе дигидрокверцетина необходимо учитывать его совместимость и взаимодействие с другими компонентами. Одним из факторов, определяющих эффективность действия дигидрокверцетина в биологической среде, является присутствие ионов металла. В частности, в комплексе с ионами металлов дигидрокверцетин может оказывать действие на клетки иммунной системы от прямого до прямо противоположного, в зависимости от концентрации ионов металлов [8]. Антиоксидантная защита аскорбиновой кислоты в соке черной смородины дигидрокверцетином проявляется только в присутствии ионов меди [6, 7].

Настоящая работа посвящена исследованию взаимодействия дигидрокверцетина с ионами Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Cu^{2+} в водных растворах их солей и в изотонических медицинских средах, содержащих эти ионы.

Информация о механизме взаимодействия ионов металлов и дигидрокверцетина позволит объяснять и предсказывать биохимическое действие компонентов лекарственных форм при их совместном присутствии.

* Автор, с которым следует вести переписку.

Структурная формула дигидрокверцетина (2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-[3',4'-дигидроксифенил]-4Н-1-бензопиран-4-он):



Экспериментальная часть

Дигидрокверцетин 98% чистоты, полученный из измельченной древесины лиственницы (торговая марка «Биоскан С») был предоставлен ООО «Росбиопром» (г. Саров Нижегородской области). Реагент был дважды перекристаллизован из смеси этилового спирта и воды, высушен до постоянной массы. Соли металлов (хлориды натрия и калия, сульфат магния и ацетат меди (II)) соответствовали марке ч.д.а. Для спектральных исследований был использован абсолютный спирт. Медицинские изотонические растворы были товарными. Универсальные буферные растворы (ацетатно-фосфатно-боратная смесь) готовили в соответствии с [9]. pH буферных растворов были установлены с помощью микропроцессорного pH-метра «pH 320 SET» фирмы «Wissenschaftlich-Technische-Werkstätten GmbH».

Электронные спектры были записаны в области 200–500 нм в кварцевых кюветах на UV-Vis спектрофотометре «Specord M-40» фирмы Карл Цейс Йена (DDR). Спектры записывались как в сравнении с бидистиллированной водой, так и в сравнении с медицинской средой и с растворами солей металлов. Толщина слоя кювет $d = 1$ см.

Растворимость дигидрокверцетина оценивалась в термостатируемых ячейках при температуре $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$ при периодическом контроле концентрации дигидрокверцетина спектрофотометрическим методом цианидинхлоридной пробы [10] и анализом УФ-спектров в области $\lambda_{\text{max}} = 290$ нм в соответствии с калибровочным графиком. Цианидинхлорид был получен обработкой аликвоты раствора дигидрокверцетина объемом 5 мл смесью, состоящей из концентрированной соляной кислоты, квалификации о.с.ч., ледяной уксусной кислоты (о.с.ч.) и воды в соотношении 3 : 3 : 1 (об.%), 0,2 г цинковой пыли (ч.д.а.), при температуре 50°C в течение 1 минуты. Калибровочный график и текущие анализы дигидрокверцетина были выполнены при 550 нм на спектрофотометре СФ-46.

ИК-спектры исследуемых образцов были получены на ИК-спектрометре «Perkin-Elmer 180» в области $3200\text{--}500\text{ см}^{-1}$ в виде смесей с бромистым калием при концентрации изучаемых веществ в смеси 0,1-0,3%, а также в тонкой пленке вазелинового масла.

Обсуждение результатов

В целях создания новых лекарственных форм на основе дигидрокверцетина нами изучена его растворимость в изотонических растворах медицинского назначения, таких как «гемодез», «хлосоль», «дисоль», «реополиглюкин», «глюкоза», а также в бидистиллированной воде и смеси спирт–вода (табл.1).

Исходный кристаллический дигидрокверцетин общей формулой $2\text{ C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [11] представлял собой беловато-серый порошок. Разбавленные водные растворы практически бесцветны, но по мере достижения концентрации насыщения и при хранении (более трех суток) все растворы приобретают желтый цвет, интенсивность которого увеличивается во времени. В изотонических растворах гемодеза и хлосоли окраска приобретает интенсивный оранжево-красный тон. Поскольку гемодез и реополиглюкин

содержат высокомолекулярные ПАВ, то, соответственно, растворение в них дигидрокверцетина имеет коллоидно-химический характер.

Из данных таблицы 1 следует, что растворимость дигидрокверцетина (от 5 до 36 мг/10 мл) удовлетворяет требованиям ампульной лекарственной формы фитопрепарата. Следует отметить, что в аэробных условиях при критической концентрации (предел растворимости) с течением времени в растворе происходят сложные химические и биохимические процессы, вероятно, имеющие близкую химическую природу к конденсации катехинов [12], приводящие к образованию в растворе мути, волокон, нитей.

В УФ-спектрах всех растворов наблюдаются существенные изменения полосы хромонового фрагмента $\lambda_{\max} = 290$ нм как по интенсивности, так и по ее положению. Кроме того, в ряде растворов отмечались изменения в области 200–240 нм в области 320–330 нм. Наибольшие изменения в области 320–330 нм происходят в растворах хлосоли, дисоли и физиологического раствора хлорида натрия, являющихся сильными электролитами (рис. 1 б, кривые 2–4). В коллоидных растворах и в растворах слабых электролитов (вода–спирт, бидистиллированная вода) эти изменения незначительны (рис. 1 а, кривые 1, 6–8).

Вероятным объяснением таких различий может быть реакция взаимодействия ионов щелочных и щелочноземельных металлов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} со слабой кислотой – дигидрокверцетином в растворе с образованием внутримолекулярных комплексных соединений типа фенолятов или хелатов [13]. Второй вероятной причиной возникновения новой полосы в области 325 нм является гидроксирование дигидрокверцетина в аэробных условиях до дигидрогоссипетина (2,3-дигидро-3,5,7,8-тетрагидрокси-2-[3',4'-дигидроксифенил]-4Н-1-бензопиран-4-он) в присутствии ионов металлов. Реакция гидроксирования, как утверждают авторы работы [14], может протекать как энзиматическим путем, так и в аэробных условиях в присутствии ионов металлов.

Таблица 1. Растворимость и устойчивость растворов дигидрокверцетина в различных медицинских средах

№	Среда	Состав водной среды		Растворимость дигидрокверцетина при 20° С, г/л	Характеристика среды, хранящейся в аэробных условиях в течение двух месяцев	
		Соль металла, г/л	Другие компоненты, г/л		цвет	вид нерастворимой в воде части
1	Бидистиллированная вода, pH 6,4	–	–	1,5±0,5	Желтый	Волокнистые структуры
2	Физиологический раствор хлорида натрия	NaCl – 9,0	1 М трис-HCl до pH 5,0–7,5	3,4±0,6	Коричнево-желтый	Пушистый мягкий осадок
3	Хлосоль	CH ₃ COONa – 3,6; NaCl – 4,75; KCl – 1,5	–	0,7±0,1	Оранжево-желтый	"-"
4	Дисоль	NaCl	–	0,5±0,1	Темно-оранжевый	"-"
5	Гемодез	NaCl – 5,5; KCl – 0,42; MgCl ₂ – 0,005; CaCl ₂ – 0,5	Поливинил-пирролидон – 60	0,5±0,1	Красновато-оранжевый	Осадок
6	Реополиглюкин	NaCl - 0,9	Декстран -10	3,6±2,0	Желтый	Пушистый осадок
7	Глюкоза	NaCl - 0,26	0,1М трис-HCl до pH 3,0 - 4,0; глюкоза -100	0,9±0,1	Желтый	Поршок
8	Спирт–вода	–	C ₂ H ₅ OH - 400	2,0±1,0	Светло-желтый	Хлопья и нити

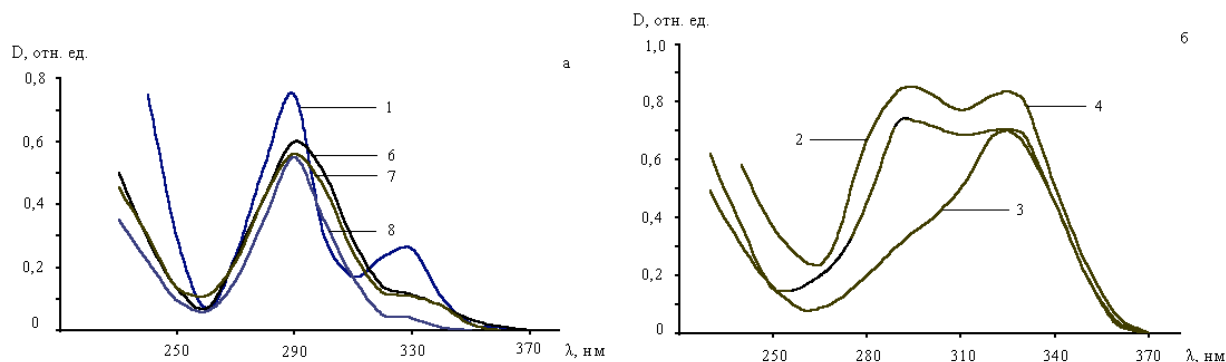


Рис. 1. УФ-спектры поглощения растворов дигидрокверцетина в медицинских средах (среда – этанол сравнения) после двух месяцев хранения

№ кривой (рис.)	Среда	С, М·10 ⁵	№ кривой (рис.)	Среда	С, М·10 ⁵
1 (а)	вода	6,7	2 (б)	Физиологический раствор	5,8
6 (а)	Реополиглюкин	1,7	3 (б)	Хлоросоль	4,5
7 (а)	глюкоза	0,6	4 (б)	Дисоль	4,9
8 (а)	этанол – вода	3,4			

Для исследования механизма комплексообразования нами проведено детальное исследование поведения дигидрокверцетина в воде, в водном растворе универсальных буферных смесей, а также при различных рН и в водных растворах солей металлов, основных компонентов медицинских изотонических растворов.

В бидистиллированной воде (рН 6,4) дигидрокверцетин как слабая кислота [13] способен частично диссоциировать и образовывать внутримолекулярные комплексы вида:

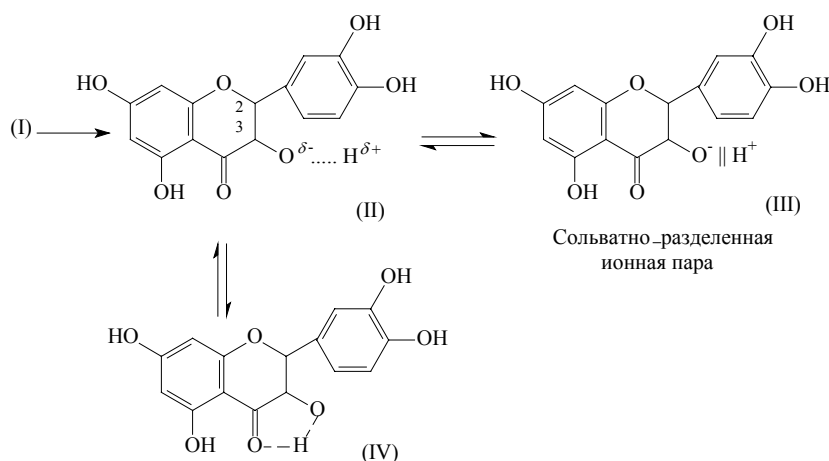


Схема 1. Вероятные структуры внутримолекулярных комплексов дигидрокверцетина в водном растворе

Анализ УФ-спектров поглощения дигидрокверцетина в воде показывает, что отношение интенсивностей поглощения анализируемых полос ($\lambda_{\max} = 288$ нм и $\lambda_{\max} = 323$ нм) практически не изменяется во времени и не зависит от концентрации вещества:

$$K = \frac{D_{288\text{ нм}}}{D_{323\text{ нм}}} = 2,95 \pm 0,25.$$

Однако отношение интенсивностей анализируемых полос существенно изменяется при переходе от воды к универсальным буферным растворам с различным рН (рис. 2 а, б).

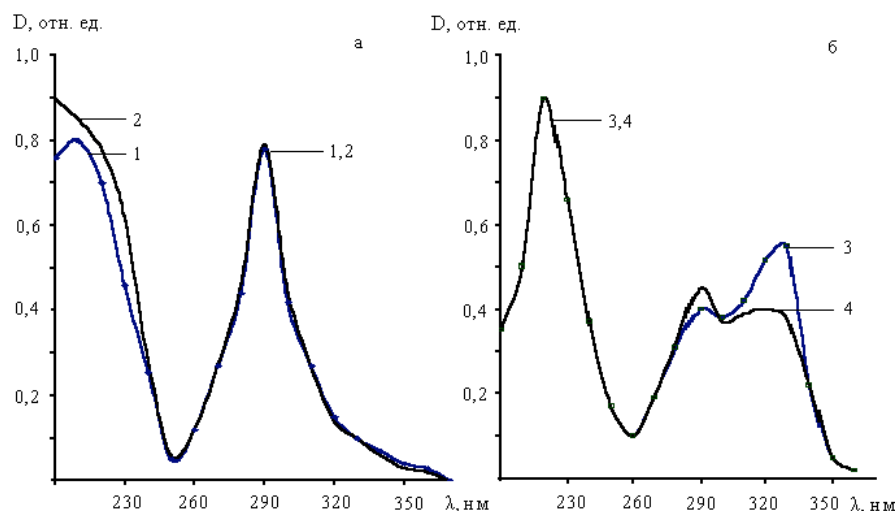


Рис. 2. УФ-спектры поглощения растворов дигидрокверцетина при $C = 1,83 \cdot 10^{-5}$ М в универсальной буферной смеси при рН: 1 – 1,81; 2 – 3,29; 3 – 6,80; 4– 9,62

На спектре дигидрокверцетина при рН 1,81 и рН 3,29 вторая полоса имеет незначительную интенсивность поглощения (рис. 2 а), аналогично УФ-спектру дигидрокверцетина в спиртовом растворе. В отличие от этого при рН 6,86 и рН 9,62 интенсивность второй полосы возрастает почти в три раза по сравнению с интенсивностью поглощения в бидистиллированной воде: $K = 0,92 \pm 0,1$ (рис. 2 б).

Эти результаты являются косвенным подтверждением схемы 1, предполагающей равновесное существование структур (II), (III), (IV) со структурой дигидрокверцетина (I).

Для более детального исследования механизма взаимодействия дигидрокверцетина с ионами металлов и выявления числа компонентов в изучаемых растворах нами проанализированы концентрационные зависимости $D = f(C_{Me^{n+}})$ в интервале концентрации соли от 0,02 М до 1 М раствора при постоянной концентрации дигидрокверцетина $C = 3,28 \cdot 10^{-5}$ М (рис. 3, табл. 2).

Как следует из представленных данных, интенсивность поглощения частиц в растворе является функцией концентрации соли металла и времени хранения раствора. Появление общей точки пересечения серии спектральных кривых – изобестической точки (рис. 3) при $\lambda = 300$ нм может служить одним из доказательств двухкомпонентности системы [15]. Найденное значение длины волны (300 нм) и интенсивности поглощения $D_{отн. ед.} = 0,425$ в изобестической точке практически совпадает с точкой пересечения спектральных кривых, снятых при рН 6, 80 и рН 9, 62 (рис. 2 б).

Таблица 2. УФ-спектральная характеристика дигидрокверцетина в 1 М водных растворах чистых солей металлов. $C_{ДКВ} - const = 3,28 \cdot 10^{-5}$ М

Соль металла	Отношение интенсивностей К $K = \frac{D_{298нм}}{D_{328нм}}$	Длительность проведения опыта
NaCl	1,27	20 мин
NaCl	1,09	1 сут.
NaCl	1,02	8 сут.
NaCl	0,98	2 месяца
KCl	2,37	20 мин
KCl	2,07	1 сут.
KCl	1,53	1 месяц
MgSO ₄	2,97	20 мин
MgSO ₄	2,80	8 сут.
MgSO ₄	Отсутствие поглощения в области 270–330 нм	2 месяца

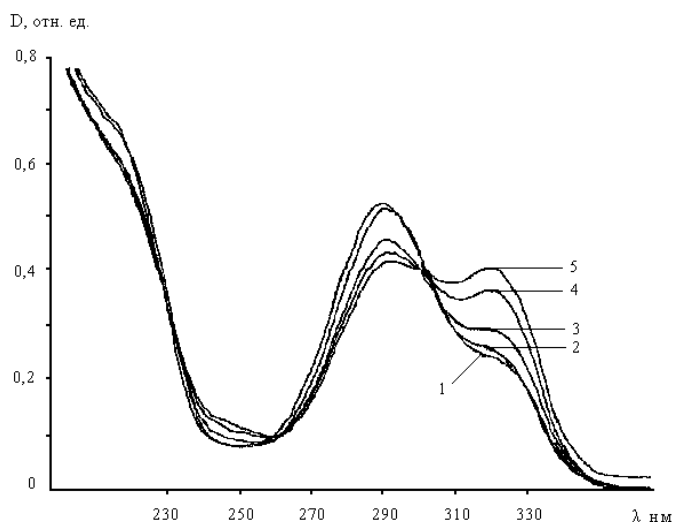


Рис. 3. УФ-спектры поглощения ДКВ ($C_{\text{ДКВ}} = 3,28 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) в водном растворе хлорида натрия; C_{NaCl} , M: 1 – 0,02 M; 2 – 0,09 M; 3 – 0,18 M; 4 – 0,54 M; 5 – 1 M

Полученные данные для поведения дигидрокверцетина в водных растворах хлорида натрия свидетельствуют о большей вероятности реализации схемы образования комплексного соединения дигидрокверцетина с ионами натрия по схеме, аналогичной схеме 1, чем по механизму гидроксирования дигидрокверцетина (схема 2):

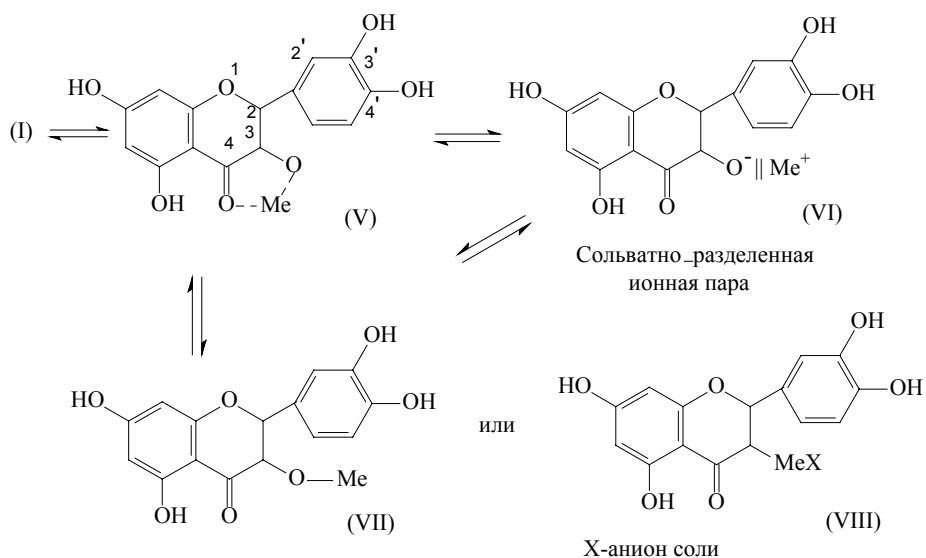
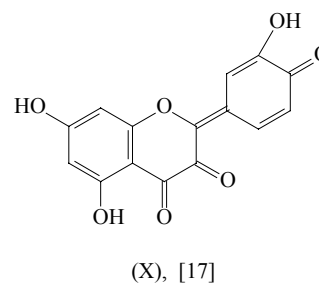
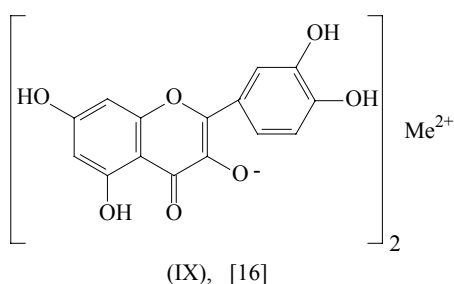


Схема 2. Вероятные структуры продуктов реакции взаимодействия ионов металлов с дигидрокверцетином

Данные потенциметрического титрования слабой кислоты дигидрокверцетина в неводной среде (ацетон, диметилформамид) органическими основаниями [13] позволяют рассматривать гидроксигруппу в положении 3 как наиболее реакционноспособную и, соответственно, равновесные структуры (V), (VI), (VII) как наиболее предпочтительные для образования комплексного соединения с ионами одновалентных металлов.

Для солей двухвалентных металлов следует ожидать либо комплексов фенолятного типа VIII, либо образования димерных структур, в которых две молекулы флавонола вовлечены в комплексное соединение. Такие структуры известны для комплексов меди с кверцетином IX [16].

Конечным продуктом реакции взаимодействия ионов Cu^{2+} с кверцетином в присутствии кислорода воздуха авторы работы [17] считают хиноидные соединения типа X.



Взаимодействие дигидрокверцетина с ионами магния происходит с большим индукционным периодом (2 месяца), в течение которого не происходит визуальных изменений, а величина $K = \frac{D_{288\text{нм}}}{D_{323\text{нм}}}$ остается практически неизменной (табл. 2). Быстрое выпадение объемного осадка после индукционного периода приводит к исчезновению полос в области 270 – 330 нм: интенсивность поглощения $D_{288\text{ нм}}$ и $D_{325\text{ нм}}$ падают до 0,07 и 0,03 при соответствующих первоначальных значениях 0,550 и 0,185; цианидинхлоридная проба также показывает исчезновение дигидрокверцетина в растворе.

Принципиально другой характер имеет природа взаимодействия дигидрокверцетина с ионами меди (II): в водном растворе ацетата меди (II). При малых концентрациях дигидрокверцетина ($C_{\text{ДКВ}} = 3,28 \cdot 10^{-5}$ М) и мольном соотношении дигидрокверцетин : $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ от 1 : 1 до 1 : 6 в растворе образуются комплексы меди ярко-желтого цвета. В УФ-спектре реакционной смеси наблюдаются батохромный сдвиг до 10 нм ($\lambda_{\text{max}} = 300$ нм) и изменение интенсивности поглощения при $\lambda_{\text{max}} = 300$ нм при увеличении доли соли меди (рис. 4). Следует отметить одновременное изменение электронного спектра реакционной смеси в видимой области спектра: интенсивность полосы поглощения с $\lambda_{\text{max}} = 780$ нм (область поглощения гидратированного иона меди в $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) убывает при увеличении доли дигидрокверцетина (рис. 4 а).

Уменьшение интенсивности поглощения комплекса дигидрокверцетина меди происходит при указанной концентрации медленно и непрерывно (рис. 4 б). По истечении двух месяцев выпадает коричневый осадок комплекса меди. При увеличении концентрации исходных компонентов эта реакция протекает почти моментально.

После промывки образующегося осадка водой и спиртом для удаления следов исходных веществ, сушки осадка на воздухе до постоянного веса продукт реакции был охарактеризован ИК-спектроскопическим методом анализа (табл. 3).

Новый продукт по данным ИК-спектроскопии характеризуется появлением новых интенсивных полос – 1570 см^{-1} ($\nu_{\text{ас}}$), 1540 см^{-1} ($\nu_{\text{ас}}$) и 1440 см^{-1} ($\nu_{\text{ас}}$). По сравнению с исходным $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ эти полосы, соответствующие валентным колебаниям карбоксилат-иона, смещены на 50 см^{-1} ($1620\text{--}1615\text{ см}^{-1}$, 1590 см^{-1}).

Таблица 3. Данные ИК-спектров продукта реакции ацетата меди с дигидрокверцетином

Область поглощения, см^{-1}	Длина волны, см^{-1}	
	Исходный дигидрокверцетин	Продукт реакции
1760–1520	1660–1650 (сильн.)	(слаб.), 1570 (сильн.)
1440–1220	1390 (ср.), 1325 (слаб.), 1290 (ср.)	1390 (сильн.), 1290 (ср.), 1270 (слаб.), 1440 (сильн.)
1200–1015	1185–1180 (сильн.), 1140 (слаб.), 1105 (слаб.)	1185–1180 (ср.), 1105 (сред.)

Примечание. Интенсивность поглощения сильн. – сильная; ср. – средняя; слаб. – слабая.

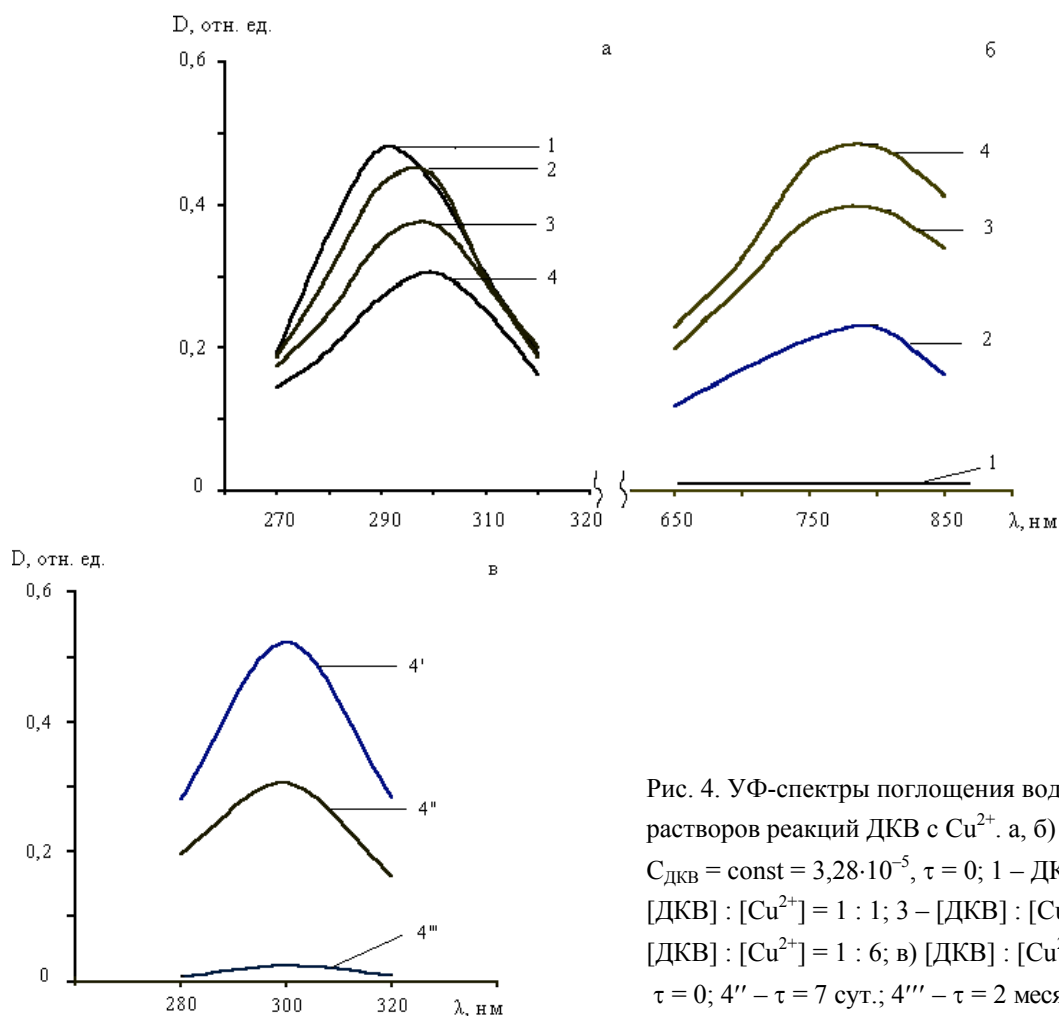


Рис. 4. УФ-спектры поглощения водных растворов реакций ДКВ с Cu^{2+} . а, б) $C_{\text{ДКВ}} = \text{const} = 3,28 \cdot 10^{-5}$, $\tau = 0$; 1 – ДКВ; 2 – [ДКВ] : [Cu²⁺] = 1 : 1; 3 – [ДКВ] : [Cu²⁺] = 1 : 3; 4 – [ДКВ] : [Cu²⁺] = 1 : 6; в) [ДКВ] : [Cu²⁺] = 1 : 6; 4' – $\tau = 0$; 4'' – $\tau = 7$ сут.; 4''' – $\tau = 2$ месяца

Содержание меди в комплексе по результатам анализа с бидинхониновой кислотой в 2% КОН составляет $10 \pm 1\%$. Полученные нами данные хорошо согласуются с образованием бис-флавоноидных комплексов меди аналогично структурам IX, комплексов меди с кверцетином [16].

Таким образом, можно отметить, что взаимодействие дигидрокверцетина с ионами металлов обуславливает образование различных структур комплексов, определяющихся природой иона металла.

Выводы

Методами электронной спектроскопии (по отношению интенсивности поглощения и в серии пересекающихся кривых с $\lambda_{\text{max}} = 290 \pm 2$ нм и $\lambda_{\text{max}} = 325 \pm 2$ нм в изобестической точке) подтверждено образование внутримолекулярных комплексов дигидрокверцетина с ионами натрия, калия и магния в водных растворах их солей.

Показано, что процесс комплексообразования подавляется в кислой среде ($\text{pH} < 3,8$), в присутствии поверхностно-активных веществ (поливинилпирролидон, декстран, глюкоза, спирт) и интенсифицируется в присутствии сильных электролитов.

Определена растворимость дигидрокверцетина в изотонических медицинских средах и оценена стабильность образующихся растворов. Высказано предположение о факторах, определяющих агрегативную устойчивость медицинских сред.

Изучена реакция взаимодействия ацетата меди (II) с дигидрокверцетином в водной среде. Показано, что образование комплексов меди с дигидрокверцетином в растворе сопровождается батохромным

сдвигом полосы поглощения с $\lambda_{\max} = 290 \pm 2$ нм до $\lambda_{\max} = 300 \pm 2$ нм, положение которой и интенсивность зависят от соотношения компонентов, времени проведения процесса, а также полным исчезновением второй полосы с $\lambda_{\max} = 325 \pm 2$ нм. Структура нерастворимого в воде осадка как комплекса меди с дигидрокверцетином установлена ИК-спектральным анализом.

Список литературы

1. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки // Вопросы питания. 1996. №2. С. 33-38.
2. Патент №2014841 Россия. Антиоксидантное, капилляропротекторное, противовоспалительное и антигистаминное средство / С.Я. Соколов, Н.А. Тюкавкина, В.К. Колхир и др. // Б.И. №12. 1994.
3. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. и др. Диквертин – новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство // Химический фармацевтический журнал. 1995. №9. С. 61.
4. Kandaswami C., Perkins E., Dizewiecki G., Soloniuk D.S., Middleton E. Jr. Differential inhibition of proliferation of human squamous cell carcinoma, gliosarcoma and embryonic fibroblast - like lung cells in culture by plant flavonoids // Anticancer Drugs. 1992. Vol. 3(5). P. 525–530.
5. Ильющенок Т.Ю., Хоменко А.И., Фригидова Л.М. и др. Фармакологические и радиозащитные свойства некоторых производных гамма-пирона (флаваноны и флаванолы) // Фармакология и токсикология. 1975. Т. 38. №5. С. 607.
6. Clegg K. Mary, Marton A.D. Phenolic compounds of black currents juice and their role as conservant of ascorbic acid // J. Food Technol. 1968. Vol. 3(3). P. 277–284.
7. Harper, Kevan A., Morton A.D., Roffe E. Phenolic compounds of black currents juice and their protective action on ascorbic acid. Mechanism of oxidation of ascorbic acid and its inhibition by flavonoids // J. Food. Technol. 1969. Vol. 4(3). P. 255–267.
8. Jung G., Hennings G., Pfeifer M., Bessler W.G. // Mol. Pharmacol. 1983. Vol 23(3). P. 698–702.
9. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. М., 1989. С. 275.
10. Еськин А.П., Левандский В.А., Полежаева Н.И. Метод количественного фотометрического определения дигидрокверцетина // Химия растительного сырья. 1998. №3. С. 41–46.
11. Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А. и др. Исследование кристаллической структуры дигидрокверцетина // Химический фармацевтический журнал. 1999. №1. С. 51–53.
12. Запрометов М.Н. Биохимия катехинов. М., 1964. 295 с.
13. Кемертелидзе Э.П., Георгиевский В.П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения. Тбилиси, 1976. 222 с.
14. Jeffrey A.M., Knight M., Evans W.C. The bacterial metabolism of flavonoids: hydroxylation of taxifolin // The reports of proceeding of the Society for General Microbiology published in J. Microbiology. 1969. Vol. 56(3) P. T-163.
15. Берштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. Л., 1975. 230 с.
16. Balogh-Hergovich E., Kaizer J., Speier G. Kinetics and mechanism of the Cu (I) and Cu (II) flavonolate-catalyzed oxygenation of flavonol. Functional quercetin 2,3-dioxygenase models // J. Molecular Catalysis A: Chemical. 2000. Vol. 159. P. 215–224.
17. Brown J.E., Khord H., Hider R.C., Rice-Evans C.A. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu^{2+} ions: implications for their antioxidant properties // Biochem. J. 1998. Vol. 330. P. 1173–1178.

Поступило в редакцию 10 июля 2001 г.

После переработки 26 сентября 2001 г.