

Дигидрокверцетин

Современный человек подвержен массе неблагоприятных воздействий – стрессу, плохому состоянию окружающей среды, усталости, перегрузкам. Выдержать без потерь такой ритм жизни невозможно.

Добавим сюда действие гиподинамии, никотина, алкоголя, жирной пищи, плохой воды и прочих «прелестей» цивилизации.

Наш организм катастрофически быстро изнашивается, мы болеем и умираем значительно раньше биологически отпущенного времени.

Утренний прием витаминов и антиоксидантов, пусть частично, но решает проблему недополученных растительных продуктов, несущественной прогулки на свежем воздухе, несостоявшегося похода в бассейн или лыжной прогулки.

Добровольцы, принимающие препарат Дигидрохверцетин в клинических испытаниях ДГК, зафиксировали положительные изменения были в показателях ЭКГ, дыхания, давления, пульса.

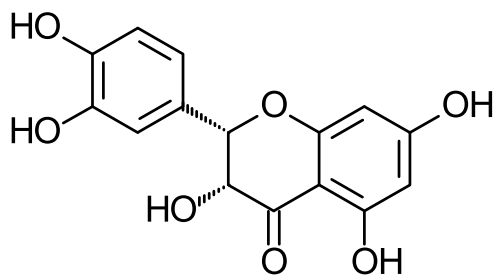
Отмечались их показания об улучшении настроения, активности, общего тонуса.

Кроме того, не было выявлено побочных эффектов препарата.

Предисловие

Сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, а также нарушения обмена веществ и иммунной системы давно названы болезнями века. Причин для бурного их роста предостаточно: стрессы, плохая экологическая обстановка, нездоровое питание, не удовлетворяющее естественные потребности организма в витаминах, малоподвижный образ жизни, ионизирующие и высокочастотные излучения, загрязнение воды и воздуха.

В последнее время интерес к фитопрепаратам значительно вырос, так как они более безопасны и более физиологичны для организма человека, чем привычные современной медицине синтетические препараты. Препараты растительного происхождения чаще всего представлены компонентами таких семейств химических соединений, как терпеноиды, стероиды, алкалоиды и флавоноиды. На страницах этого издания речь пойдет о фармакологических свойствах биофлавоноидов и, в частности, о наиболее интересном представителе этого класса соединений – дигидрокверцетине (ДГК), уникальном по своей совокупности физиологически активных качеств.



Дигидрокверцетин, структурная формула

Дигидрокверцетин – активный антиоксидант (25, 26), уникальный природный акцептор свободных радикалов (29,30), гепатопротектор (6), радиопротектор, препарат, обладающий противовоспалительными и обезболивающими свойствами (11, 22). За счет высоких комплексообразующих свойств ДГК выводит из организма тяжелые металлы (26), в том числе радионуклиды. ДГК – вещество, способствующее расширению кровеносных сосудов (16), замедляет развитие атеросклеротических бляшек за счет воздействия на липопротеиды крови (21), снижает синтез холестерина (23).

Но главное – дигидрокверцетин является уникальным иммуномодулятором (12).

С учетом образа жизни современных жителей мегаполиса, дигидрокверцетин – то вещество, которое необходимо всем и каждому: как для терапии уже развившихся недугов, так и для их профилактики, это – препарат, который позволит сохранять здоровье и активность долгие годы.

Теперь обо всем этом подробнее.

Немного истории

О существовании веществ, способных противостоять заболеваниям, человечество узнало в глубокой древности. Ведь и в те времена знахари спасали больных людей от тяжелых воспалительных, инфекционных заболеваний, кровотечений и прочего, когда не существовало препаратов синтетического происхождения. Первые попытки научно объяснить лечебный эффект природных препаратов относятся к XVI-XVII векам. Но только в XX веке наука получила возможность исследовать, понимать и объяснять механизм действия лекарственных средств.

Как всегда бывает, развитие науки шло от простого к сложному. Поэтому сначала исследовали и вводили в практику синтетические лекарственные средства как более простые и понятные по механизму действия и способу применения. Однако довольно

быстро пришло понимание того, что синтетические лекарственные средства приносят не только пользу, но и вред. На житейском уровне это выражается известной поговоркой «одно лечишь – другое калечишь», на медицинском языке говорят о побочном действии синтетических препаратов: нарушении работы печени, почек, плохой переносимости, аллергических реакциях и т.д.

Поэтому возродился интерес к растительным препаратам, как к обладающим полезными качествами «химии», но не имеющим таких побочных эффектов.

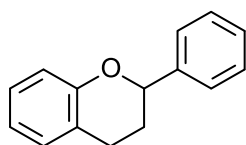
Сейчас ученые-исследователи ищут оптимальные пути извлечения этих веществ из растений в приемлемых количествах, не нарушая их молекулярной, кристаллической и пространственной структуры – основы их полезного действия.

В 1814 году французский исследователь Шеврель выделил первый флавоноид, названный впоследствии «кверцетин».

В России изучению флавоноидов положил начало известный ботаник Иван Парфеньевич Бородин (1847-1930) в 1873 году. Новый этап в исследовании биофлавоноидов начался с 1936 г., когда американские ученые венгерского происхождения Альбер Сент-Дьёрди и Иштван Русняк установили, что полное излечение от цинги возможно лишь в случае комбинации витамина С с другим веществом, повышающим устойчивость капилляров, и выделили это вещество (из цитрусовых), назвав его витамином Р (от англ. permeability - проницаемость). Впоследствии выяснилось, что витамин Р – это не одно вещество, а целый ряд соединений, и название витамин Р было заменено термином «биофлавоноиды».

Флавоноиды – растительные пигменты, образующиеся и откладывающиеся в разных частях растения, а с химической точки зрения это фенольные соединения, способные активно окисляться (антиоксиданты). Это свойство и лежит в основе фармакологического действия флавоноидов. Флавоноиды присутствуют практически во всех растениях. Они участвуют в процессах клеточного дыхания, защищают растения от вредных воздействий и формируют их пигментацию. В настоящий момент известно около 4000 биофлавоноидов.

В основе структуры биофлавоноидов лежит гетероциклическое соединение флаван, а их многообразие обусловлено вариантами расположения заместителей (гидрокси-, метокси- и других групп) в ароматической и гетероциклической частях молекулы.



Флаван, родоначальник ряда

Наиболее активным из флавоноидов является дигидрокверцетин (2R,3R-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-[3',4'-дигидроксифенил]-4H-1-бензопиран-4-он, или 3,3',4',5,7-пентагидроксифлаванон).

Уровень развития лабораторной и промышленной техники XX века долго не позволял получать биофлавоноиды, в том числе дигидрокверцетин, в сколько-нибудь значимых количествах, что поставило барьер на внедрении их в медицинскую практику. Долгое время считалось, что дигидрокверцетин содержится только в дорогостоящем сырье – в цитрусовых, косточках винограда, софоре японской, лепестках розы, стеблях гинкго билоба. Из-за дороговизны сырья производство целебной субстанции как в нашей стране, так и за рубежом а, следовательно, и выпуск на ее основе фармацевтических препаратов был практически невозможен – вплоть до появления методик извлечения дигидрокверцетина из древесины хвойных пород.

В конце 1960-х профессор Тюкавкина Н.А. с группой учёных выделила дигидрохверцетин из древесины лиственницы. Уникальность этого научного открытия была в том, что вещество из растения получили не в виде настойки, мази, вытяжки (экстракта), как со старых времен привыкли использовать фитопрепараты, а в виде индивидуального вещества, кристаллического порошка. Теперь его стало возможным применять в виде капсул или таблеток, в концентрациях, в сотни раз превосходящих прежние экстракты.

Итак, случился переворот в изучении биофлавоноидов, было получено натуральное действующее вещество, которое легко могло конкурировать с синтетическими лекарственными средствами.

Проблема свободных радикалов

Свободные радикалы постоянно образуются в организме как при воздействии внешних факторов (свет, ионизирующие излучения), при заболеваниях (при воспалении), так и в здоровом состоянии, в процессах клеточного дыхания.

В организме существуют механизмы борьбы с избыточным количеством свободных радикалов, а увеличение их образования неизбежно ведет к разрушению мембран клеток, а, следовательно, к их гибели и мутациям.

Избежать образования свободных радикалов невозможно, но бороться с ними необходимо.

Проблема состоит не в образовании свободных радикалов - этот процесс неизбежен, - а в их эффективном связывании, обезвреживании и выведении из организма.

Естественно, организм выработал внутреннюю защиту от подобных ядов: цитохром С, супероксиддисмутазу, убихинон. Не всегда этих внутренних резервов хватает, чтобы противостоять натиску свободных радикалов. В этом случае необходима помощь извне для утилизации агрессивных разрушителей клеток мозга, сердца, сосудов, печени.

Общеизвестно, что при многих заболеваниях (в частности, при всех воспалительных заболеваниях) развивается оксидативный стресс. В некоторых случаях окислительные реакции с участием кислородных радикалов избыточны и, таким образом, становятся основным патологическим фактором в развитии заболевания. К болезням «свободных радикалов» относят онкологические заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и ее осложнения – инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, инсульт, заболевания кожи и соединительной ткани и нервной ткани. Усиление свободно-радикальных процессов способствует развитию вышеперечисленных патологических состояний, а также приводят к преждевременному старению.

Особенно много свободных радикалов образуется во время бактериальных и вирусных заболеваний. Это обычная реакция «первой линии» защиты организма от микробов, составная часть неспецифического иммунитета, однако избыточно образующиеся радикалы должны быть быстро удалены еще до того, как у них появится возможность разрушать мембраны здоровых клеток.

Еще одним источником свободных радикалов являются различные виды ионизирующего излучения, в том числе применяемого в медицине (рентгеновское излучение при флюорографии, компьютерной томографии).

ДГК - эталонный антиоксидант

Исходя из структуры молекулы дигидрохверцетина, можно было предположить, что он будет обладать превосходными антирадикальными, антиоксидантными свойствами. Поэтому получение высокочистого ДГК в значимых количествах с сохранением его молекулярной и кристаллической структур стало жизненно необходимым условием для изучения его свойств и исследования возможности использования его в медицине. Группе

исследователей ИПБ РАН во главе с Уминским А.А. удалось выделить и получить в чистом виде монокристалл высокой степени очистки (98%).

Как показали исследования (25, 26, 32), дигидрохверцетин, благодаря своей уникальной молекулярной структуре, нейтрализует вредные, токсичные для организма свободные радикалы, предохраняя от разрушения клеточные мембраны, снижает вредные последствия окислительного стресса.

Лабораторные и клинические исследования (30,31) показали, что дигидрохверцетин, выделенный из лиственницы, обладает высокой антиоксидантной активностью, превышающей ранее известные природные аналоги – витамины В, С, β - каротин, токоферол – в десятки раз (4). Если суточная доза аскорбиновой кислоты как антиоксиданта, по мнению лауреата нобелевской премии Лайнуса Полинга, составляет несколько граммов, то ДГК «работает» как антиоксидант в дозах в десятки раз ниже, чем витамин С.

Из-за этих свойств ДГК считают эталонным антиоксидантом.

На основе ДГК создан ряд средств, применяющихся в медицине – как биодобавок, так и лекарств, лечебное свойство которых подтверждено аттестацией по официально принятым для лекарственных препаратов методикам испытаний (7, 16,17).

ДГК - противоопухолевое действие

Было проведено много исследований на предмет противоопухолевой активности препарата. За основу брали базовые известные звенья канцерогенеза – перекисное окисление, накопление канцерогенных субстанций, мутации ДНК и потеря клетками способности контролировать свое деление и запрограммированную гибель при накоплении мутаций в генетическом аппарате.

Издавна врачи замечали, что длительное употребление продуктов, богатых биофлавоноидами, уменьшало риск возникновения опухолевых заболеваний. Как стало позже известно, дигидрохверцетин способен активировать апоптоз клеток (29), блокируя тем самым развитие в организме патологических клеточных популяций.

Свободнорадикальное перекисное окисление липидов клетки, в том числе при контакте органов с канцерогенными веществами, например, бензидином, в присутствии дигидрохверцетина существенно уменьшалось, а значит и пресекался один из механизмов канцерогенеза (28). Так же было показано, что дигидрохверцетин способен сам участвовать в обезвреживании канцерогенов, активируя естественные ферментные системы детоксикации (20).

Т-лимфоциты наряду с моноцитами, макрофагами, клетками-киллерами в присутствии ДГК осуществляют значительно более эффективное действие, чем без введения препарата.

ДГК продемонстрировал модулирующее действие на цитотоксические лимфоциты и нейтрофилы (12, 19), что в комплексе с данными о выраженной антиоксидантной активности свидетельствует о защите клеток организма от внешней и внутренней агрессии.

Кроме того, было показано, что ДГК, в отличие от многих других препаратов, не снижает образование белков теплового шока (5), которые участвуют в защите белков клетки от воздействия повреждающих факторов, в том числе химических агентов и высокой температуры.

ДГК - иммуномодулятор

Иммуномодуляторы, созданные природой и человеком – это вещества, способные наладить работу сложного механизма иммунитета, стимулировать ослабленные звенья защиты и нормализовать чрезмерно активированные процессы иммунной реакции.

T-лимфоциты циркулируют в крови человека, им отводится главная роль в «убийстве» чужеродных объектов. Но, несмотря на главенствующую роль в иммунитете, они не способны распознать «чужака», чтобы выставить против него строго специфическое оружие. Представляют T-клеткам объект для уничтожения макрофаги и дендритные клетки, то есть клетки, умеющие распознавать «врага»: вирус ли это, бактерия или раковая клетка. Если в действии макрофагов произойдет сбой, T-клетки не смогут уничтожить «врага». Следующими важнейшими звеньями цепи иммунитета являются интерлейкины и интерферон, производные T-лимфоцитов. Без сложного взаимодействия клеток через интерлейкины, вызывающие, в случае опасности, быстрое размножение T- и B-лимфоцитов, в том числе и противоопухолевых клеток-киллеров (КК) – возникнет иммунодефицит и начнется патологический процесс.

Флавоноиды, в том числе и ДГК, повышают активацию T-лимфоцитов путем стимулирования выработки интерферонов.

Дигидрокверцетин активирует макрофаги – клетки тревоги иммунного аппарата, при этом ограничивая агрессию кислородного взрыва свободных радикалов, что позволяет активно бороться с чужеродными агентами, не переходя на разрушение собственных тканей.

ДГК и сердечнососудистые заболевания

Почему изнашиваются так быстро органы человеческого тела? Недостаток растительной пищи, кислородное голодание, гиподинамия, никотин, алкоголь – вот ответ на вопрос. В результате – все те же, уже упомянутые свободные радикалы разрушают клетки сосудов, печени, кожи, сердца и т.д. Внутренние антирадикальные резервы не справляются с натиском токсических веществ. Вывод бесспорный – надо помогать организму освобождаться от недоокисленных продуктов и блокировать образование цепочки свободно-радикальных реакций.

Клетки сердца и сосудов особенно подвержены действию радикалов. В длительном процессе развития атеросклероза отводится важная роль воспалению сосудистой стенки и повреждению выстилки сосудов – эндотелия, так как липопротеины крови, несущие холестерин, прикрепляются к ломким, поврежденным стенкам, а далее холестерин откладывается в виде бляшек, сужая просвет сосудов, и вызывает ишемическую болезнь, что, в свою очередь, увеличивает риск развития инфарктов, инсультов. Ученые доказали что флавоноиды (дигидрокверцетин) блокирует фермент, ответственный за синтез холестерина, тем самым снижает его выработку в организме (21,23). Неверно считать, что, избавив свою пищу от холестеринсодержащих продуктов, мы избавимся от холестерина. Большая часть холестерина синтезируется в организме. Современная медицина применяет ряд антихолестериновых препаратов синтетического происхождения, которые успешно утилизируют лишний холестерин. Но в силу ряда причин, прежде всего высокой цены, они малодоступны, кроме того, как и все синтетические лекарственные препараты, обладают целым рядом побочных эффектов. Дигидрокверцетин – вещество природного происхождения, тормозящее действие фермента, создающего холестерин (23).

ДГК и язвенная болезнь

В комплексе факторов, вызывающих образование эрозий и язв слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта – желудка и двенадцатиперстной кишки, важную роль отводят – психо-эмоциональному стрессу и нервным перегрузкам.

Как известно, эпителий желудочно-кишечного тракта у человека полностью обновляется за 24 часа. Старый эпителий переваривается, разрушается, новый вырастает. Гормоны стресса сужают сосуды желудочно-кишечного тракта, при этом подача кислорода к тканям резко уменьшается, усиливается секреция желез, повышается концентрация

кислоты, а скорость возобновления эпителия уменьшается. Тем самым создается благоприятная почва для развития язвенной болезни. Последнее время клиницистами также рассматривается бактериальная природа язвенной болезни, т.е. на благодатную почву стрессированного желудка поселяется бактерия хеликобактер пилори, развивается там, вызывая язву. По мнению зарубежных исследователей, флавоноиды (ДГК) снимают спазм сосудов, органы ЖКТ насыщаются кислородом, нормализуется скорость обновления эпителия и выработка желудочного сока. Кроме того, ДГК обладает антибактериальными свойствами (8), и так же может быть эффективным при уничтожении хеликобактера.

ДГК и аллергические заболевания

Аллергия представляет собой чрезмерную иммунную реакцию на определенные агенты живого и неживого происхождения. Уже в 1930-х годах был известен флавоноид, успешно применявшийся в виде назального аэрозоля как противоаллергический препарат. Давно известно, что флавоноиды снимают отек полости носа, гортани, облегчают дыхание. В данной ситуации флавоноиды работают, как антигены, связываясь с антителами в крови человека.

Рядом исследователей был обнаружен яркий противоаллергический эффект при употреблении флавоноидов внутрь (35), причем лечебный эффект сравним с таковым при назначении препарата, препятствующего выделению биологически активных веществ, запускающих механизмы аллергических реакций.

ДГК и бактериальные инфекции

Использование флавоноидов против бактерий и грибковых заболеваний имеет две цели: убить бактериальные и грибковые клетки и нейтрализовать бактериальные токсины.

Механизм бактерицидного действия ДГК пока неизвестен, но бактерицидный эффект - несомненный. Микробиологи доказали, что большинство патогенных штаммов бактерий прекращали или замедляли рост в присутствии биофлавоноидов. Несомненным доказательством антибактериального действия ДГК являются исследования по заживлению гнойных ран в Институте хирургии им. Вишневского РАМН. Отечественные специалисты разработали перевязочные средства, насыщенные ДГК для обеззараживания гнойных раневых поверхностей. Эффект от использования данного материала превзошел все ожидания. Заживление ран, снятие воспаления и нагноения происходило в несколько раз быстрее, чем с обычным перевязочным материалом. Дигидрохверцетин обладает сильными антибактериальными свойствами, тормозящими гнилостные процессы. Последнее время исследователи склонны считать его природным аналогом антибиотиков.

Кроме того, было показано, что ДГК обладает противогрибковыми свойствами (8).

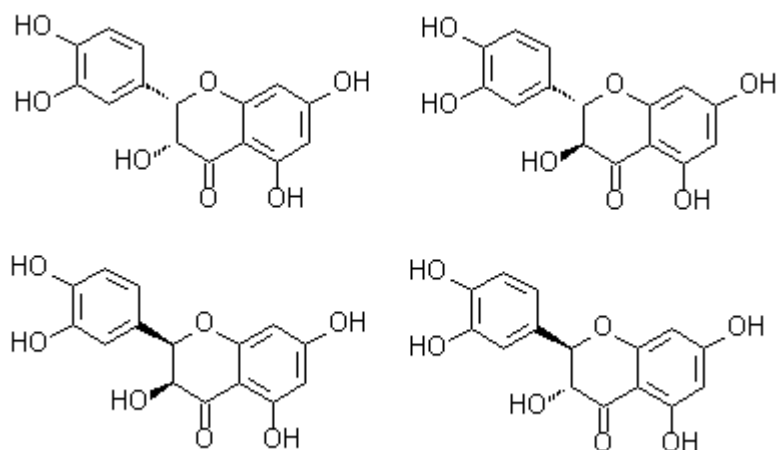
Особенности производства

Но почему же до сих пор, несмотря на то, что с момента, как был открыт путь к промышленному получению ДГК, прошло немало лет, это уникальное вещество еще не завоевало принадлежащей ему по праву славы?

Дело в том, что работа не с синтетическими, а с природными веществами поставила перед учеными и технологами новую и очень трудноразрешимую задачу. У синтетических веществ, с которыми и ученые, и производственники имели дело раньше, молекула была прочной и устойчивой. У природных веществ молекулы более лабильные (легко изменяемые). С одной стороны, это приводит к тому, что природные вещества, и дигидрохверцетин в том числе, способны воздействовать не на один процесс, протекающий в организме, а сразу на несколько, что является их важным преимуществом

перед синтетическими препаратами. С другой стороны – это делает природные вещества неустойчивыми к тем воздействиям, к которым синтетические вещества вполне устойчивы.

Свою биологическую активность дигидрокверцетин проявляет лишь тогда, когда он находится в R,R – конфигурации – так называемый «монокристаллический» ДГК (вспомним его химическое название – 2R,3R-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-[3',4'- дигидроксифенил]-4H-1-бензопиран-4-он). Но возможны и другие его конформации (оптические изомеры) – S,S; R,S; S,R – в которые он может переходить за счет вальденовского обращения под воздействием температуры, растворителя, pH среды. Смесь всех четырех оптических изомеров называют «поликристаллическим» дигидрокверцетином.



Возможные конфигурации дигидрокверцетина – R,R, R,S, S,S, S,R.

Так как практически все экстракционные процессы связаны с воздействием на растительное сырье либо температуры, либо агрессивных растворителей, либо pH, то извлечь дигидрокверцетин с сохранением его природной структуры (монокристаллический) долгое время не получалось. Под воздействием условий выделения извлекалось вещество, имеющее лишь ¼ от активности чистого ДГК (поликристаллический ДГК). Фактически получался лишь более дорогой аналог бензоата натрия – неплохой консервант, безвредный, но практически лишенный уникальных биологически активных свойств настоящего природного дигидрокверцетина – противовоспалительных, противораковых, иммуномодулирующих, гепатопротекторных.

Нами по результатам проведенных исследований были подобраны такие условия процесса выделения дигидрокверцетина из природного сырья (лиственницы даурской), при которых не происходит разрушения природной молекулы. Нам удалось получить ДГК в его естественной кристаллической форме – монокристалл, то есть кристалл, построенный из молекул только одной конформации. По степени чистоты и по биологической активности – по всему спектру биологической активности, не только антиоксидантной – такой дигидрокверцетин не имел и не имеет аналогов в мире.

Заключение

В данной брошюре Вы познакомились с физико-химическими и биологическими свойствами биофлавоноидов и, в частности, их ярчайшим представителем – дигидрокверцетином.

Как можно доступней мы хотели донести информацию об уникальности этого вещества, раскрыть механизмы патологических процессов и биохимического воздействия ДГК на них.

1. ДГК - продлевает жизнь здоровым клеткам организма, нейтрализуя и удаляя из него недоокисленные агрессивные вещества – свободные радикалы.
2. ДГК - снимает воспаление в капиллярах, улучшает циркуляцию крови.
3. ДГК - нормализует уровень холестерина, лечит сердечнососудистые заболевания.
4. ДГК – способствует апоптозу (естественной запрограммированной гибели) клеток, несущих мутации и опухолевых клеток, блокирует образование канцерогенов в организме, нейтрализует канцерогены.
5. ДГК - природный антибиотик с выраженными бактерицидными и противогрибковыми свойствами.
6. ДГК – естественный гастропротектор, защищает печень, способствует скорейшему заживлению эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта.
7. ДГК – противоаллергическое вещество, препятствующее выбросу компонентов аллергических реакций, купирующее аллергические процессы.
8. ДГК - природный анальгетик, снимающий умеренные боли, уменьшающий выраженность воспаления
9. ДГК – уникальный радиопротектор.
10. Иммуномодулирующий эффект ДГК делает его незаменимым и как профилактическое средство, что особенно актуально для такой группы трудно диагностируемых и слабоизлечиваемых заболеваний, как аутоиммунные.

Литература

1. Eroпкин М Iу ; Gudkova Т M ; Konovalova N I ; Shchekanova S M ; Iaglovskaia I B ; Eroпкиna E M ; Kiselev O I Antiviral action of some antioxidants/antihypoxants and their combinations with remantadine against human influenza A(H3N2) virus studied in in vitro models *Eksp Klin Farmakol.* 2007; 70(5):33-7 (ISSN: 0869-2092)
2. Eroпкин М Iу ; Eroпкиna E M ; Kiselev O I Studying the effect of antioxidants and/or antihypoxants on cell cultures under conditions of cytotoxic action of rimantadine. *Eksp Klin Farmakol.* 2007; 70(3):56-61 (ISSN: 0869-2092)
3. Fedosova N F ; Alisievlch S V ; Lyadov K V ; Romanova E P ; Rudko I A ; Kubatiev A A Mechanisms underlying diquertin-mediated regulation of neutrophil function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med.* 2004; 137(2):143-6 (ISSN: 0007-4888)
4. Plotnikov M B ; Plotnikov D M ; Alifirova V M ; Aliev O I ; Maslov M Iу ; Vasil'ev A S ; Tiukavkina N A Clinical efficacy of a novel hemorheological drug ascovertin in patients with vascular encephalopathy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2004; 104(12):33-7 (ISSN: 1997-7298)
5. Budagova K R ; Zhmaeva S V ; Grigor'ev A N ; Goncharova A Y ; Kabakov A E Flavonoid dihydroquercetin, unlike quercetin, fails to inhibit expression of heat shock proteins under conditions of cellular stress. *Biochemistry (Mosc).* 2003; 68(9):1055-61 (ISSN: 0006-2979)
6. Teselkin Y O ; Babenkova I V ; Kolhir V K ; Baginskaya A I ; Tjukavkina N A ; Kolesnik Y A ; Selivanova I A ; Eichholz A A Dihydroquercetin as a means of antioxidative defence in rats with tetrachloromethane hepatitis. *Phytother Res.* 2000; 14(3):160-2 (ISSN: 0951-418X)
7. Babenkova I V ; Teselkin I u O ; Makashova N V ; Guseva M R Antioxidative activity of histochrome and some other drugs used in ophthalmology *Vestn Oftalmol.* 1999; 115(4): 22-4 (ISSN: 0042-465X)
8. Pacciaroni Adel V ; Gette M de L ; Derita M ; Ariza-Espinar L ; Gil R R ; Zacchino S A ; Silva G L Antifungal activity of *Heterothalamus alienus* metabolites. *Phytother Res.* 2008; 22(4): 524-8 (ISSN: 1099-1573)
9. Delporte C ; Backhouse N ; Erazo S ; Negrete R ; Vidal P ; Silva X ; López-Pérez J L ; Feliciano A S ; Muñoz O Analgesic-antiinflammatory properties of *Proustia pyrifolia* *J Ethnopharmacol.* 2005; 99(1):119-24 (ISSN: 0378-8741)
10. Dok-Go H ; Lee K H ; Kim H J ; Lee E H ; Lee J ; Song Y S ; Lee Y H ; Jin C ; Lee Y S ; Cho J Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Brain Res.* 2003; 965(1-2):130-6 (ISSN: 0006-8993)
11. Cechinel-Filho V ; Vaz Z R ; Zunino L ; Calixto J B ; Yunes R A Antinociceptive and anti-oedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50(3):281-5 (ISSN: 0004-4172)
12. Schwartz A ; Middleton E Comparison of the effects of quercetin with those of other flavonoids on the generation and effector function of cytotoxic T lymphocytes. *Immunopharmacology.* 1984; 7(2):115-26 (ISSN: 0162-3109)
13. Huang M T ; Wood A W ; Newmark H L ; Sayer J M ; Yagi H ; Jerina D M ; Conney A H Inhibition of the mutagenicity of bay-region diol-epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons by phenolic plant flavonoids. *Carcinogenesis.* 1983; 4(12):1631-7 (ISSN: 0143-3334)
14. Bjeldanes L F ; Chang G W Mutagenic activity of quercetin and related compounds. *Science.* 1977; 197(4303):577-8 (ISSN: 0036-8075)
15. Wang Y H ; Wang W Y ; Chang C C ; Liou K T ; Sung Y J ; Liao J F ; Chen C F ; Chang S ; Hou Y C ; Chou Y C ; Shen Y C Taxifolin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through its anti-oxidative effect and modulation of NF-kappa B activation. *J Biomed Sci.* 2006; 13(1):127-41 (ISSN: 1021-7770)

16. Nishioka K ; Hidaka T ; Nakamura S ; Umemura T ; Jitsuiki D ; Soga J ; Goto C ; Chayama K ; Yoshizumi M ; Higashi Y Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res.* 2007; 30(9):775-80 (ISSN: 0916-9636)
17. Grimm T ; Skrabala R ; Chovanová Z ; Muchová J ; Sumegová K ; Liptáková A ; Duracková Z ; Högger P Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol.* 2006; 6:4 (ISSN: 1472-6904)
18. Trebatická J ; Kopasová S ; Hradečná Z ; Cinovský K ; Skodáček I ; Suba J ; Muchová J ; Zitanová I ; Waczulíková I ; Rohdewald P ; Duracková Z Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 15(6): 329-35 (ISSN: 1018-8827)
19. Smolarz HD ; Surdacka A ; Rolinski J Influence of ethyl acetate extract and quercetin-3-methyl ether from *Polygonum amphibium* on activation lymphocytes from peripheral blood of healthy donor in vitro. *Phytother Res.* 2003; 17(7):744-7 (ISSN: 0951-418X)
20. Lee SB ; Cha KH ; Selenge D ; Solongo A ; Nho CW The chemopreventive effect of taxifolin is exerted through ARE-dependent gene regulation. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(6): 1074-9 (ISSN: 0918-6158)
21. Casaschi A ; Rubio BK ; Maiyoh GK ; Theriault AG Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase (DGAT) and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) by the flavonoid, taxifolin, in HepG2 cells: potential role in the regulation of apolipoprotein B secretion. *Atherosclerosis.* 2004; 176(2):247-53 (ISSN: 0021-9150)
22. Wang YH ; Wang WY ; Liao JF ; Chen CF ; Hou YC ; Liou KT ; Chou YC ; Tien JH ; Shen Y C Prevention of macrophage adhesion molecule-1 (Mac-1)-dependent neutrophil firm adhesion by taxifolin through impairment of protein kinase-dependent NADPH oxidase activation and antagonism of G protein-mediated calcium influx. *Biochem Pharmacol.* 2004; 67(12):2251-62 (ISSN: 0006-2952)
23. Theriault A ; Wang Q ; Van Iderstine SC ; Chen B ; Franke AA ; Adeli K Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid. *J Lipid Res.* 2000; 41(12):1969-79 (ISSN: 0022-2275)
24. Cechinel-Filho V ; Vaz ZR ; Zunino L ; Calixto JB ; Yunes RA Antinociceptive and anti-oedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50(3):281-5 (ISSN: 0004-4172)
25. Crespo I ; García-Mediavilla MV ; Almar M ; González P ; Tuñón MJ; Sánchez-Campos S; González-Gallego J Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(5): 1555-69 (ISSN: 0278-6915)
26. Teixeira S ; Siquet C ; Alves C ; Boal I ; Marques MP ; Borges F ; Lima JL ; Reis S Structure-property studies on the antioxidant activity of flavonoids present in diet. *Free Radic Biol Med.* 2005; 39(8):1099-108 (ISSN: 0891-5849)
27. Sadeghipour M ; Terreux R ; Phipps J Flavonoids and tyrosine nitration: structure-activity relationship correlation with enthalpy of formation. *Toxicol In Vitro.* 2005; 19(2): 155-65 (ISSN: 0887-2333)
28. Makena PS ; Chung KT Effects of various plant polyphenols on bladder carcinogen benzdine-induced mutagenicity. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(10):1899-909 (ISSN: 0278-6915)
29. Brusselmans K ; Vrolix R ; Verhoeven G ; Swinnen JV Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. *J Biol Chem.* 2005; 280(7):5636-45 (ISSN: 0021-9258)

30. Kostyuk VA ; Potapovich AI ; Strigunova EN ; Kostyuk TV ; Afanas'ev IB Experimental evidence that flavonoid metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase. Arch Biochem Biophys. 2004; 428(2):204-8 (ISSN: 0003-9861)
31. Kostyuk VA ; Kraemer T ; Sies H ; Schewe T Myeloperoxidase/nitrite-mediated lipid peroxidation of low-density lipoprotein as modulated by flavonoids. FEBS Lett. 2003; 537(1-3):146-50 (ISSN: 0014-5793)
32. Sasaki N ; Toda T ; Kaneko T ; Baba N ; Matsuo M Protective effects of flavonoids on the cytotoxicity of linoleic acid hydroperoxide toward rat pheochromocytoma PC12 cells. Chem Biol Interact. 2003; 145(1):101-16 (ISSN: 0009-2797)
33. Min BS ; Lee HK ; Lee SM ; Kim YH ; Bae KH ; Otake T ; Nakamura N ; Hattori M Anti-human immunodeficiency virus-type 1 activity of constituents from Juglans mandshurica. Arch Pharm Res. 2002; 25(4):441-5 (ISSN: 0253-6269)
34. Haraguchi H ; Ohmi I ; Fukuda A ; Tamura Y ; Mizutani K ; Tanaka O ; Chou WH Inhibition of aldose reductase and sorbitol accumulation by astilbin and taxifolin dihydroflavonols in Engelhardtia chrysolepis. Biosci Biotechnol Biochem. 1997; 61(4):651-4 (ISSN: 0916-8451)
35. Middleton E ; Drzewiecki G Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents. Biochem Pharmacol. 1984; 33(21):3333-8 (ISSN: 0006-2952)
36. Bronner C ; Landry Y Kinetics of the inhibitory effect of flavonoids on histamine secretion from mast cells. Agents Actions. 1985; 16(3-4):147-51 (ISSN: 0065-4299)