



Юрий Семенович ТАРАХОВСКИЙ

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино). Автор более 90 научных работ, в том числе монографии «Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ» (2011 г.).



Юрий Александрович КИМ

Доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института биофизики клетки РАН (Пушино). Автор более 120 научных работ, в том числе монографии «Биофизические основы действия тритерпеновых гликозидов даммаранового ряда на биомембраны и клетки» (1996 г.).



Болатбек Серикбаевич АБДРАСИЛОВ

Доктор биологических наук, профессор, ректор Академии государственного управления при Президенте Республики Казахстан (Астана, Республика Казахстан). Автор более 60 печатных работ, в том числе монографии «Биофизические основы действия тритерпеновых гликозидов даммаранового ряда на биомембраны и клетки» (1996 г.).



Евгений Назибович МУЗАФАРОВ

Доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биотехнологии Тульского государственного университета. Специалист в области физиологии растений. Автор более 180 научных публикаций, в том числе пяти монографий. Основные публикации посвящены функциям и роли флавоноидов в регуляции метаболизма растений.

ISBN 978-5-91874-043-9



9 785918 740439 >

Тараховский Ю.С., Ким Ю.А.,
Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н.

Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина

Тараховский Ю.С.
Ким Ю.А.
Абдрасилов Б.С.
Музафаров Е.Н.

Флавоноиды:

**биохимия,
биофизика,
медицина**



Synchrobook
Пушино
2013

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Институт теоретической и экспериментальной биофизики
Институт биофизики клетки

Академия государственного управления при Президенте
Республики Казахстан

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Тульский государственный университет

**Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С.,
Музафаров Е.Н.**

**Флавоноиды:
биохимия, биофизика, медицина**

Synchrobook
Пушино
2013

УДК 581.198; 577.352
ББК 28.072
Т 19

*Рекомендовано к изданию
Ученым советом Института теоретической
и экспериментальной биофизики
Российской академии наук*

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор *В.П. Зинченко*,
доктор биологических наук *Ю.Н. Корыстов*

Технический редактор-корректор *С.М. Кузнецова*
Иллюстрации представлены в авторской редакции

Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Тараховский Ю. С.,
Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С., Музафаров Е. Н.; [отв. ред. Е.И. Маевский] –
Пушино: Synchronobook, 2013. – 310 с.

ISBN 978-5-91874-043-9

В научном мире интерес к флавоноидам очень высок. Строго и вместе с тем увлекательно написанная монография содержит новейшие сведения о действии флавоноидов на организм человека и животных. В книге обсуждаются пути влияния этих веществ на сигнальные и регуляторные системы клеток, рассмотрены биохимические и биофизические механизмы их действия. Работа содержит обширный библиографический материал, в ней представлены также результаты собственных исследований авторов.

Книга рассчитана на биохимиков, биофизиков, физиологов, фармакологов и врачей. Она может быть также рекомендована студентам и аспирантам соответствующих специальностей.

Ответственный редактор:
доктор медицинских наук, профессор *Е.И. Маевский*

ISBN 978-5-91874-043-9



9 785918 740439 >

© Коллектив авторов, 2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Часть 1. Важнейшие флавоноиды	8
1.1. Флавоноиды – полифенолы растений.....	8
1.2. Флавананы.....	10
1.3. Флавоны.....	18
1.4. Флавонолы.....	21
1.5. Флаваноны.....	32
1.6. Флаванолы (дигидрофлавонолы).....	46
1.7. Изофлавоны (изофлавоноиды).....	49
1.8. Халконы.....	54
1.9. Антоцианы (антоцианины).....	64
1.10. Ауруны.....	76
1.11. Неофлавоноиды.....	86
Часть 2. Механизмы действия флавоноидов	
2.1. Биодоступность и фармакокинетика флавоноидов.....	96
2.2. Антиоксидантные свойства флавоноидов.....	101
2.2.1. Окислительно-восстановительные реакции.....	101
2.2.2. Окислительный стресс в живых системах.....	102
2.2.3. Индуцированное окисление липидов.....	108
2.2.4. Другие продукты окисления.....	111
2.2.5. Флавоноиды как антиоксиданты.....	114
2.2.6. Продукты окисления в клеточной сигнализации.....	117
2.3. Флавоноиды как хелаторы металлов.....	120
2.3.1. Взаимодействие флавоноидов с металлами.....	122
2.3.2. Липофильность металлокомплексов.....	124
2.3.3. Стехиометрия металлокомплексов.....	125

2.4. Действие флавоноидов на биологические мембраны.....	127
2.4.1. Взаимодействие флавоноидов с фосфолипидным бислоем.....	133
2.4.2. Локализация флавоноидов в бислое.....	134
2.4.3. Проникновение флавоноидов через фосфолипидный бислой...	137
2.4.4. Влияние на фазовое поведение липидов.....	140
2.4.5. Агрегация и слияние мембран.....	142
2.4.6. Структурная гетерогенность биологических мембран.....	145
2.4.7. Регуляторные процессы в рафтах и кавеолах.....	149
2.4.8. Взаимодействие флавоноидов с рафтами и кавеолами.....	151
2.5. Влияние флавоноидов на сигнальные системы клетки.....	154
2.5.1. Рецепторы цитокинов.....	156
2.5.2. Рецепторы тирозинкиназ.....	158
2.5.3. Интегрины.....	159
2.5.4. Пероксисомы и PPAR.....	161
2.5.5. Ядерный фактор NF-κB и медиаторы воспаления.....	162
2.5.6. Рецепторы, сопряженные с G-белком.....	166
2.5.7. Адипокины и метаболический синдром.....	167
2.5.8. Фактор апоптоза TRIAL и антиканцерогенное действие.....	174
2.5.9. Профилактика нейродегенеративных заболеваний.....	178
2.5.10. Флавоноиды в преодолении устойчивости к лекарствам.....	190
2.5.11. Защита кожи от УФ-радиации.....	195
2.5.12. Бактерицидные свойства флавоноидов.....	201
Заключение.....	205
Литература.....	208
Принятые сокращения.....	303

Введение

Флавоноиды принадлежат к классу полифенольных соединений растительного происхождения. Их можно отнести к вторичным продуктам метаболизма растений. Однако среди вторичных продуктов эта группа веществ является одной из наиболее заметных, благодаря участию во многих ключевых процессах роста и развития растений [1]. Флавоноиды не только участвуют в пигментации растений и могут определять окраску цветов. Они играют заметную роль в процессах клеточной сигнализации и сами могут служить в качестве мессенджеров химических сигналов, участвуют в процессах репродукции растений и, в частности, в процессах развития и функционирования пыльцы, накоплении нектара, в созревании плодов и семян. Новые данные позволяют предположить, что флавоноиды могут участвовать в процессах экспрессии генов, изменять активность регуляторных белков и участвовать в регуляции клеточного деления. Однако наиболее заметную роль флавоноиды играют в защите растений от различных неблагоприятных факторов окружающей среды. К ним следует отнести действие ультрафиолета, температурный стресс, повышенные концентрации тяжелых металлов. Флавоноиды играют огромную роль в защите растений от бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, от проникновения паразитов и повреждения насекомыми. Одной из наиболее заметных функций флавоноидов является их участие в защите растений от окислительного стресса благодаря выраженной антиоксидантной активности [1].

Разнообразие флавоноидов огромно и составляет около восьми тысяч веществ. При этом известно, что до 20 % фиксируемого при фотосинтезе углерода идет на производство полифенольных соединений, среди которых значительное место занимают флавоноиды [2;3]. В клетках животных и человека флавоноиды не синтезируются, и присутствие флавоноидов в тканях полностью зависит от потребления в пищу растительных продуктов [4]. Хертог (Hertog) одним из первых оценил размеры потребления флавоноидов большими группами населения [5]. Было показано, что смертность от инфаркта миокарда среди пожилых людей характеризуется обратной корреляцией с потреблением флавоноидов [6]. В то же время этим автором не было обнаружено связи между потреблением флавоноидов и онкологическими заболеваниями [7;8]. Проведенные позже на многих тысячах добровольцев многолетние наблюдения связи между потреблением флавоноидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями выявляли наличие корреляции не во всех случаях. Более поздние исследования связи потребления флавоноидов с заболеваниями раком также не дали однозначного результата [9]. Вопрос о влиянии флавоноидов на здоровье человека остается открытым до настоящего времени. В отличие от общепризнанных витаминов, например витамина Е или витамина С,

отсутствие в пище флавоноидов не приводит к развитию выраженного синдрома дефицита. Поэтому причисление флавоноидов к группе витамина Р оказалось преждевременным и впоследствии было отклонено [10].

С начала 90-х годов XX века большое внимание уделяется так называемой средиземноморской диете, поскольку было обнаружено значительное снижение числа заболеваний сердечно-сосудистой системы у некоторых народов Средиземноморья. Было отмечено также уменьшение числа воспалительных [11] и онкологических [12] заболеваний, повышение когнитивных способностей, снижение риска болезни Альцгеймера и старческого слабоумия. Это явление обычно объясняют особенностями питания [13;14].

В 2010 г. ЮНЕСКО объявило средиземноморскую диету нематериальным культурным наследием народов Италии, Испании, Греции, Франции (<http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394>). Среди особенностей этой диеты отмечается потребление ненасыщенных жиров и витаминов. Некоторые исследователи особое место отводят полифенольным соединениям, присутствующим в оливковом масле, фруктах и красном вине [15]. Среди исследователей сложилась твердая уверенность в положительном влиянии потребления растительных полифенолов, особенно флавоноидов, на здоровье человека. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ежедневное потребление не менее 400 г фруктов и овощей, что предположительно может сохранить до 2,7 млн жизней ежегодно вследствие предотвращения некоторых видов раковых и сердечно-сосудистых заболеваний, предотвращения ожирения и диабета (см. на сайте ВОЗ: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/>).

Интерес к флавоноидам обусловлен не только возможным положительным действием этих веществ, наблюдаемым при потреблении растительных продуктов, но также перспективой получения синтетических производных этих веществ, обладающих лекарственным действием. На основе флавоноидов возможно создание новых высокоактивных лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной, антиканцерогенной, противовирусной, антипаразитарной или бактерицидной активностью. На основе флавоноидов создаются и испытываются новые антибиотики, а также агенты, способствующие усилению действия других лекарств, благодаря способности флавоноидов подавлять работу механизмов множественной лекарственной устойчивости. Исследования последних лет показали, что производные некоторых флавоноидов могут успешно использоваться при лечении различных заболеваний внутренних органов: эти вещества зачастую проявляют большую эффективность, чем известные лекарственные препараты [16-19]. Примечательно, что флавоноиды и их производные подчас обладают меньшей токсичностью и проявляют меньше побочных эффектов, чем аналогичные лекарственные средства, полученные из других источников. В то же время необходимо учитывать, что чрезмерное потребление какого-либо продукта чревато негативными последствиями. Флавоноиды не составляют исключения

из этого правила, хотя аспекты негативного действия избытка флавоноидов исследованы мало [20]. С особой осторожностью следует относиться к большим дозам препаратов очищенных флавоноидов, предлагаемых в качестве пищевых добавок [21].

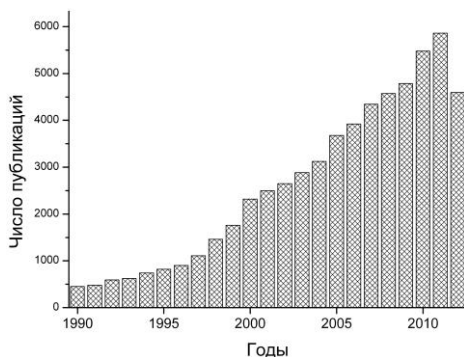


Рис. 1. Число исследований флавоноидов в различные годы по данным PubMed. Поиск производился по ключевому слову “flavonoids” с использованием программы Reference Manager.

В связи с перспективами использования этих веществ в медицине, в настоящее время наблюдается значительный рост интереса к исследованию действия флавоноидов на организм человека. За последние два десятилетия число исследований в этой области выросло более чем в десять раз и составляет около пяти тысяч в год (рис. 1). Это приблизительно равно числу публикаций по адресной доставке лекарственных веществ и в два раза превышает число публикаций по генной терапии. Описание флавоноидов присутствует в большинстве работ, в которых анализируется химический состав растений традиционной медицины. Именно присутствием определенных флавоноидов часто объясняют лекарственные свойства некоторых растений. Широко исследуется действие богатых флавоноидами растительных экстрактов и отдельных флавоноидов. Предпринимаются разнообразные попытки усилить лекарственные свойства флавоноидов путем химических модификаций или использования средств повышения их биодоступности. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в последние годы, все еще не существует ясного представления о механизмах действия этих веществ. Необходимо признать, что данная область науки находится на стадии накопления фактов, тогда как создание единой теоретической основы, объясняющей действие флавоноидов, остается делом будущего.

Часть 1. Важнейшие флавоноиды

1.1. Флавоноиды – полифенолы растений

К фенолам относят вещества, молекулы которых содержат хотя бы одно ароматическое кольцо, к которому прикреплены одна или несколько гидроксильных групп. Известно около 10000 различных структур фенольных веществ, которые широко распространены в растительном мире, а также присутствуют в пищевых продуктах [22]. Классификация фенолов основана на анализе структуры фенольной части молекул, однако их разнообразие в значительной степени определяется также молекулами углеводов, органических кислот и других веществ прикрепленных к ароматическому каркасу. Наиболее простые природные фенольные соединения могут классифицироваться по количеству и расположению гидроксильных групп, прикрепленных к ароматическому кольцу (рис. 2).

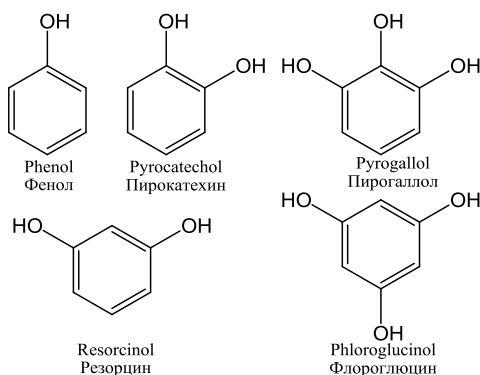


Рис. 2. Простые природные фенолы. Молекулы с двумя гидроксильными группами (пирокатехин и резорцин) относят к бензодиолам. Молекулы с тремя гидроксильными группами (пирогаллол и флороглюцин) относят к бензотриолам.

Компоненты простых фенолов могут служить в качестве блоков в структуре более сложных полифенольных соединений, в которых присутствует несколько гидроксильных групп, а также возможно наличие нескольких ароматических колец. Эти кольца могут соединяться друг с другом различными способами. Образующиеся при этом молекулы обычно имеют плоскую структуру (рис. 3).

К полифенольному каркасу могут быть присоединены другие молекулы, например сахара, полипептиды, а также вещества, появляющиеся на различных участках метаболического пути растений, которые можно отнести к вторичным метаболитам. Примером таких соединений являются танины или таниновые кислоты, которые образованы олигомерами галловой кислоты (гидролизуемые танины), флавона (негидролизуемые танины) или флороглюцина, присутствующего в бурых водорослях.

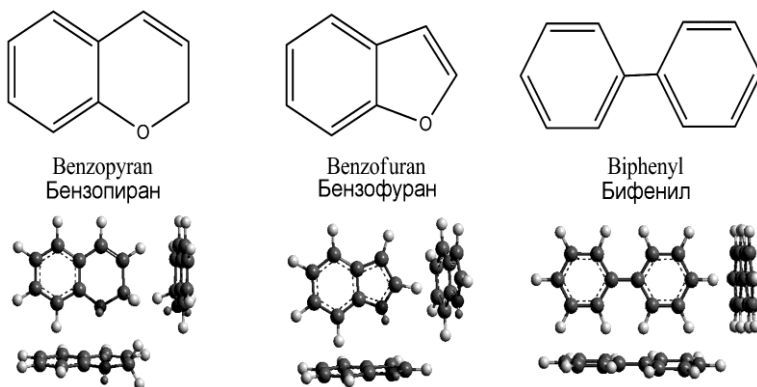


Рис. 3. Некоторые типичные формы соединения ароматических колец. Представлены также молекулярные модели этих соединений (в трех проекциях).

В состав танинов входят также сахара. Эти вещества образуют прочные комплексы с алкалоидами, некоторыми белками и полипептидами, а также солями различных металлов [23-25]. Еще более сложную структуру имеют лигнины, являющиеся полимерами таких фенольных соединений, как гваяцилпропановые и сирингилпропановые субъединицы. Эти вещества являются прекрасными сорбентами и предполагается их использование для хранения и контролируемого высвобождения биологически активных веществ и лекарств [26].

Одним из наиболее изученных классов полифенольных соединений являются флавоноиды – вещества, присутствующие во всех тканях растений и представленные огромным разнообразием структурных форм. Фенольный каркас молекул флавоноидов содержат 15 атомов углерода, образующих два ароматических кольца (А и В), которые соединены через три углеродных атома. Обычно общую формулу флавоноидов представляют следующим образом: $C_6-C_3-C_6$ [27]. Классификация флавоноидов основана на различиях в структуре трех углеродных атомов, соединяющих кольца. На схеме (рис. 4) они обозначены номерами 2, 3 и 4. Отличительными характеристиками этой группы атомов являются возможность присутствия двойной связи, присоединение карбонильной или гидроксильной групп, а также способность образовывать пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо С. Кроме того, ароматические кольца могут присоединяться не только к концевым атомам углеродной цепи C_3 .

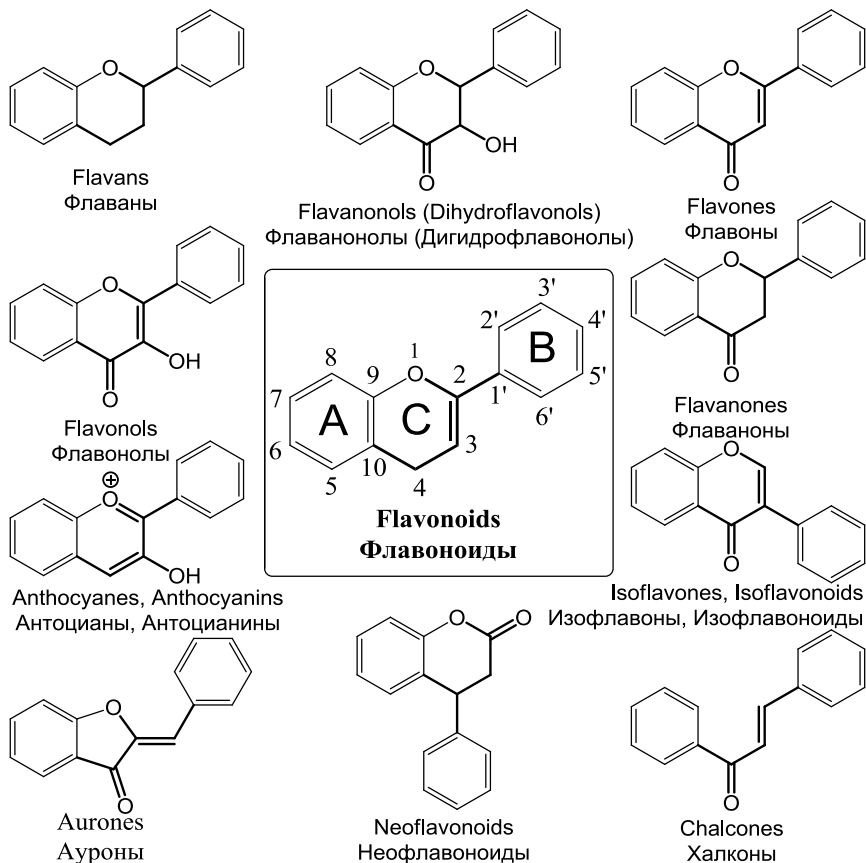


Рис. 4. Классификация флавоноидов, основанная на особенностях структуры молекул в области атомов углерода 2, 3 и 4. На рисунке выделена часть молекулы, используемая для классификации (см. также сайты: metabolomics.jp/ и www.phenol-explorer.eu/).

1.2. Флаваны

Флаваны включают четыре группы: собственно флаваны, флаван-3-олы, которые называют также катехинами, флаван-4-олы и флаван-3,4-диолы (рис. 5). Последние две группы (флаван-4-олы и флаван-3,4-диолы) объединяют под общим названием лейкоантоцианидины, поскольку их предшественником в метаболическом пути синтеза является антоциан, тогда как приставка лейко- происходит от греческого слова *λευκός*, что означает «белый» (в данном случае – неокрашенный, бесцветный).

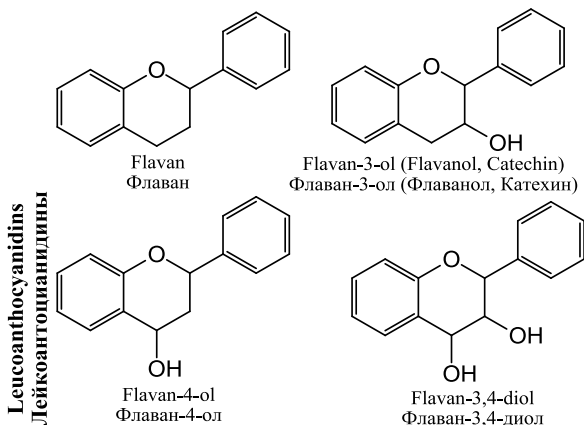


Рис. 5. Группы флаванов.

1.2.1. Флаван-3-олы (катехины)

Катехины являются одной из наиболее исследованных групп флавоноидов, которая включает большое разнообразие биологически активных веществ: катехинов и катехин-галлатов. Они являются также предшественниками в синтезе проантоцианидинов. Молекулы катехинов (рис. 6)

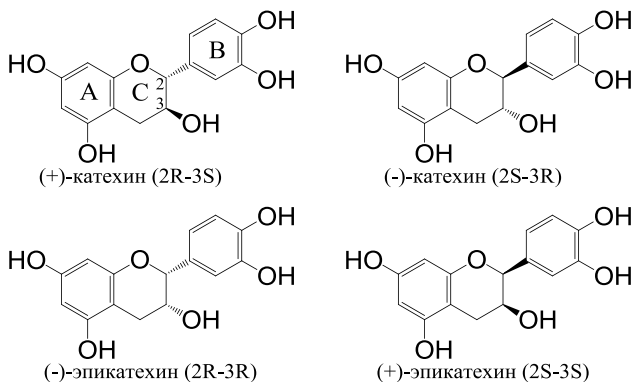


Рис. 6. Диастереоизомеры катехина. Изомеризация этих молекул возможна вследствие отсутствия двойной связи между 2-м и 3-м атомами углерода, которая имеется у многих флавоноидов.

отличаются от молекул большинства флавоноидов тем, что между вторым и третьим атомами углерода отсутствует двойная связь, в результате чего на этих атомах возникают два хиральных центра и образуются четыре диастереоизомера. Два изомера в *транс*-конфигурации называются катехинами, тогда как два изомера в *цис*-конфигурации называют эпикатехинами.

Диастереоизомеры в отличие от энантиомеров не являются зеркально симметричными молекулами. Два диастериоизомера, отличающиеся в отношении одного из центров, называются эпимерами и к названию одного из изомеров добавляется приставка «эпи». В отличие от энантиомеров, диастериоизомеры могут существенно различаться по физическим и химическим свойствам. Среди катехинов наиболее распространен (+)-катехин, тогда как среди эпикатехинов более распространен (-)-эпикатехин.

Свое название катехины получили от экстракта индийской акации катеху (*Acacia catechu*), используемого в странах Востока (Япония, Малайзия) в качестве дубильного вещества при обработке и окраске кожи в желтовато-коричневый цвет. В течение многих столетий это вещество использовалось в традиционной индийской медицине как вяжущее средство, в лечении различных заболеваний, включая заболевания органов пищеварительной системы, в лечении ран и при хирургических процедурах. Этот материал богат таннинами и катехинами [28]. Сейчас исследуется возможность применения препаратов из сока акации катеху в лечении канцерогенных заболеваний, например, карциномы кожного эпителия [29]. Показано, что катехины акации могут снижать токсический эффект продуктов метаболизма карциномы благодаря мощному антиоксидантному действию. Имеются также клинические наблюдения использования препаратов из древесины катеху при лечении лепроматозной лепры [30]. Эти вещества обладают также гипотензивным действием [31].

Катехинами богат чай (листья *Camellia sinensis*), а также бобы какао (*Theobroma cacao*), и соответственно, эти вещества содержатся в шоколаде. Зеленый чай наиболее богат катехинами (рис. 7). Листья зеленого чая содержат 51–84 мг катехинов на грамм сухого веса, что в несколько раз больше, чем в черном чае [32]. Многие фрукты, овощи, вино также богаты катехинами, способными оказывать благотворное действие на здоровье человека [33]. Это не удивительно, поскольку катехины используются растениями для борьбы с различными патогенами и вредителями, включая насекомых, бактерии, грибы и вирусы [34;35]. Известно, что катехины являются мощными антиоксидантами, благодаря способности связывать свободные радикалы [36]. В растениях, богатых катехинами, присутствуют также олигомеры этих веществ, называемые полицианидинами. Наиболее распространены полицианидины, образованные несколькими молекулами эпикатехинов, структура которых варьирует у различных растений [22;37]. Наиболее богаты процианидинами какао-бобы и яблоки. Они содержатся также в красном вине и клюквенном соке [38]. Так, какао-бобы богаты димерами (-)-эпикатехина А-типа (связь 4→8), тогда как, например, в арахисе содержатся димеры (-)-эпикатехина В-типа (связи 4→8; 2→O7). Иногда эти молекулы образуют длинные цепочки. Во многих растениях эти вещества, например (-)-эпикатехины, образуют более сложные, разветвленные олигомеры, называемые таннинами (рис. 7).

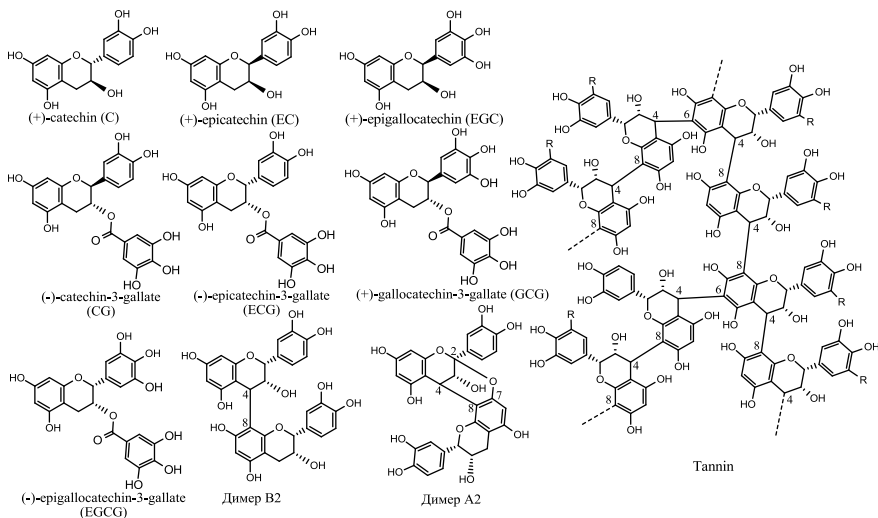


Рис. 7. Примеры катехинов и их олигомеров. Представлены семь важнейших катехинов зеленого чая: катехин (C), эпикатехин (EC), эпигаллокатехин (EGC), катехин-галлат (CG), эпикатехин-галлат (ECG), галлокатехин-галлат (GCG) и эпигаллокатехин-галлат (EGCG) [39]. Показаны также примеры олигомеров катехина А2- и В2-форм, образованные связями 4→8 и 2→O7, а также фрагмент разветвленной цепи танинна.

Предполагается, что различные формы катехинов и их олигомеры имеют большое значение в профилактике различных заболеваний. Так, например, эпигаллокатехин-галлат (EGCG), выделенный из листьев чая, может обладать антиканцерогенным действием [40] благодаря способности инициировать апоптоз у быстро делящихся клеток опухоли [41]. Возможно, что это действие связано с влиянием катехинов на регуляторные системы клеток, и в частности, на тирозинкиназы [42;43]. Способность EGCG оказывать ингибирующее действие на различные стадии канцерогенеза: воспалительные процессы, клеточную трансформацию, пролиферацию, апоптоз, метастазирование, инвазию объясняется способностью этого флавоноида взаимодействовать с различными молекулярными мишенями в клетке, включая транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор каппа-В), контролирующий экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза, а также способность инициировать продукцию цитокинов, например хемоаттрактанта моноцитов [44].

Обнаружено, что EGCG способен препятствовать развитию множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, инициируемой Р-гликопротеином, благодаря блокированию АТФ-связывающего сайта этого белка. В результате, накопление лекарственных препаратов в клетке существенно увеличивается [45]. Такое мощное и разностороннее действие EGCG на процессы канцерогенеза привлекает внимание клиницистов. Предполагается возможность совместного исполь-

зования в клинике катехинов зеленого чая и стандартных противораковых препаратов, способных оказывать синергическое действие на апоптоз клеток опухоли [46]. Кроме того, эти вещества способны снижать уровень холестерина в крови благодаря уменьшению содержания липопротеинов низкой плотности, что понижает риск развития атеросклероза [47].

Исследуется также действие катехинов чая на нервную систему, например, в качестве агентов, препятствующих развитию болезней Паркинсона и Альцгеймера [48]. Эти вещества способствуют укреплению сердечно-сосудистой системы [49;50]. Катехины зеленого чая способны также препятствовать ожирению [51]. Это действие может быть связано со способностью ингибировать катехол-О-трансферазу и тем самым ингибировать разрушение норадреналина (норэпинефрина) в надпочечниках [52].

1.2.2. Теафлавины черного чая

В отличие от зеленого чая, который вначале высушивают при температуре существенно выше 100°C, что приводит к денатурации ферментов чайного листа и позволяет сохранить структуру катехинов, черный чай скручивают на специальных роллерах, что приводит к разрушению тканей листа и высвобождению ферментов, действующих на катехины. После скручивания листья оставляют для ферментации, при которой происходят существенные изменения в структуре катехинов вследствие ферментативного окисления.

В результате ферментативных процессов из катехинов образуются теафлавины и теарубигины, придающие черному чаю характерный вкус и цвет. Теафлавины являются олигомерами катехинов (рис. 8), и возможно, сохраняют профилактические и лекарственные свойства, присущие катехинам. Теарубигины – более крупные полимерные молекулы, составляющие более 70 % полифенолов черного чая, изучены в меньшей степени. В высококачественных сортах чая соотношение теарубигины/теафлавины не более 10, тогда как в низкосортном чае эта величина может превышать 20.

Распространено мнение, что потребление черного чая оказывает благотворное действие на многие процессы в организме, включая защиту от рака и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это действие приписывается теафлавинам, которые являются главными биоактивными полифенольными соединениями черного чая. Однако наши знания о биодоступности этих веществ и их трансформации в организме весьма ограничены, а большинство экспериментальных свидетельств действия теафлавинов на организм получены в условиях *in vitro*, что делает выводы исследователей гипотетическими. Насколько нам известно, первое исследование биотрансформации теафлавинов в организме крыс было проведено лишь в 2011 г. Анализ кала животных, которым давали теафлавины-3,3'-дигаллат, показал присутствие четырех продуктов метаболизма: теафлавина,

теафлавин-3-галлата, теафлавин-3'-галлата и галловой кислоты. Присутствовали также глюкуронидированные и сульфатированные формы теафлавин-3,3'-дигаллата, тогда как метилированные производные теафлавинов присутствовали в следовых количествах. Это свидетельствует о биотрансформации этих веществ в организме. Для более полного представления о механизмах действия этих веществ необходимы также знания об их присутствии в крови, а также распределении в различных органах и тканях [53].

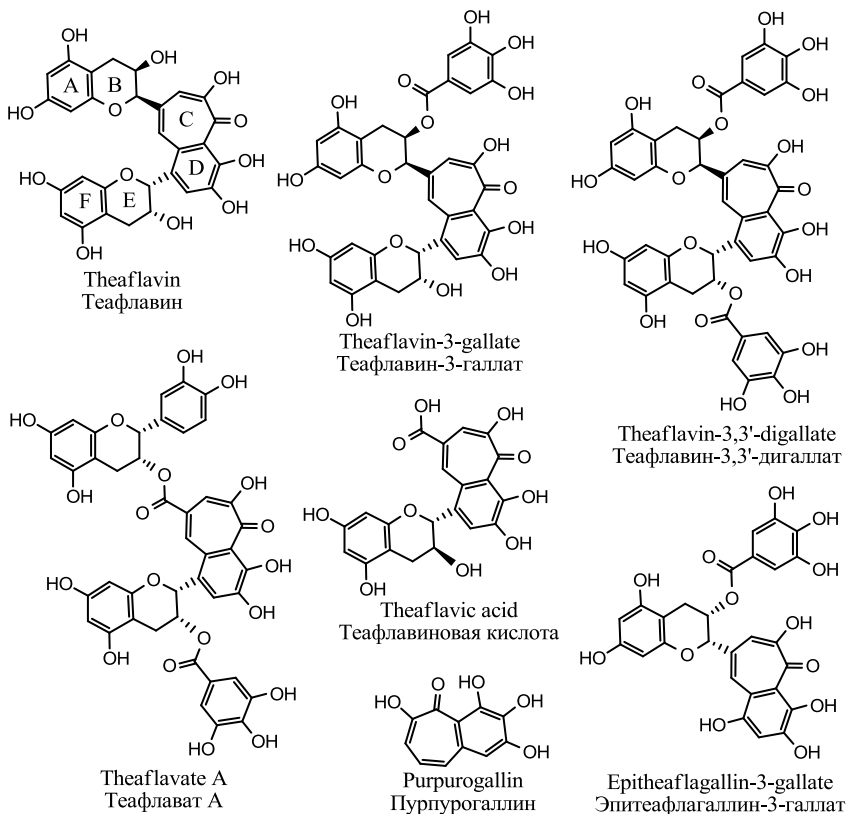


Рис. 8. Примеры теафлавинов и других полифенолов, присутствующих в черном чае [39;54]. Кроме представленных здесь теафлавин-галлата и теафлавин-дигаллата в черном чае могут присутствовать также теафлавин-тригаллат и теафлавин-тетрагаллат, обнаруженные недавно [55].

Было показано, что *in vitro* теафлавины обладают высокой антиоксидантной активностью, сравнимой с активностью EGCG. Теафлавин-3,3'-дигаллат обладал наиболее высокой активностью при связывании перекиси водорода и гидроксил-радикала, тогда как теафлавин был наиболее активен в отношении супероксидного радикала. Теафлавин-3'-галлат проявлял активность в отношении синглетного кислорода, перекиси

водорода, гидроксильного радикала, и защищал ДНК от повреждений гидроксил-радикалом, что, по мнению авторов исследования, потенциально может иметь терапевтическое значение [56].

Известно, что, как и катехины зеленого чая, теафлавины черного чая способны накапливаться в клеточном ядре. Было обнаружено, что теафлавины способны взаимодействовать с гистонными белками и со всеми формами ДНК, включая двухцепочечную и четырехцепочечную ДНК (G-квадруплексы). Примечательно, что теафлавин-дигаллат проявлял наиболее высокую аффинность к G-квадруплексам ДНК среди всех веществ, исследованных до сих пор [57]. Значение этого явления трудно переоценить, поскольку G-квадруплексы участвуют в процессах клеточной сигнализации [58], а также могут служить в качестве мишеней для действия лекарственных веществ, используемых в лечении рака [59] и других заболеваний [60].

Исследования на изолированном сердце крысы после ишемии и реперфузии показали, что при концентрации теафлавинов 10–40 нмоль/л наблюдается кардиопротекторное действие. По мнению авторов, это действие связано с открыванием калиевого АТФ-зависимого канала митохондрий и ингибированием открывания митохондриальной поры (mTRP – mitochondrial permeability transition pore), находящейся на внутренней мембране митохондрий и ответственной за апоптоз клеток [61].

В экспериментах на животных показано, что теафлавины чая оказывают защитное действие на печень, пораженную неалкогольным жировым гепатозом в условиях перфузии, что имеет большое значение при пересадке печени. Теафлавины оказывают антиоксидантное, противовоспалительное и анти-апоптозное действие как на печень в целом, так и на культуру гепатоцитов [62].

Теафлавины могут иметь терапевтическое значение в лечении болезни Паркинсона, поскольку способны подавлять воспалительные процессы и апоптоз дофаминэргических нейронов черной субстанции (*substantia nigra*) [63;64].

На макрофагах костного мозга крыс было показано антиоксидантное, противовоспалительное, антиканцерогенное и антимуtagenное действие теафлавинов черного чая. При действии на клетки провоспалительных агентов липополисахаридов (LPS) теафлавины блокировали сигнальные пути ядерного фактора NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназ MAPK, в результате чего снижалась экспрессия интерлейкинов IL-6, гемостатического белка моноцитов (MCP-1) и молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 [65]. Аналогичное исследование было проведено также на клетках кишечного эпителия, где также было обнаружено защитное действие теафлавинов против действия LPS. Авторы наблюдали подавление экспрессии белков клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 вследствие блокады ядерного фактора NF-κB и активации киназы JNK (c-Jun N-terminal kinase) [66].

Поверхностное применение теафлавинов способно эффективно снимать отеки (эдему), как это было показано в эксперименте на животных. При аппликации на поверхность кожи теафлавины инициировали повышение экспрессии белка p53 (супрессор опухолей) и белка апоптоза BAX, что свидетельствует о действии на митохондрии. На клеточных моделях было показано, что теафлавины подавляют экспрессию генов циклооксигеназы COX-2 и снижают экспрессию цитокинов воспаления TNF- α , индуцируемой синтазы азота iNOS, фактора межклеточной адгезии ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) и ядерного фактора транскрипции NF- κ B [67]. Аналогичное действие с активацией белков BAX и p53 способствовало апоптозу клеток карциномы эпителия [68].

Теафлавины способны активировать различные процессы, связанные с антиканцерогенным действием этих веществ. Так, теафлавины подавляют экспрессию металлопротеаз межклеточного матрикса MMP-2 (Matrix metalloproteases), вызывающих разрушение белков межклеточного матрикса и способствующих инвазии опухолей. В экспериментах на животных было показано, что благодаря этому теафлавины способны уменьшать размер меланомы [69]. Теафлавины обладают также прооксидантным действием в отношении некоторых клеточных культур. Так, теафлавин-3,3'-дигаллат способен подавлять рост клеток карциномы благодаря инициированию окислительного стресса [70;71].

Теафлавины обладают также бактерицидным действием. Так, известно, что внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции чрезвычайно трудно поддаются лечению, поскольку их возбудители, например *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter baumannii*, обладают устойчивостью к большинству антибиотиков. Однако было обнаружено, что теафлавины обладают выраженным антибактериальным действием в отношении этих бактерий *in vitro*. Примечательно, что действие теафлавинов усиливается в присутствии катехинов зеленого чая. Хотя механизм действия этих веществ и причина синергизма полифенолов зеленого и черного чая не установлены, полученные данные могут быть полезны в создании новых антибактериальных агентов [72].

Производные теафлавинов, такие как теафлавин-дигаллаты, также как и некоторые катехины, обладают сродством к белку оболочки ретровирусов gp41. Благодаря этому указанные полифенолы способны подавлять вирулентность этих вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Было показано, что теафлавин-3,3'-дигаллат связывается с гидрофобным карманом белка gp41, находящимся на поверхности оболочки вируса, что препятствует проникновению частиц вируса в клетки хозяина вследствие блокирования их способности сливаться с мембранами. Аналогичным действием обладают и производные катехина, полученные из зеленого чая [73]. Недавно был создан гель, содержащий теафлавины, который при внутривагинальном нанесении способен защищать от инфицирования ВИЧ. Авторы отмечают, что гель, созданный с использованием

компонентов черного чая, отличается высокой эффективностью и низкой ценой [74].

Фракция теафлавинов черного чая предположительно может защищать также от инфекции вирусом гриппа, поскольку оказывает ингибирующее действие на нейраминидазу – белок оболочки различных штаммов вируса ($IC_{50} = 9,27-36,55$ нг/мл). Это снижает вирулентность частиц вируса и репликацию вирусных генов. Кроме того, на культуре клеток показано, что эти вещества подавляют продукцию цитокинов воспаления IL-6, что потенциально способно облегчать течение заболевания [75].

1.3. Флавоны

Название «флавоны» происходит от латинского *flavus* – желтый или золотистый цвет. Флавоны присутствуют в основном в злаковых растениях и зерновых культурах (рис. 9). Ими богаты кожура цитрусовых, листья петрушки и сельдерея. В странах Запада ежедневное потребление флавонов обычно составляет 20–50 мг [76]. Многие из этих веществ представляют интерес для медицины благодаря их антиоксидантной активности [77].

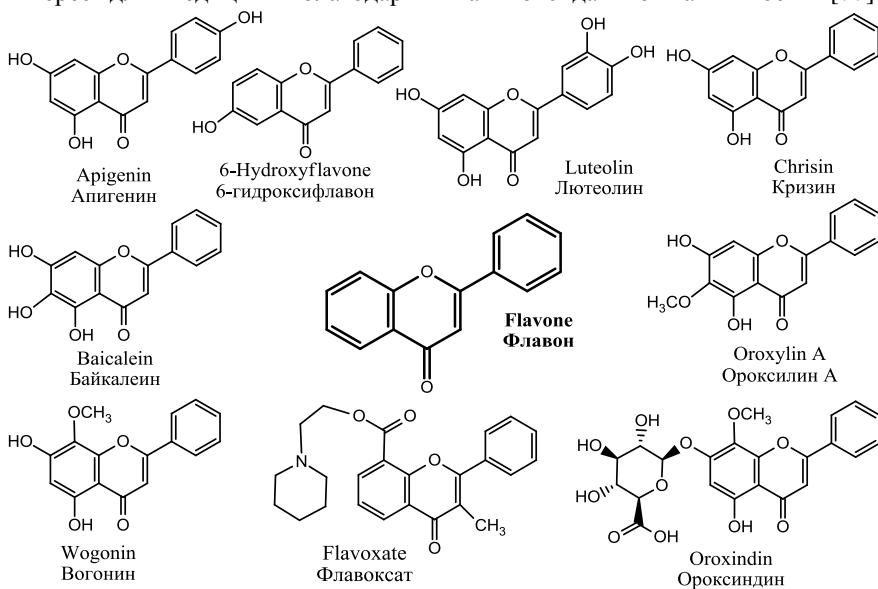


Рис. 9. Наиболее значимые флавоны.

Однако их действие существенно более разнообразно и не ограничивается только защитой от свободных радикалов. Так, например, шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi) является одним из наиболее популярных растений традиционной китайской медицины. Он используется при лечении воспалительных процессов, гипертонии,

сердечно-сосудистых заболеваний, а также при бактериальных и вирусных инфекциях [78]. На территории России народная медицина использует шлемник обыкновенный (*Scutellaria galericulata* L.), в аналогичных целях (<http://www.litmir.net>). Однако, именно байкальский шлемник, растущий преимущественно в Бурятии, Иркутской области и Монголии, привлекает особое внимание исследователей. Шлемник байкальский богат фенольными соединениями, среди которых флавоны занимают ведущее место [79].

1.3.1. Байкалеин и вогонин

Было обнаружено, что флавоны байкалеин, присутствующий в корне шлемника, может препятствовать развитию возрастных нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера) благодаря способности предотвращать гибель клеток.

Присутствующий в корнях шлемника ороксиллин А существенно улучшает когнитивные функции, как это было показано в экспериментах на животных. Присутствующий там же флавоны вогонин стимулирует регенерацию тканей после повреждений мозга благодаря ускорению дифференцировки клеток-предшественников нейронов [80]. Кроме того, вогонин обладает значительной антифунгальной активностью в отношении патогенных грибов *Alternaria alternata*, являющихся причиной респираторных заболеваний и астмы [81].

Гликозиды вогонина, известные под названием «вогонизиды», входят в состав различных лекарственных препаратов народной медицины. Например, ороксиндин, являющийся глюкоронидом вогонина, получают из плодов распространенного в странах Востока древесного растения *Oroxylum indicum*, семейства бигнониевых (*Bignoniaceae*). Плоды и корни этого дерева используются в традиционной (аюрведической) медицине Индии как вяжущее, тонизирующее, улучшающее пищеварение и болеутоляющее средство. Предполагается, что противовоспалительное действие этого гликозида связано со способностью ингибировать метаболизм арахидоновой кислоты, хотя его активность значительно уступает известным лекарственным противовоспалительным средствам, например индометацину [82].

1.3.2. Апигенин (апиин)

Апигенин, присутствует во многих фруктах и овощах. Богаты апигенином петрушка, сельдерей, лимон. Апигенин является важным компонентом таких лекарственных растений, как ромашка аптечная (*Matri-caria recutita*) и пижма девичья (*Tanacetum parthenium*). Он обладает противовоспалительными и антиканцерогенными свойствами [83]. Хотя обширные клинические испытания пока не проводились, результаты предварительных исследований на культурах клеток и на животных позволяют предположить, что диета, богатая апигенином, снижает риск заболеваний раком молочной железы, пищеварительного тракта, кожи, простаты, а также некоторых

гематологических заболеваний [84]. Апигенин ингибирует рост клеток рака щитовидной железы путем подавления фосфорилирования рецептора фактора роста эпидермиса (EGF-R) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) [85]. Этот флавоноид способен усиливать экспрессию супрессора опухолей, белка p53, и белка супрессии ретинобластомы Rb [86]. Кроме того, апигенин, возможно, препятствует развитию воспаления дыхательных путей у больных астмой, как это было показано в экспериментах на животных [87].

1.3.3. Лютеолин

Лютеолин, выделяемый из резеды желтой (*Reseda luteola*), издавна используется в качестве красителя, придающего изделиям оранжевый цвет. Предварительные исследования показывают, что лютеолин, присутствующий, кроме резеды, во многих овощах, фруктах и травах (морковь, болгарский перец, сельдерей, мята, розмарин, ромашка, наперстянка), обладает противовоспалительным и антиканцерогенным действием. Он не только препятствует развитию опухолей, но и усиливает действие противораковых лекарственных веществ, обладает цитотоксическим действием в отношении клеток опухолей. Будучи мощным антиоксидантом, лютеолин снижает концентрацию продуктов перекисного окисления, ингибирует топоизомеразы I и II, снижает активность факторов транскрипции NF- κ B и AP, связанных с экспрессией генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Лютеолин также модулирует активность супрессора опухолей белка p53 и факторов апоптоза XIAP, ингибирует фактор транскрипции STAT3, а также модулирует активность фосфоинозитид-3-киназы, что может объяснять его биологическую активность [88;89]. В сравнении с другими флавоноидами, лютеолин – один из самых эффективных антиканцерогенных агентов. Он способен ингибировать *in vitro* пролиферацию клеток опухоли при концентрации IC₅₀ в пределах 3–50 мкМ, тогда как его эффективная концентрация *in vivo* составляет 5–10 мкг/кг веса тела, что соответствует ежедневному потреблению 0,1–0,3 мг/кг в день [90].

Было обнаружено, что кроме антиканцерогенной активности, лютеолин также предотвращает стимуляцию тучных клеток и активацию Т-лимфоцитов, что предположительно может оказывать благоприятное действие в лечении множественного склероза – нейродегенеративного заболевания, связанного с развитием аутоиммунных процессов [91]. Лютеолин оказывает также благотворное действие на нервную систему. Так, было показано, что лютеолин препятствовал экспрессии маркеров воспаления и подавлял избыточное развитие микроглии в гиппокампе мозга стареющих мышей до уровня молодых животных, что сопровождалось улучшением памяти [92].

1.3.4. Флавоксат

В медицине применяются также синтетические вещества, которые можно отнести к флавонам. Например, флавоксат является М-холиноблокатором, обладающим миотропными и спазмолитическими свойствами. Он расслабляет преимущественно мускулатуру мочевыводящих путей и назначается при учащенном мочеиспускании и недержании мочи [93]. Показано, что его действие может объясняться усилением ингибирующей активности нейронов ретикулярной формации мозга на центры мочеиспускания [94]. Это действие, хотя бы отчасти, связано с влиянием на сигнальные системы клетки, и в частности, на некоторые G-белки [95].

1.4. Флавонолы

Флавонолы являются наиболее распространенными представителями флавоноидов в природе (рис. 10). Они присутствуют в различных овощах и фруктах. Их ежедневное потребление обычно составляет 20–50 мг. Молекулы флавонолов представлены как агликонами, так и разнообразными формами гликозидов, в которых гликозидная часть прикреплена к атому кислорода, преимущественно в положениях 3, 7, 3', 4'. В состав гликозидов могут входить не только глюкоза и манноза, но также более редкие сахара, такие как аллоза, галактуроновая кислота, апиоза [76].

1.4.1. Кверцетин и рутин

Кверцетин и его гликозид рутин являются одними из наиболее известных и хорошо изученных флавонолов, которые широко распространены в растительном мире. Название «кверцетин» происходит от латинского *quercus* – дуб, в древесине и коре которого присутствует это вещество. Больше всего кверцетина содержится в чае (до 2500 мг/кг сухих листьев). В значительно меньших количествах он присутствует в яблоках, репчатом луке (особенно в красном), в красном винограде, цитрусовых, томатах, брокколи и др.

Считается, что кверцетин может оказывать положительное влияние на метаболизм, препятствуя развитию ожирения. Этот механизм связан с активацией апоптоза преадипоцитов, клеток-предшественников жировой ткани, препятствующего отложению жира в организме. Молекулярный механизм этого явления основан на повышении фосфорилирования аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и ее субстрата ацетил-СоА карбоксилазы, в результате чего происходит нарушение процессов регуляции пролиферации адипоцитов [96].

Считалось также, что кверцетин способен препятствовать развитию диабета, однако попытки воспрепятствовать падению чувствительности клеток к инсулину, развивающейся в процессе ожирения, потерпели

неудачу. Таким образом, была поставлена под сомнение антидиабетическая активность кверцетина [97].

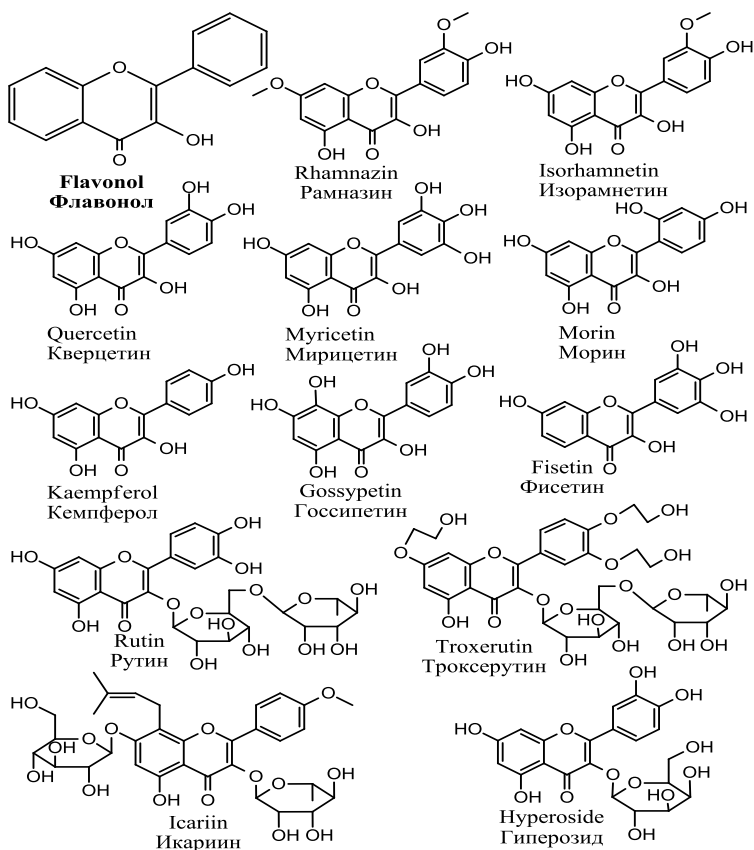


Рис. 10. Наиболее значимые флавонолы.

Было показано, как на животных моделях, так и в экспериментах на человеке, что кверцетин может проявлять противовоспалительное действие и препятствовать развитию атеросклероза. Он может также препятствовать пролиферации клеток опухолей, снижает экспрессию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (SSA и фибриногена) и рассматривается как агент, способный подавлять развитие процессов атеросклероза [98]. В экспериментах на животных было показано, что гликозид кверцетина quercetin-3-O-beta-D-glucuronide, полученный из гречишника или горца (*Polygonum perfoliatum* L.), обладает противовоспалительной и противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А [98]. В экспериментах на животных было показано, что кверцетин может быть эффективен при лечении

астмы аллергической этиологии [99]. Эмульсии, содержащие кверцетин, способны подавлять воспалительные и аллергические процессы в дыхательных путях мышей [100]. Было обнаружено, что кверцетин способен связываться с рецепторами серотонина и конкурентно ингибировать влияние серотонина на воспалительные процессы [101].

В экспериментах на добровольцах было показано, что кверцетин способен положительно влиять на состояние пациентов, страдающих от воспалительного и окислительного стресса, но не оказывает заметного действия на здоровых людей [102]. Метаболические трансформации кверцетина в организме человека могут существенно влиять на его активность. Так, было обнаружено, что кверцетин является активным ингибитором образования лейкотриена В₄ в лейкоцитах, что может объяснять его противовоспалительную активность. Эта активность определяется наличием двойной связи между углеродами 2–3 в кольце С. Сульфатирование или метилирование гидроксильной группы углерода 3 снижает эту активность более чем на 50 %, тогда как гликозилирование этой группы полностью снимает активность кверцетина [103].

Кверцетин может проявлять антиканцерогенную активность, инициируя апоптоз клеток рака легких человека посредством индукции гена апоптоза Bax [104]. Наблюдается подавление роста клеток рака мочевого пузыря человека за счет увеличения проводимости Ca²⁺-активируемого калиевого канала (MaxiK channel), что приводит к гиперполяризации плазматической мембраны и тормозит клеточную пролиферацию [105]. Высокая токсичность кверцетина в отношении некоторых видов раковых клеток проявляется на различных стадиях клеточного цикла. Кверцетин способен мимикрировать сигнал 17-β-эстрадиола, вызывая апоптоз клеток рака прямой кишки человека путем увеличения экспрессии онкосупрессорного белка PTEN [106]. Кверцетин также способен влиять на экспрессию супрессора опухолей белка p53, вызывая гибель клеток опухоли [107]. Показано, что через p53-зависимый механизм кверцетин способен останавливать деление клеток и инициировать процессы апоптоза, действуя на митохондрии [108]. Остановка клеточного деления происходит путем активации каспазного сигнального каскада и осуществляется через сигнальные пути митохондрий [109]. Известно, что клетки рака простаты обладают чрезвычайно высокой инвазивной активностью, что способствует быстрому метастазированию опухоли. В этом процессе участвует сериновая протеаза uPA. Было показано, что кверцетин подавляет экспрессию этой протеазы, а также ряда других белков, участвующих в активации метастазирования раковых клеток [110]. Кверцетин способен ингибировать целый ряд протеинкиназ, участвующих в процессах канцерогенеза [111]. Многочисленные исследования антиканцерогенной активности кверцетина, проведенные большей частью *in vitro*, свидетельствуют о том, что он не обнаруживает никакого токсического эффекта в отношении здоровых клеток [112]. Так, на клетках опухоли груди показано, что кверцетин усиливает действие лекарственного препарата доксорубицина, тогда как токсическое действие

доксорубинина на здоровые клетки, наоборот, ослабляется в присутствии кверцетина [113]. Для усиления действия кверцетина на опухоли желательнее использовать высокие концентрации этого агента, однако он плохо растворим в воде. Существенного повышения растворимости можно достичь, используя мицеллярные наночастицы из полиэтиленгликоля и модифицированного капролактона [114].

Несмотря на многочисленные исследования действия кверцетина на животных и добровольцах, полномасштабных клинических испытаний, подтверждающих возможность использования кверцетина или его гликозидов в качестве лекарственных веществ, недостаточно. Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) до настоящего времени не признало за кверцетином какого-либо лекарственного действия.

1.4.2. Мирицетин

Мирицетин присутствует в красном вине. Он является агонистом эстрогенов для рецепторов, присутствующих в клетках рака молочной железы и препятствует пролиферации клеток опухоли [115]. Мирицетин увеличивает биодоступность тамоксифена, лекарственного вещества, также действующего на рецепторы гормонов клеток молочной железы [116]. Таким образом объясняется, хотя бы отчасти, способность красного вина снижать риск развития рака молочной железы у женщин. В экспериментах на животных обнаружено, что мирицетин влияет на биодоступность некоторых лекарственных веществ, например замедляет выведение из организма α - и β -адреноблокатора карведилола, используемого в лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ишемия миокарда, гипертония и др.). Этот эффект связан с подавлением активности некоторых форм цитохрома P450, ответственных за экскрецию ксенобиотиков [117].

Мирицетин не только снижает уровень глюкозы при диабете, но также оказывает защитное действие на почки у крыс с нефропатией, развившейся на фоне искусственно вызванного диабета. Мирицетин препятствует развитию гломерулосклероза и снижает содержание белка в моче [118]. Фенольные соединения красного вина пизеатаннол и мирицетин способны индуцировать апоптоз культуры клеток лейкемии и гепатомы человека. Примечательно, что обнаружен синергизм в действии этих веществ [119]. Благодаря наличию прямого ингибирующего действия на ряд протеинкиназ, мирицетин оказывает хемопротекторное влияние на развитие рака кожи, индуцированного действием ультрафиолета у мышей. Он также тормозит развитие ангиогенеза, индуцированного ультрафиолетовым облучением, и препятствует формированию морщин и снижению уровня коллагена в коже [120].

Мирицетин является мощным антиоксидантом. Он способен ингибировать повреждение ДНК и замедляет формирование радикалов гидроксила, инициированное пероксинитритом [121]. Мирицетин препят-

ствует развитию рака прямой кишки, инициируемого 1,2-диметилгидразином у экспериментальных животных. Это действие связано со способностью мирицетина защищать клетки от окислительного стресса и повреждения ДНК. Наблюдаемый эффект объясняется не только антиоксидантными свойствами самой молекулы мирицетина, но также способностью мирицетина активировать продукцию антиоксидативных энзимов, таких как каталаза, глутатионпероксидаза, а также стимулировать защитную функцию печени [122].

Имеются свидетельства антиканцерогенной активности мирицетина. Так, показано, что мирицетин способен не только инициировать гибель клеток рака поджелудочной железы в экспериментах *in vitro*, но также вызывает уменьшение размеров опухоли и препятствует развитию метастазирования у экспериментальных животных. Это действие, возможно, связано со способностью мирицетина снижать активность протеинкиназ Р13 [123]. Мирицетин препятствует пролиферации клеток гепатомы и инициирует остановку деления клеток в фазе G₂/M. При этом наблюдается увеличение концентрации белков каскада p53/p21 и снижение активности циклинового комплекса В/Cdc2, что может служить объяснением остановки клеточного деления [124].

Мирицетин оказывает благотворное влияние на нервную систему. Обнаружено, что мирицетин может препятствовать фосфорилированию митоген-активирующих протеинкиназ (МАРК) и оказывает защитное действие на нервные клетки при действии токсинов, нарушающих окислительное фосфорилирование в митохондриях [125]. Мирицетин является природным регулятором металл-зависимой агрегации амилоидных белков, участвующих в развитии болезни Альцгеймера [126]. Мирицетин и кверцетин защищают нервные клетки мозга при ишемических повреждениях, приводящих к недостатку глюкозы и кислорода. В этих условиях обычно происходит накопление свободных радикалов и наблюдается набухание клеток. Указанные флавоноиды препятствуют развитию этих процессов, вероятно, благодаря тому, что они препятствуют повышению концентрации ионов кальция в цитоплазме [127].

1.4.3. Морин

Морин представляет собой вещество желтого цвета. Его получают из плодов декоративного растения маклюры оранжевой (*Maclura pomifera*), родиной которого являются южные и средние широты Северной Америки, культивируемого сейчас на всех континентах. Кроме того, морин присутствует в плодах тропического растения фустик (*Maclura tinctoria*), которые раньше использовались для окрашивания тканей в цвета хаки, а также в листьях гуаявы (*Psidium guajava*), фруктового растения, произрастающего в тропических районах Азии, Африки и Америки.

Исследования показали, что морин предположительно может использоваться в лечении остеоартрита, поскольку обладает сильным

противовоспалительным действием. Морин снижает продукцию окиси азота путем ингибирования экспрессии NO-синтазы (iNO) и синтазы простагландинов (COX-2) [128]. Морин препятствует образованию амилоида из амилоидного полипептида – амилина (IAPP), и разрушает уже сформированные амилоидные фибриллы в островках поджелудочной железы, которые возникают при диабете второго типа. Этим действием не обладают мирицетин, кемпферол или кверцетин [129]. Морин является ингибитором киназы гликоген-синтазы 3β (GSK3 β), ответственной за гиперфосфорилирование тау-белка в мозге человека. В результате избыточного фосфорилирования тау-белок образует клубки в нейронах (нейрофибрилярные клубки), вызывающие нейродегенеративные расстройства, называемые таупатиями. К их числу относятся болезнь Альцгеймера, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Пика – заболевания, сопровождающиеся существенными ментальными расстройствами, слабоумием и нарушениями двигательной активности, наступающими в среднем и пожилом возрасте. Предполагается, что обнаруженная недавно способность морина препятствовать этим процессам *in vitro*, требует дальнейших исследований [130]. Морин проявляет также нейропротекторную активность при заболеваниях Паркинсона. Действие морина связано не только со снижением уровня продуктов перекисного окисления в мозге, но и с подавлением явлений апоптоза [131]. Морин выполняет гепатопротекторную функцию в отношении животных с алкогольной интоксикацией, снижает накопление продуктов перекисного окисления липидов, приводит к норме уровень билирубина и ряда других маркеров патологии печени [132]. Морин улучшает функционирование почек и выведение уратов, что было показано на животных с экспериментальной гиперурикемией и ренальной дисфункцией [133]. Морин защищает клетки от окислительного стресса, инициированного гамма-радиацией. Наблюдается не только общее снижение количества продуктов перекисного окисления, но также защита мембранных липидов и ДНК от повреждений, вызванных радиацией. Кроме того, благодаря ингибированию ряда протеинкиназ, морин снижает уровень апоптоза клеток при воспалительных процессах [134].

1.4.4. Кемпферол

Свое название кемпферол получил от декоративного цветкового растения кемпферии (*Kaempferia galanga*), относящегося к семейству имбирных. Кемпферол присутствует в очень многих растениях, употребляемых в пищу. К ним относятся различные луковичные (лук-порей, репчатый лук), хрен, полынь эстрагон, пекинская капуста, брюссельская капуста, зеленая кочанная капуста, горчица, брюква, брокколи, огурец, тыква, земляника (клубника), салат латук, яблоки, оливковое масло, петрушка, крыжовник, ежевика, малина, клюква, брусника, томаты, картофель, шпинат, виноград и многие др. [135]. Он присутствует также во многих лекарственных растениях. В значительных количествах кемпферол можно

получать из семян чая, которые содержат несколько гликозидов кемпферола. Агликон кемпферола получают путем энзиматического отщепления гликозидной части молекулы [136]. Доклинические исследования показали, что кемпферол обладает большим спектром полезных свойств, которые в перспективе могут быть использованы в медицине.

Кемпферол инициирует апоптоз клеток рака яичников, благодаря активации супрессора опухоли белка p53 и белков апоптоза Bad и Bax [137]. Он также индуцирует апоптоз клеток феохромоцитомы крыс благодаря подавлению активности NADPH-оксидазы и ингибированию сигнального пути NOX-JNK [138]. Благодаря антиоксидантной активности кемпферол повышает сопротивляемость организма действию окислительного стресса в процессе развития канцерогенеза [139]. Кемпферол снижает иммунный ответ дендритных клеток – лейкоцитов, ответственных за развитие иммунного ответа, и таким образом проявляет иммуносупрессорную активность. В ряду исследованных флавоноидов кемпферол проявлял наибольшую активность в снижении продукции цитокинов дендритными клетками. При этом подавлялась также активация тимоцитов. Предполагается, что кемпферол может быть использован в лечении хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [140].

Антивоспалительное и антиаллергенное действие кемпферола может объясняться тем, что он может подавлять способность моноцитов производить хемокины – белковые аттрактанты для фагоцитов, регулирующие развитие иммунного ответа и воспалительного процесса в ответ на внедрение антигенов, в частности на присутствие липополисахаридов оболочек бактерий. Он также подавляет митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК). В результате этого наблюдается подавление активности Т-хелперных клеток (Th1 и Th2) [141].

Кемпферол препятствует развитию колитов у мышей в условиях эксперимента. При этом в кишечнике снижается содержание NO и ряда цитокинов, ответственных за воспалительные процессы [142]. Кемпферол улучшает барьерные функции кишечного эпителия благодаря повышению экспрессии белков плотных контактов, а также способствует взаимодействию белков плотных контактов (ZO-1, ZO-2, окклюдина, клаудинов) с актином, входящим в состав клеточного цитоскелета, что снижает проницаемость эпителия и регистрируется по повышению электрического сопротивления [143].

Кемпферол-3-О-софорозид, обнаруженный в листьях горного женьшеня, обладает антиопухолевой, антиаллергической, противовоспалительной активностью [144]. Эта активность связана со способностью подавлять высвобождение клетками иммунной системы белка HMGB1, регулирующего содержание цитокинов, ответственных за развитие воспалительных процессов [145].

Кемпферол препятствует развитию атеросклероза. В экспериментах на животных показано, что кемпферол уменьшает размеры атеросклеротических бляшек, улучшает процессы вазорелаксации. Это действие связано

со способностью кемпферола снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (остеопорин и относящийся к нему путь дифференциации – кластер 44) [146].

Кемпферол способен защищать нейроны подкоркового ядра, называемого «черная субстанция», разрушение которого в условиях экспериментального воздействия нейротоксинами приводит к развитию болезни Паркинсона. При этом было обнаружено, что кемпферол восстанавливал до нормального уровня концентрацию допамина, повышал уровень супероксиддисмутазы и глутаматпероксидазы и снижал содержание малонового диальдегида – токсина, являющегося индикатором процессов перекисного окисления липидов. При этом существенно улучшалась координация движений животных [147].

Кемпферол защищает β -клетки поджелудочной железы от хронической гипергликемии как *in vitro*, так и непосредственно в островках поджелудочной железы экспериментальных животных. Действие проявляется при наномолярных концентрациях кемпферола (оптимум при 10 нМ). При этом восстанавливается до нормы экспрессия антиапоптозных белков Akt и Bcl-2. Более того, восстанавливается нормальный уровень внутриклеточного АТФ и цАМФ, который обычно снижен при указанной патологии. Таким образом, кемпферол возможно является природным антидиабетическим средством, способным защищать β -клетки поджелудочной железы, что может препятствовать развитию диабета второго типа [148]. Как было показано в экспериментах на животных, кемпферол может проявлять защитное действие против ожирения и остеопороза благодаря способности регулировать процессы транскрипции генов, ответственных за дифференциацию проадипоцитов – клеток-предшественников жировой ткани. Одновременно наблюдалось снижение потери кальция костной тканью – главной причины остеопороза [149].

Кемпферол обладает активностью против вируса японского энцефалита (энцефалит В), распространяемого комарами в странах Южной Азии и характеризующегося высоким летальным исходом [150]. Кемпферол способен связываться с определенными сайтами вирусной РНК, останавливая таким образом распространение инфекции [151].

Как и многие другие полифенольные соединения, кемпферол плохо растворим в воде, что затрудняет достижение высоких концентраций этого агента в крови. Для преодоления этого недостатка предлагается технология создания наночастиц кемпферола, что позволяет существенно повысить его концентрацию в водных растворах. При этом существенно возрастает антиоксидантная активность кемпферола [152].

1.4.5. Фисетин

Фисетин присутствует во многих растениях, которым он придает окраску желтого или красновато-желтого цвета. Он содержится в плодах манго (*Mangifera indica*), землянике или клубнике, чернике, а также в неко-

торых бобовых деревьях, произрастающих в Мексике и на юге США, например акации (*Acacia greggii*, *Acacia berlandieri*), гледичии (*Gleditsia triacanthos*), бутии (*Butea monosperma*) произрастающих на юге Азии (Вьетнам, Пакистан, Таиланд, Индонезия), в хвойном дереве калитопсисе (*Callitropsis nootkatensis*), относящемся к семейству кипарисовых и произрастающем в Северной Америке, в дереве квебрахо, произрастающем в Южной Америке (*Schinopsis lorentzii*), в японском восковом дереве (*Rhus succedanea*), которое является одним из источников получения фисетина для нужд фармакологии.

Большое внимание фисетин привлекает как антиканцерогенный агент. Так, фисетин индуцирует апоптоз клеток HeLa рака шейки матки посредством активации регуляторного пути каспазы-8 и каспазы-3 [153]. В исследовании клеток рака молочной железы показано, что мишенью фисетина служат каспазы-7,-8 и -9. Фисетин активировал также белок p53, хотя апоптоз по этому пути ингибировался пан-каспазой z-VAD-fmk [154]. В исследовании клеток рака простаты обнаружено, что мишенью фисетина был фактор некроза опухолей TRAIL, активация которого вызывала апоптоз клеток опухоли [155].

При действии на клетки рака легких фисетин оказывал влияние на несколько путей сигнализации, приводящих к гибели клеток: путь фосфатидилинозитол-3-киназы Akt, а также парамицин-чувствительный сигнальный путь mTOR [156]. На клетках рака простаты фисетин также вызывал подавление сигнального пути mTOR [157] и инактивацию пути фосфатидилинозитол-3-киназы Akt [158]. При действии на клетки меланомы фисетин нарушал сигнализацию по пути Wnt/beta-catenin и, в результате этого, подавлял фактор транскрипции Mitf, что приводило к остановке клеточной пролиферации [159]. При действии на клетки рака мочевого пузыря фисетин останавливал клеточное деление и инициировал апоптоз посредством активации p53 и ингибирования сигнального пути ядерного фактора транскрипции В-лимфоцитов (NF-κB), контролирующего экспрессию генов апоптоза, иммунного ответа, а также регулирующего цикл клеточного деления [160]. Способность ингибировать NF-κB позволяет фисетину атаковать также хеморезистентные клетки рака поджелудочной железы [161]. На клетках лейкемии наиболее эффективными были мирицетин и фисетин, которые ингибировали топоизомеразы I и II. При этом фисетин действовал как каталитический ингибитор обоих ферментов [162].

Фисетин проявляет противовоспалительное и антиаллергическое действие и, предположительно, может использоваться в лечении астмы. Как было показано в нескольких независимых исследованиях, действие фисетина связано со способностью подавлять активность NF-κB [163;164]. В присутствии фисетина наблюдается снижение количества эозинофилов в легких, снижается содержание мукуса и активность NO-синтазы, что свидетельствует о подавлении воспалительных процессов в легких [165]. В работе с иммунными клетками соединительной ткани мастоцитами («туч-

ные клетки») также было обнаружено снижение их активности в присутствии фисетина, что связано с подавлением активности NF-κB и MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), регулирующих деление, дифференцировку и апоптоз клеток. Фисетин влиял на межклеточное взаимодействие и подавлял способность клеток НМС-1 активироваться при взаимодействии с мембранами активных Т-клеток, что препятствовало развитию иммунного ответа [166]. Фисетин также способен снижать продукцию цитокинов воспаления: интерлейкинов TNF-α, хемоаттрактантов моноцитов MCP-1, фактора эндотелиального роста VEGF. Фисетин снижает фосфорилирование поверхностной сигнал-регулируемой киназы (ERK). При этом в экспериментах на животных существенно подавляется развитие процессов ревматоидного артрита [167].

В исследовании нейропротекторного действия фенольных соединений на животных с болезнью Паркинсона фисетин оказался неэффективным [168]. Однако оказалось, что фисетин способен улучшать память. Было обнаружено, что фисетин индуцирует фосфорилирование элементсвязывающего белка CREB, активатора транскрипции, участвующего в таких процессах, как эмбриональное развитие, контроль роста и поддержание гомеостаза клеток. При этом наблюдалась потенциация гиппокампа мозга мышей. Животные лучше различали объекты, у них улучшалась долговременная память [169]. Кроме того, фисетин способен действовать как антидепрессант. Под действием фисетина во фронтальной коре и гиппокампе увеличивается содержание серотонина и норадреналина, снижается активность моноаминоксидазы [170].

Фисетин способствует сохранению функций мозга у стареющих животных. Этот эффект достигается благодаря тому, что фисетин не только сам проявляет антиоксидантную активность, но также увеличивает концентрацию в мозге главного внутриклеточного антиоксиданта глутатиона [171]. Он также защищает митохондрии от действия окислительного стресса, проявляет противовоспалительную активность в отношении клеток микроглии, снижает содержание продуктов окисления липидов за счет подавления активности 5-липоксигеназы, способной окислять полиненасыщенные липиды [172]. В качестве антиоксиданта фисетин способен защищать мозг от повреждающего действия химических окислителей [173].

1.4.6. Изорамнетин

Изорамнетин присутствует лишь в некоторых растениях. Прежде всего, необходимо упомянуть, что изорамнетином богаты ягоды облепихи (*Hippophae rhamnoides* L.), которые в течение столетий использовались в лечении ишемических заболеваний и при нарушении кровообращения. Экстракты облепихи могут действовать также как иммуномодулирующее, антистрессовое, противораковое, антисептическое и ранозаживляющее средство [174]. Изорамнетин присутствует также в луке (*Allium cepa* L.) [175;176]. Он содержится в винограде и присутствует в вине [177].

К растениям, содержащим изорамнетин, принадлежат некоторые виды маревых (род *Chenopodium*) [178]. Изорамнетин содержит горец перечный (*Persicária hydropiper*), повсеместно растущий в странах Европы и Азии и широко используемый в медицине как противовоспалительное, кровоостанавливающее и ранозаживляющее средство [179]. Кроме того, следует упомянуть крестовник (*Senecio cineraria*) [180;181], солерос европейский (*Salicornia herbacea*) [182], горчичник Мариссона (*Peucedanum Morissonii* L.), произрастающий в Горном Алтае, Западной Сибири, Средней Азии, а также растущее в Мексике пряное растение, называемое мексиканским эстрагоном (*Tagetes lucida*), принадлежащее к семейству подсолнечниковых [183]. Мексиканский эстрагон является психоделиком и оказывает галлюциногенное действие. В небольших количествах настой этого растения использовался как успокоительное и слабительное средство.

Изорамнетин проявляет антиканцерогенные свойства, инициируя апоптоз клеток миелоидной эритролейкемии. При этом наблюдается фрагментация ДНК и расщепление PARP-белков, участвующих в репарации ДНК. Кроме того, повышается активность каспаз – протеаз, участвующих в апоптозе [184]. Изорамнетин подавляет развитие рака кожи, индуцированного фактором роста эпидермиса, поскольку подавляет активность циклооксигеназы-2, ответственной за превращение арахидоновой кислоты в эндопероксид простагландина H₂, что может приводить к подавлению воспалительных процессов. Кроме того, изорамнетин ингибирует митоз, подавляя активность киназ MAP и ERK. Главными мишенями изорамнетина являются киназа MEK и фосфоинозитид-3-киназа PI3-K [185]. Изорамнетин ингибирует цитотоксическое действие клеток карциномы прямой кишки, а также препятствует пролиферации и вызывает апоптоз клеток опухоли [186].

Изорамнетин способен защищать здоровые клетки, например кардиомиоциты, от повреждающего действия перекиси водорода, подавляя митохондриальные пути апоптоза. Указанное действие связано со снижением концентрации активных форм кислорода и, следовательно, с подавлением MAPK-зависимого пути апоптоза. Это позволяет считать изорамнетин перспективным агентом в лечении кардиомиопатий [187]. Изорамнетин также защищает кардиомиоциты от повреждения в условиях экспериментальной ишемии. Это действие связано со снижением активности лактатдегидрогеназы и подавлением процессов апоптоза [188]. Антиоксидантная активность изорамнетина связана также со способностью этого агента согласованно регулировать экспрессию различных компонентов клеточной защиты от окислительного стресса. Так, наблюдается повышение экспрессии супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и гем-оксигеназы-1. Подавляется активность миелопероксидазы – генератора гипохлорной кислоты в клетке [182].

Изорамнетин, а также изокверцитрин из горца перечного (*Persicária hydropiper*), способны ингибировать дифференциацию адипоцитов благо-

даря подавлению генов сигнального пути Wnt/beta-catenin в печени, что может быть использовано в лечении ожирения [189].

1.5. Флаваноны

Флаваноны (рис. 11) способны к стереоизомерии, поскольку обладают одним хиральным центром, расположенным у атома углерода 2, и могут образовывать два энантиомера: S-(–) и R-(+) (рис. 12).

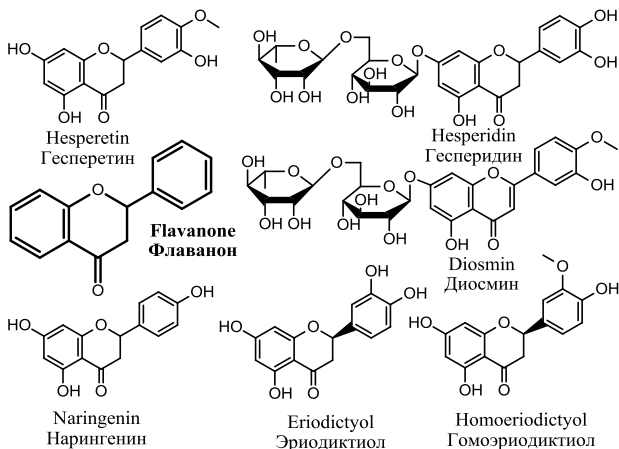


Рис. 11. Некоторые представители флаванонов.

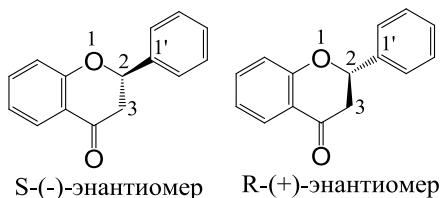


Рис. 12. Энантиомеры флаванонов [190].

В настоящее время большинство коммерческих флаванонов представлены рацемической смесью энантиомеров. Исключение составляют эриодиктиол и гомоэриодиктиол, выпускаемые компанией «Fluka» (и некоторыми др.) в виде чистого S-(–)-энантиомера. Значение стереоизомерии в действии этих веществ на организм животных и человека пока еще мало изучено [190].

1.5.1. Гесперетин и гесперидин

Гесперетин и его гликозид гесперидин присутствуют в цитрусовых, в основном в пульпе (губчатой части корок) лимона (*Citrus limon*), померанца (*Citrus aurantium*, Linn.) (<http://dic.academic.ru>), мандарина (подвид: *Citrus unshiu* Mar.) [191] и апельсина (*Citrus sinensis*) [192]. Другой гликозид гесперитин-7-рамнозид присутствует в кордии (*Cordia obliqua*), произрастающей в Южной Азии [193].

Пульпа цитрусовых содержит большое количество гесперидина и каротиноидов (β -криптоксантина), которые потенциально могут оказывать антиканцерогенное действие. Действительно, в экспериментах на животных было показано, что пульпа и соки мандарина могут защищать животных от химически индуцированных форм рака прямой кишки и легких. Наблюдалось также подавление экспрессии провоспалительных цитокинов и ферментов воспалительного процесса [191]. Гесперетин был существенно более активен, чем апигенин и нарингенин в качестве возможного агента при лечении рака молочной железы. Предполагается, что его действие может быть основано на подавлении активности фермента ароматазы, участвующей в конвертировании тестостерона в эстрадиол, что может быть причиной развития канцерогенеза [194]. Гесперидин также оказывал защиту печени и почек от окислительного стресса, возникающего в результате атаки свободными радикалами, накапливающимися в крови экспериментальных животных. При кормлении животных пищей, содержащей гесперидин, снижался уровень перекисного окисления липидов. В тканях повышался уровень АТФ и ферментов цикла трикарбоновых кислот [195].

Хотя в исследовании здоровых клеток наблюдалась защита от окислительного стресса, на клетках рака прямой кишки человека было показано, что гесперетин инициирует апоптоз, вызванный тем, что в клетках повышается содержание продуктов окисления липидов и белков. При этом активность внутриклеточных антиоксидантов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, снижалась. Нарушается баланс прооксидантов/антиоксидантов в результате воздействия гесперетина на митохондриальный путь регуляции Вах. В течении суток гибло более 50 % раковых клеток при концентрации гесперитина 70 нМ, что свидетельствует о высокой антиканцерогенной активности этого агента в экспериментах *in vitro* [196]. Гесперетин также вызывает апоптоз клеток карциномы в результате действия на мембранный рецептор Notch-1, в результате чего происходит подавление экспрессии фактора транскрипции (achaete-scute complex-like 1) и паратиреоидного секреторного белка хромогранина А, являющегося предшественником ряда пептидных гормонов эндокринной системы [197]. Апоптоз усиливается также в результате индукции гесперетином супрессора опухолей, белка р53 и ингибирования фактора контроля транскрипции NF- κ B [198]. Кроме того, гесперидин возможно проявляет свое действие, используя ядерный

рецептор PPAR-gamma (PPAR- γ), ответственный за регуляцию метаболизма жирных кислот и глюкозы. Через этот путь регуляции гесперидин, предположительно, может контролировать отложение жира в организме, препятствуя размножению адипоцитов [199].

Гесперидин способен защищать эпидермис от повреждающего действия ультрафиолетового излучения диапазона В. При этом наблюдалась способность гесперидина активировать экспрессию «стража генов», фактора транскрипции p53, благодаря чему активируется система репарации ДНК, поврежденной ультрафиолетом [200]. Гесперидин оказывает также гепато- и нефропротективную активность у животных, находящихся под воздействием мощного аллергена ацетаминофена. При этом у животных наблюдалась нормализация экспрессии протеаз, участвующих в развитии воспалительных процессов, а также каспазы-1, каспазы-9, фактора транскрипции NF- κ B, фермента, продуцирующего окись азота iNOS и белкового регулятора апоптоза BCL-2 [201].

Гесперидин может служить в качестве антиастматического агента, в качестве агониста цитокинов Th, относящихся к интерлейкину 5, как известно, ответственному за развитие аллергических ринитов и астмы. При действии гесперидина наблюдалось подавление аккумуляции эозинофилов в легких, снижалось накопление эотоксина, продуцирование специфических иммуноглобулинов IgE [202]. Способность гесперидина подавлять астматические процессы в легких экспериментальных животных наблюдалась еще в нескольких лабораториях [203;204]. Было обнаружено, что гесперидин проявлял большую активность в подавлении астматических процессов, чем нарингенин или широко используемое противовоспалительное средство индометацин. При этом не наблюдалось токсического действия гесперидина [204].

Гесперидин способен оказывать седативное действие на нервную систему, посредством влияния на опиоидные рецепторы [205]. При этом наблюдается избирательное подавление экстраклеточного сигнального пути через киназу ERK, регулируемую множеством клеточных процессов, включая митоз и клеточный рост, а также участвующую в канцерогенезе и развитии вирусной инфекции [206]. Гесперидин способен защищать нервную ткань от повреждений в условиях ишемических поражений. Так, в работах на животных с ишемией гиппокампа показано, что ежедневный прием гесперидина в количествах 100 мг/кг веса существенно улучшал память. При этом снижался уровень перекисного окисления липидов, снижалась концентрация нитритов, повышалось содержание антиоксидантов [207]. Ключевым фактором действия гесперидина вероятно является регуляция содержания окиси азота в тканях [208]. В условиях инсульта у экспериментальных животных было показано, что гесперидин снижал воспалительные процессы в нервной ткани. При этом наблюдалось повышение активности антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы и супероксиддисмутазы. Кроме того, наблюдаемое снижение уровня свободных радикалов

препятствовало развитию воспалительных процессов и повреждению нервной ткани [209]. Совокупность полученных данных позволяет предполагать перспективность использования гесперидина в лечении нейродегенеративных болезней в качестве «медиатора выживания» нейронов [210].

Гесперидин оказывает положительное действие на сердечно-сосудистую систему человека. Только в течение 2011 г. было проведено несколько независимых клинических исследований действия очищенного гесперидина и апельсинового сока на сердечно-сосудистую систему человека. Показано, что именно гесперидин является причиной оздоровительного действия апельсинового сока, потребление которого (500 мл/день в течение четырех недель) способно существенно снизить величину диастолического давления. При этом наблюдается улучшение профиля экспрессии генов лейкоцитов у здоровых добровольцев. В указанной работе изучали гены лейкоцитов, ответственные за хемотаксис, адгезию, инфильтрацию и метаболизм липидов. Аналогичное действие оказывал также препарат очищенного гесперидина [211].

Другое независимое клиническое исследование показало, что потребление апельсинового сока, так же как и потребление препарата гесперидина (500 мг/день, три недели) стимулировало продукцию окиси азота эндотелиальными клетками, что улучшало функционирование эндотелия и снижало уровень маркеров воспалительных процессов (сывороточный амилоидный белок А, С-реактивный белок, растворимый Е-селектин) в крови пациентов, страдающих нарушениями обмена веществ – метаболическим синдромом, который, как известно, характеризуется избыточным весом, нарушениями сердечно-сосудистой системы и инсулинорезистентностью. При потреблении гесперидина увеличивалось фосфорилирование Src, Akt, AMP-киназ, а также эндотелиальной NO-синтазы, что приводило к активации синтеза NO.

Антивоспалительное действие гесперидина может быть связано с его способностью стимулировать продуцирование окиси азота эндотелиальными клетками. Предполагается, что гесперидин обладает вазкулопротекторным действием и может использоваться при дисфункциях эндотелия [212]. К аналогичному выводу пришли авторы еще одного исследования действия апельсинового сока и чистого гесперидина на здоровых добровольцев 50–65 лет, которое показало, что гесперидин или сок, потребляемые в течение четырех недель, существенно снижали величину диастолического давления [213]. В другом клиническом исследовании было показано, что использование гесперидина (гликозида гесперетина) не обязательно, поскольку биодоступность гесперетина (агликона гесперидина) очень высока, что связано с его хорошей растворимостью в воде. Так, уже через час после орального потребления 150 мг гесперетина его концентрация в крови человека достигала 10,2 мкМ. При попадании в организм флавоноид гликозилировался или сульфатировался. Поэтому в плазме крови присутствовали его производные

(hesperetin 7-O-beta-d-glucuronide, hesperetin 3'-O-beta-d-glucuronide, hesperetin sulfate). При этом даже единичного приема гесперетина было достаточно для проявления вазодилаторных эффектов у пациентов [214]. На животных было показано, что именно в печени и аорте наблюдается накопление наибольшего количества гесперетина после его усиленного потребления в течение месяца [215].

Нельзя не упомянуть, что гесперидин препятствовал также развитию гиперхолестеринемии при диете, богатой холестерином, способствовал снижению веса животных, снижал содержание холестерина в сыворотке крови, препятствовал жировой дегенерации печени. При этом нормализовалась экспрессия ряда маркерных генов, например, маркера ишемии сердечной мышцы, белка, связывающего жирные кислоты в цитоплазме кардиомиоцитов – H-FABP [216].

1.5.2. Нарингенин

Нарингенин присутствует в грейпфрутах, апельсинах и в кожуре томатов. Клинические исследования показали, что биодоступность нарингенина довольно низка [217]. Так, при потреблении свежих томатов нарингенин практически не усваивается, но при потреблении томатов после тепловой кулинарной обработки или в виде томатной пасты нарингенин попадает в кровь [218;219]. Наилучшая биодоступность наблюдалась при употреблении сока грейпфрутов. При этом после потребления сока в количестве 8 мл/кг веса испытуемого концентрация нарингенина в крови может достигать 6 мкМ/л. В соке грейпфрутов присутствуют в основном гликозиды нарингенина: нарингенин-7-рамногликозид и нарингенин-7-глюкозид [220]. Очищенный нарингенин, также как и гесперетин, быстро попадает в кровь, и его концентрация в крови может достигать около 7 ммоль/литр после разового потребления 135 мг нарингенина [221]. Известна высокая биодоступность нарингенин-7-О-гликозида, присутствующего в змееголовнике (*Dracocephalum rupestre*) [222]. Недавно были получены рекомбинантные штаммы *E. coli* способные продуцировать гликозилированную форму нарингенина: 7-О-гликозил нарингенин, отличающийся повышенной растворимостью в воде и биодоступностью в сравнении с негликозилированным нарингенином [223]. Существенного повышения биодоступности и усиления терапевтического действия нарингенина можно достичь, используя наночастицы для его транспортировки в крови [224].

Нарингенин проявляет выраженную антиканцерогенную активность. Так, он способен инициировать апоптоз клеток рака легких путем активации экспрессии рецептора цитокинов, а именно – фактора некроза опухолей (TNF), называемого «рецептором клеточной смерти», и соответствующего белкового лиганда TRAIL, инициирующего гибель клеток. Предполагается, что совместная обработка опухоли лигандом TRAIL и нарингенином может оказаться эффективным и безопасным

способом подавления канцерогенеза резистентных клеток опухоли рака легких [225]. В экспериментах на животных также было показано, что прием нарингенина с пищей существенно подавляет развитие метастазов в легких [226;227]. На основе нарингенина недавно был синтезирован новый агент: 5-hydroxy-7,4'-diacetyloxyflavanone-N-phenyl hydrazone (N101-43), также обладающий активностью в отношении клеток рака легких. Его активность связана с экспрессией лиганда Fas, являющегося одной из форм фактора некроза опухолей (TNF), активацией каспазного каскада и ингибированием соответствующего сигнального пути PI3K/Акт, что приводит к апоптозу клеток рака легких (non-small lung cancer cells) [228]. Таким образом, механизм действия этого агента, по-видимому, близок к механизму действия нарингенина [225]. Аналогичный механизм инициации апоптоза нарингенином был обнаружен также в более ранних исследованиях клеток лейкемии человека [229].

Нарингенин способен инициировать апоптоз некоторых видов раковых клеток, стимулируемых эстрогенами, через иные пути клеточной сигнализации. Например, нарингенин вызывает быстрое отщепление пальмитиновой кислоты (депальмитирование) рецептора эстрадиола на поверхности клеток, что приводит к отсоединению этого рецептора от белка кавеолина, ответственного за эндоцитоз гормона. Кроме того, нарингенин активирует протеинкиназу p38, принадлежащую к семейству митоген-активирующих протеинкиназ MAPK, что вызывает апоптоз клеток опухоли [230;231].

Нарингенин способен также препятствовать пролиферации клеток глиомы – одной из форм рака мозга, влияя на белки апоптоза Bcl/Bax. Это ведет к высвобождению цитохрома c из митохондрий, активации сигнального пути Cx43, приводящего к активации каспазы-3 и каспазы-9, и к апоптозу клеток [232]. Нарингенин, а также апигенин способны подавлять канцерогенез прямой кишки. Оба агента инициируют апоптоз. Кроме того, нарингенин способен снижать пролиферацию этих клеток [233]. Было обнаружено также совместное действие нарингенина и альфа-токоферола на клетки рака простаты человека, где эти агенты вызывали апоптоз клеток, детали механизмы которого еще предстоит исследовать [234].

Нарингенин может оказывать защитное действие на многие органы и функциональные системы человека. Он оказывает разностороннее благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему. Например, обнаружено, что нарингенин может защищать сердечную мышцу от действия токсических веществ. Так, доксорубин – антиканцерогенный препарат, широко используемый в химиотерапии, способен проявлять сильную кардиотоксичность за счет активации процессов перекисного окисления и апоптоза, что ограничивает его клиническое использование. Нарингенин-7-О-гликозид, полученный из змеголовника (*Dracocephalum rupestre*), способен защищать кардиомиоциты от токсического действия доксорубина благодаря экспрессии генов антиоксидантных ферментов

клетки. Экспрессия связана с активацией внутриклеточных сигнально-регулируемых киназ ERK-1/2 и транспорта в ядро фактора Nrf2 [222]. Выраженная защита сердечной мышцы от токсического действия доксорубина проявляется при использовании комбинации нарингенина и р-кумариновой кислоты [235].

Нарингенин, так же как и гесперетин, оказывает защитное действие на эндотелиальные клетки кровеносных сосудов за счет активации рецептора эстрогена, что приводит к увеличению содержания окиси азота в крови даже при сниженном содержании эстрогенов. Но действие этих агентов несколько различается. Нарингенин активирует как альфа-, так и бета-формы рецепторов эстрогена, тогда как гесперетин активирует предпочтительно альфа-рецептор эстрогенов, что позволяет повышать экспрессию синтазы окиси азота и концентрацию NO [236].

Нарингенин может приостанавливать развитие атеросклероза у животных, находящихся на так называемой «западной диете», которая характеризуется потреблением красного мяса, очищенных злаков, больших количеств углеводов и жиров. Указанная диета вызывает пятикратное увеличение содержания триглицеридов в крови и восьмикратное увеличение содержания холестерина. При этом наблюдается десятикратное увеличение количества атеросклеротических бляшек в аорте. Потребление нарингенина снижало содержание холестерина и триглицеридов в крови. При этом количество бляшек снижалось более чем на 50 %, содержание жиров в печени снижалось более чем на 80 %, нормализовалось содержание инсулина в крови и исчезали признаки ожирения [237]. Нарингенин-халкон – производное нарингенина, присутствующее в томатах, способно нормализовать функционирование клеток жировой ткани адипоцитов, а также повышать продукцию гормона адипонектина, регулирующего метаболизм глюкозы и жирных кислот и препятствующего развитию инсулинорезистентности, ожирения и диабета [238]. Флавоноиды цитрусовых гесперетин и нарингенин способны снижать выработку жировой тканью адипокинов – цитокинов воспалительных процессов (например фактора некроза опухолей TNF- α), которые способствуют высвобождению в кровь свободных жирных кислот, что приводит к инсулинорезистентности и развитию диабета второго типа. Эти флавоноиды переключают клеточный метаболизм на путь расщепления жиров, а также препятствуют продукции антилипидических ферментов перилипина и PDE3B [239]. Они также препятствуют разрастанию адипоцитов, отложению в них жира. Напротив, они вызывают апоптоз преадипоцитов и уменьшение объема жировой ткани [240].

Нарингенин может быть эффективен в лечении диабета. У животных с экспериментально вызванным диабетом введение нарингенина в течение 21-го дня вызвало существенные улучшения параметров крови, близкие к тем, которые были достигнуты в другой группе больных животных, получавших известный лекарственный препарат гликлазид – антидиабетический препарат второго поколения.

В эксперименте измеряли множество параметров крови. Кроме содержания глюкозы в крови, измеряли также гликозилированный гемоглобин, уровень инсулина, панкреатические антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы), а также неэнзиматические антиоксиданты (глутатион, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол), продукты перекисного окисления (малоновый диальдегид), активность ферментов аминотрансферазы аланина и аспартата, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы. Было показано, что нарингенин так же эффективно, как лекарственный препарат гликлазид, проявлял антигипергликемическое и антиоксидантное действие, а также увеличивал содержание в крови ферментных и неферментных средств защиты организма от окислительного стресса и повышенного содержания глюкозы. Гистопатологические исследования показали способность нарингенина препятствовать развитию патологии поджелудочной железы [241]. В другом исследовании было показано, что нарингенин и кверцетин проявляли кооперативное синергическое действие в защите организма животных от проявлений диабета. Они снижали уровень поврежденной ДНК в крови, печени и почках, а также уровень окислительного стресса, нормализовали гематологические параметры. Повышалась выживаемость животных до 100 % [242].

Антивоспалительная активность нарингенина позволяет защищать почки больных животных от развития диабетической нефропатии. Это связано с тем, что снижается уровень экспрессии фактора некроза опухолей почек (фактор альфа), снижается продукция провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1β , интерлейкина 6 и хемоаттрактанта моноцитов белка-1, участвующего в миграции моноцитов из крови и их дифференцировке в макрофаги в процессе развития хронических воспалений. Нарингенин препятствует также развитию фиброза соединительной ткани почек, поскольку снижает экспрессию коллагена IV типа, экспрессию фибронектина – гликопротеина, участвующего в прикреплении коллагена к поверхности клеток, а также экспрессию фактора роста, пролиферации и апоптоза клеток – полипептида TGF- β 1 [243].

Нарингенин подавляет воспалительные процессы в дыхательных путях у животных с экспериментально индуцированной астмой. Этот процесс связан с ингибированием активности транскрипционного фактора NF- κ B, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и ответственного за развитие воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний. Одновременно снижается уровень некоторых интерлейкинов и иммуноглобулинов IgE, обуславливающих аллергические реакции [244]. Нарингенин-халкон, присутствующий в коже томатов, также способен проявлять антиастматическую активность у животных благодаря ингибированию продукции цитокинов Th2, находящихся в T-хелперных лимфоцитах CD4⁺T [245].

Нарингенин ингибирует возникновение и распространение сигналов воспаления в нейроглии, что позволяет защищать мозг

от воспалительных повреждений, ведущих к дегенерации нервной ткани. При сравнении большого числа флавоноидов (флавоны, флавонолы и антоцианидины) было показано, что нарингенин обладает наиболее выраженным действием. Это связано с его способностью к подавлению экспрессии синтазы окиси азота и снижению концентрации NO в глиальных клетках, ингибированию фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы MAPK и, соответственно, находящегося в конце сигнальной цепи активатора транскрипции STAT-1, активность которого связана с регуляцией иммунотолерантности и канцерогенеза [246].

Нарингенин может препятствовать интоксикации некоторыми металлами, например кадмием, свинцом, мышьяком. Кадмий довольно редкий металл, содержание которого в земной коре составляет 0,5 ppm, однако объемы его добычи в течение XX века возросли в несколько десятков тысяч раз и сейчас достигают 20 тыс. тонн в год [247]. Интоксикация кадмием распространена отчасти в связи с неправильной утилизацией никель-кадмиевых аккумуляторов и некоторых других отходов электронной промышленности. Источниками загрязнения кадмием являются также промышленная добыча и переработка цинковых руд. Интоксикация парами кадмия происходит большей частью через легкие. Водорастворимые соли кадмия могут присутствовать в пищевых продуктах. Вначале отравление проявляется в виде лихорадки [248]. При сильном отравлении могут развиваться пневмонии, легочная эдема, возможен смертельный исход [249]. Свинец может вызывать дисфункции органов кровеносной системы, печени и почек. Наиболее чувствительной к интоксикации свинцом является нервная система. Отравление свинцом, присутствующим даже в очень низких концентрациях, приводит к снижению интеллекта и способности к обучению у детей [250-252]. Несмотря на высокую токсичность мышьяка, его соли используются в европейской медицине уже много столетий, а в китайской медицине – около 5 тыс. лет [253]. Токсичность арсенатов связана с их способностью инициировать окислительный стресс [254]. Арсениты способны также влиять на сигнальную систему клеток, что может инициировать канцерогенез [255]. Нарингенин может приостанавливать процессы окисления, инициированные этими металлами, и снижать негативные последствия окислительного стресса. Так, было обнаружено защитное действие нарингенина при повреждениях печени и почек кадмием [256;257]. Аналогичное исследование было проведено с использованием свинца [258] и мышьяка [259]. Действие нарингенина было обусловлено не только антиоксидантными свойствами молекулы этого флавоноида и его способностью хелатировать металлы, но прежде всего, способностью нарингенина влиять на регуляторные системы клетки и активировать клеточные механизмы защиты. Наблюдалось повышение содержания в клетках антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, лактат-

дегидрогеназы, аспартат-трансферазы и др. При этом нарингенин тормозил активность цитохрома P450 – белка эндоплазматического ретикулула клеток печени и почек, одного из главных агентов детоксикации организма. Поскольку действие этого фермента связано с окислением токсичных органических веществ, торможение его активности могло снижать концентрацию продуктов окисления [260].

Нарингенин обладает антибактериальной и противовирусной активностью. Так, в условиях эксперимента была обнаружена способность нарингенина и гесперетина подавлять рост золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), устойчивого к антибиотикам метициллину [261]. Нарингенин, возможно, способен препятствовать развитию инфекции печени вирусом гепатита С – трудноизлечимой вирусной инфекции, поражающей 3% человеческой популяции в мире. Исследования на гепатоцитах показали, что эффективность нарингенина в борьбе с вирусной инфекцией сравнима с эффективностью интерферона, хотя механизм его действия принципиально иной. Нарингенин не влияет на продуцирование вирусных белков в клетке, но препятствует сборке вирусных частиц. Для сборки, кроме вирусных белков, необходимо также наличие липидов клетки хозяина. Нарингенин влияет на способность вируса использовать липиды, что является причиной резкого снижения количества вирусных частиц. Возможно, что это связано с активацией нарингенином транскрипционного фактора PPAR- α – регулятора метаболизма липидов, инициирующего процессы β -окисления жирных кислот. Предполагается, что совместное действие нарингенина и стандартных противовирусных препаратов может оказаться эффективным в борьбе с инфекцией [262].

1.5.3. Эриодиктиол

Эриодиктиол обнаружен в типичном для Северной Америки травянистом растении *Eriodictyon californicum*. Эриодиктиол или его гликозиды присутствуют в различных фруктовых соках [263], в чае (*Camellia sinensis*) [264;265], в цитрусовых, например, в лимоне (*Citrus lemon*) [266], в томатах (*Solanum lycopersicum*) [267], в плодах шиповника (*Rosa canina*) [268], в боярышнике (гибрид *Crataegus* \times *macrocarpa*) [269], в чабреце (*Satureja obovata* Lag.) [270] в семенах сосны сибирской (*Pinus sibirica*) [271], в лубе лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* Rupr.) [272], в африканских растениях ройбосе (*Aspalathus linearis*) и в циклопии (*Cyclopia genistoides*), из которой получают напиток ханибуш [273;274], в травянистом растении Средиземноморья антирриниум (*Antirrhinum majus*), называемом также «драконов цветок» (dragon flower) [275].

Имеется сравнительно небольшое число работ, посвященных исследованиям физиологического действия эриодиктиола. Однако предполагается, что исследования этого флаванона чрезвычайно перспективны. Так, недавно было обнаружено, что эриодиктиол является

супрессором активности RSK2-киназы и АМФ-зависимого транскрипционного фактора ATF1, ответственного за ускорение пролиферации и неопластической трансформации клеток рака [276]. Эриодиктиол проявляет прооксидантную активность, что приводит к повреждению клеточной ДНК и гибели злокачественных клеток [277]. Напротив, в нормальных клетках он оказывает защитное действие. Например, эриодиктиол проявляет антиоксидантное и антиапоптозное действие на кератиноциты, облученные ультрафиолетом [278]. Ультрафиолет может подавлять активность протеинфосфатазы-2 (PP2A), которая регулирует активность митоген-активирующей протеинкиназы p38MARK и протеинкиназы Akt, ответственных за апоптоз клеток.

Эриодиктиол способен подавлять реакцию макрофагов на присутствие липополисахаридов бактерий, являющихся мощными индукторами воспалительных процессов. Этот эффект достигается благодаря способности эриодиктиола восстанавливать активность PP2A, налаживать контроль сигнальных путей p38MARK и Akt, а также снижать концентрацию NO [279]. Показано, что эриодиктиол повышает устойчивость клеток к окислительному стрессу, активируя систему внутриклеточной защиты от повреждений продуктами окисления. Активация системы защиты начинается с транслокации в ядро фактора транскрипции Nrf2, регулирующего экспрессию антиоксидантных ферментов. В результате этого увеличивается экспрессия гемоксигеназы-1 и NAD(P)H:хинон-оксидоредуктазы, увеличивается концентрация внутриклеточного глутатиона, что приводит к резкому повышению выживаемости клеток [280].

Эриодиктиол, возможно, способен оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, поскольку способен проявлять вазодилаторное действие. Например, он препятствует сужению сосудов, индуцируемому норадреналином, а также ингибирует реакцию сосудов на хлористый кальций и на форболовые эфиры [270].

1.5.4. Диосмин

Диосмин следует отнести к флавонам, но для фармацевтических целей его получают из флаванона гесперетина посредством химической модификации. Поэтому его часто называют «полусинтетический диосмин». Существуют также природные источники диосмина. Так, он присутствует в цитрусовых. Наиболее богаты диосмином незрелые плоды цитрона (*Citrus medica*), особенно сорта «пальцы Будды» (Budda's finger), а также лимона (сорт Meyer). Предпочтительны зеленые плоды, тогда как зрелые, пригодные в пищу плоды не представляют фармакологического интереса, поскольку содержание диосмина в них существенно ниже [281]. Диосмин содержится также в листьях южноафриканского растения бучу (*Agatosma*) [282], в иссопе лекарственном (*Hyssopus officinalis*) [283], произрастающем повсеместно в Евразии и Африке.

Диосмин является основным действующим компонентом в таких популярных лекарственных препаратах, используемых для профилактики сосудистых заболеваний, как Флебодиа (активное вещество – полусинтетический диосмин), Детралекс (содержит микронизированный полусинтетический диосмин/гесперетин в соотношении 9:1), Дафлон (содержит смесь микронизированных флавоноидов, включая диосмин, полученный из лианы *Cissus quadrangularis* L., принадлежащей к семейству виноградовых [284]). Указанные препараты рекомендуются при хронической венозной недостаточности, ломкости капилляров, геморрое. Лечение предполагает 1–2-кратный прием 500–600 мг флавоноидов в день от нескольких недель до многих месяцев. Проведенные в Европе пять больших клинических исследований действия диосмина (Детралекса) на пациентах с тяжелыми трофическими язвами вен показали, что указанный венотоник является адекватной и существенной добавкой к комплексной терапии тяжелой хронической венозной недостаточности [285].

Напротив, проведенные в 2010 г. клинические исследования Дафлона показали, что эффективность смеси флавоноидов Дафлон, полученных из лианы *C. quadrangularis* L., не отличалась от плацебо и не играла никакой роли в лечении ранних геморроидальных симптомов [284]. В исследовании эффективности Дафлона при лечении геморроя также не было выявлено никакой положительной динамики в сравнении с контрольной группой больных, получавших плацебо [286]. Однако имеются положительные результаты тестирования Дафлона, характеризующие этот препарат как эффективное и безопасное средство против различных геморроидальных симптомов [287;288], в лечении отеков ног [289-292].

Хотя препарат Флебодиа выпускается компанией «Иннотек» (Франция), клинические исследования его действия проводились в России и некоторых странах Восточной Европы (Сербия, Болгария). Существует большое количество статей, опубликованных в отечественных журналах, посвященных результатам клинических наблюдений действия препарата Флебодиа при различных сосудистых заболеваниях (<http://medi.ru/doc/a240900.htm>). Имеются положительные результаты использования этого препарата в акушерстве и гинекологии, где он успешно применяется в лечении варикозного расширения вен малого таза [293], в лечении плацентарной недостаточности [294]. Кроме того, Флебодиа применяется при лимфовенозной недостаточности [295], варикозной болезни нижних конечностей [296], в проктологии [297], в урологии [298], в неврологии [299] и в онкологии [300].

Последствия длительного применения препаратов на основе диосмина мало изучены. Этот агент потенциально может проявлять нежелательное побочное действие. Так, описан единичный случай развития геморрагии (кровоточивости) в желудочке мозга пожилой пациентки, принимавшей диосмин в течение нескольких лет. По мнению авторов статьи, возникновение геморрагии может быть связано с тем, что диосмин

препятствует агрегации кровяных пластинок и усиливает сосудосуживающее действие норадреналина, что приводит к повышению внутрикапиллярного давления. Сочетание таких факторов, как повышенное давление и пониженная свертываемость крови может приводить к появлению геморагий [301].

Как показывают эксперименты на животных, диосмин может оказывать разностороннее влияние на сердечно-сосудистую систему, нормализует кровяное давление, концентрацию окиси азота, повышая концентрацию антиоксидантов и снижая концентрацию продуктов перекисного окисления в крови [302]. Диосмин снижает токсическое действие бактериальных липополисахаридов на эндотелиальные клетки аорты [303], а также на нервные клетки и на развитие нейродегенеративных заболеваний. Липополисахариды индуцируют апоптоз главным образом благодаря индуцированию фактора некроза опухолей TNF- α . Диосмин оказывает защитное действие на клетки благодаря ингибированию продукции TNF- α . При этом наблюдается также защита целостности молекулы ДНК, ингибируется активация каспазы-3. Таким образом, диосмин оказывает нейропротекторное и противовоспалительное действие на клетки нервной системы [304].

Исследования действия диосмина на животных и клеточных культурах показывают, что действие этого агента разнообразно, что позволяет предполагать возможность его применения в лечении многих заболеваний. Ряд исследований на животных показал, что диосмин способен подавлять развитие метастазов меланомы в легких. Антиинвазивная активность диосмина была сходна с действием α -интерферона, который чрезвычайно токсичен, в отличие от диосмина. Эти агенты действуют синергично, при этом концентрацию α -интерферона можно существенно снизить [305]. Диосмин проявляет почти в два раза большую активность в подавлении деления раковых клеток в организме животных по сравнению с экстрактом из виноградных косточек или красным вином [306]. Антиметастатическая активность диосмина была также выше, чем активность рутина или тангерина [307]. Ингибирование диосмином пролиферации клеток карциномы печени и остановка деления клеток в фазе G2/M может происходить в результате активации белкового супрессора опухолей p53, что приводит к подавлению сигнального пути PI3K-Akt-MDM2 [308]. Комбинация диосмина и гесперетина была эффективна в подавлении деления клеток рака мочевого пузыря [309], рака прямой кишки [310], рака полости рта [311].

Диосмин потенциально способен оказывать благотворное влияние на больных диабетом. Он проявляет разностороннее действие, влияя на метаболизм углеводов. При ежедневном кормлении диосмином в дозе 100 мг/кг веса животного наблюдаются существенные изменения в крови: снижается гликозилирование гемоглобина, повышается содержание нормального гемоглобина и возрастает концентрация инсулина. Существенно возрастает активность ключевых ферментов печени –

гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тогда как активность глюкозо-6-фосфатазы и фруктозо-1,6-бис-фосфатазы снижается [312]. При этом диосмин защищает организм от проявлений окислительного стресса, сопровождающего развитие заболевания. В крови повышается активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатин-6-трансферазы, а также уровень антиоксидантных молекул: витамина С, витамина Е и восстановленного глутатиона [313].

Противовоспалительное действие гесперетина и диосмина было исследовано на животных с экспериментально индуцированным колитом. При этом в присутствии диосмина наблюдалось снижение концентрации продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, а также снижалась концентрация лейкотриена В₄, участвующего в развитии воспалительных процессов. Гесперетин не оказывал подобного действия, но также как диосмин, повышал адсорбцию жидкости в толстой кишке, что было существенно при данном заболевании. Таким образом, диосмин и гесперетин способны предотвращать воспалительные процессы, вызванные колитом, при этом защита от окислительного стресса может играть существенную роль [314]. Смесь гесперетина и диосмина (препарат Дафлон) может препятствовать развитию проктита, индуцированного радиацией, что также свидетельствует об противовоспалительном действии этих веществ при патологиях кишечника [315].

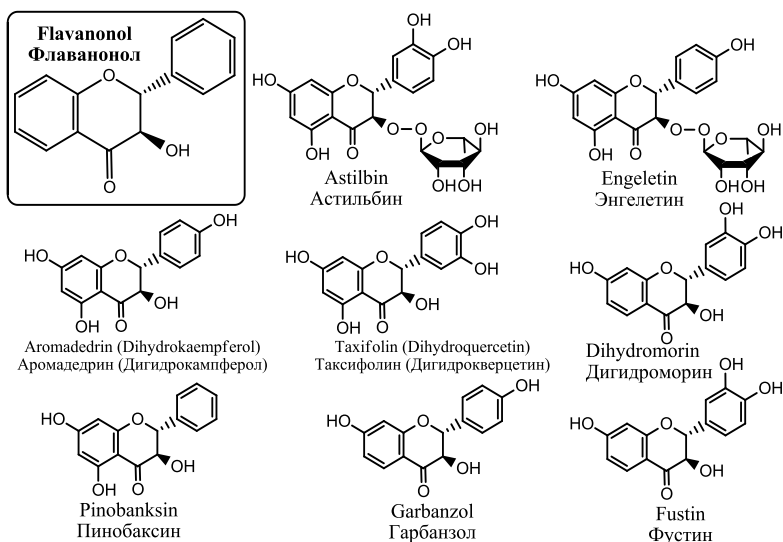


Рис. 13. Наиболее известные флаванолы

1.6. Флаванонолы (дигидрофлавонолы)

Флаванонолы (рис. 13) довольно широко распространены в природе. Они присутствуют в папоротниках, голосеменных и покрытосеменных растениях. Наибольшее число видов, содержащих флаванонолы, принадлежит бобовым, астровым, сосновым, тутовым и рутовым. Преимущественно они содержатся в древесине, коре, листьях или корнях растений.

1.6.1. Таксифолин (дигидрокверцетин)

Таксифолин присутствует в лимонах, винограде, томатах [316], в яблоках [317], в красных сортах репчатого лука [318]. Таксифолин присутствует в широко распространенном травянистом растении расторопша пятнистая (*Silybum marianum*) [319]. Он обнаружен также в плодах амазонской пальмы асаи (*Euterpe oleracea*) [320], в хвойном растении, которое иногда называют японским кипарисом (*Chamaecyparis obtuse*) [321]. Кроме того, таксифолин может быть получен из (+)-катехина с использованием бактерий *Burkholderia sp.* КТС-1, обнаруженных недавно в торфе [322]. В коре бразильского дерева *Hymenaea martiana* и бразильских кустарников *Dimorphandra mollis*, *Erythroxylum gonocladum* найден гликозид таксифолина астильбин [323-325]. Астильбин присутствует в таких сортах красных вин как Мерло, Каберне совиньон [326]. Хорошим источником получения астильбина могут служить корневища растения традиционной китайской медицины *Smilax glabra* [327]. В России источником промышленного получения таксифолина является древесина лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) [328], лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii*) или лиственницы даурской (*Larix dahurica*) [329].

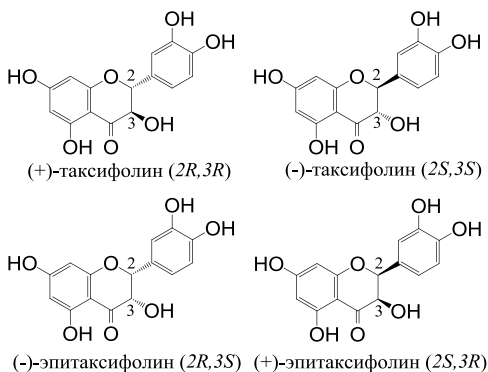


Рис. 14. Диастереоизомеры таксифолина [330]. Аналогично катехинам, изомеризация этих молекул возможна вследствие отсутствия двойной связи между 2-м и 3-м атомами углерода.

Флаванонолы обладают двумя хиральными центрами в положениях атомов углерода 2 и 3, вследствие чего могут образовывать четыре диастереоизомера, как это показано на примере молекулы таксифолина (рис. 14). Доступный в продаже таксифолин, обычно полученный

из лиственницы, представлен 2R,3R-формой [190]. Таксифолины, полученные из лимона, томатов, винограда содержат (+)-2S,3R-эпитаксифолин [316]. Однако препараты таксифолина, полученные из иных природных источников, например, яблок или растения китайской медицины ту-фу-линг (*Smilax glabra*), могут содержать смесь из нескольких хиральных изомеров [317]. Кроме того, процессу рацемизации флавоноидов (потере оптической активности вследствие образования смеси хиральных изомеров) могут способствовать повышенная температура, хранение препаратов при высокой влажности, изменение pH и другие факторы [331]. Фармакологические свойства стереоизомеров могут отличаться, хотя этот аспект в настоящее время мало изучен, имеются данные о различиях фармакокинетики стереоизомеров таксифолина [316].

Биодоступность таксифолина довольно низка. В экспериментах на крысах обнаружено, что в плазму крови попадает 0,17 % таксифолина, содержащегося в кишечнике [332]. В экспериментах на клетках кишечного эпителия Caco-2 показано, что в ограничении биодоступности таксифолина существенную роль могут играть белки множественной устойчивости к лекарствам – ABC-транспортёры: P-гликопротеин и белок-2, ответственные за ограничение проникновения ксенобиотиков в организм. Предполагается, что вещества, ингибирующие активность ABC-транспортёров или снижающие их экспрессию, могли бы повысить биодоступность таксифолина [333]. Вещества, способные повышать растворимость таксифолина в воде, например циклодекстрины, также могут увеличивать его биодоступность [334]. Растворение таксифолина в липиде может повысить его биодоступность до 36 % [335].

Исследовалась способность кверцетина и таксифолина индуцировать мутагенез. Для анализа использовали бактерии *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*. Было обнаружено, что кверцетин способен вызывать мутагенез, хотя его активность снижалась в присутствии двухвалентного железа [336].

Действие таксифолина на клетки весьма разнообразно. Этот агент способен активировать ферментативную систему антиоксидантной защиты ARE (antioxidant response element), ингибировать цитохром P450 и синтазу жирных кислот, оказывать влияние на транскрипцию TNF- α и NF- κ B, влиять на метаболизм холестерина и регулировать содержание окиси азота в крови [337].

Таксифолин является ингибитором образования свободных радикалов, возникающих при перекисном окислении липидов, как это было показано на примере комплекса цитохрома *c* и кардиолипина в присутствии перекиси водорода [338]. Антиоксидантные свойства астильбина связаны также со способностью ингибировать активность пероксидаз [325]. Оригинальным решением является совместное использование таксифолина и липоевой кислоты для лечения тромбозов. Известно, что антиоксиданты могут препятствовать развитию тромбоэмболии глубоких вен. Липоевая кислота является мощным антиоксидантом, способным усиливать действие

других антиоксидантов. Поэтому ее иногда называют «антиоксидантом антиоксидантов» [339]. Было показано, что смесь липоевой кислоты и таксифолина (препарат липовертин) может обладать высокой активностью в лечении тромбоза вен, как это было показано в экспериментах на животных [340].

Эксперименты на животных и культурах клеток показывают, что таксифолин (дигидрокверцетин) и его гликозид астильбин обладают потенциальной способностью оказывать положительное действие на течение многих заболеваний [341]. Хорошо известно действие дигидрокверцетина на сердечно-сосудистую систему. Препараты, содержащие дигидрокверцетин, способны улучшать реологические свойства крови [342;343] и являются ингибиторами агрегации тромбоцитов [344]. Их применяли также в лечении пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [345]. В экспериментах на животных показано, что таксифолин при концентрации в крови 1мкг/л может облегчать течение ишемии мозга благодаря антиоксидантной активности, что связано с подавлением инфильтрации лейкоцитов, продуцирующих активные формы кислорода. При этом наблюдается снижение до нормального уровня активности ядерного транскрипционного фактора NF-κB, ингибируется экспрессия циклооксигеназы COX-2 и синтазы окиси азота iNOS, что может приводить к снижению продуцирования простагландинов и подавлению воспалительных процессов [346]. Были проведены также исследования действия астильбина на течение ишемии почек [347] и печени [348], в которых было показано снижение концентрации окиси азота и креатинина в крови, что свидетельствует о нормализации функции почек. Наблюдалось также снижение продукции хемоаттрактанта моноцитов MCP-3, что приводит к снижению инфильтрации моноцитов.

В экспериментах на животных показано, что астильбин в концентрации 10 мкМ может нормализовать кровяное давление у гипертоников благодаря способности ингибировать фермент ACE (angiotensin converting enzyme), продуцирующий ангиотензин – пептидный гормон, вызывающий сужение сосудов и повышение кровяного давления [324]. Кроме того, предполагается, что астильбин может препятствовать развитию атеросклероза, поскольку, он подавляет развитие гладкой мускулатуры аорты и препятствует инфильтрации клеток иммунной системы, ответственных за развитие воспалительных процессов и формирование атеросклеротических утолщений [349]. Более того, астильбин является ингибитором 3-гидроксигидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктазы (HMG-CoA-редуктаза), которая участвует в синтезе холестерина. Этот фермент является мишенью лекарств статинов, снижающих уровень холестерина в крови. [350]. Исследования действия таксифолина на функции печени показали, что этот флавоноид, аналогично статинам, способен снижать секрецию аполипопротеина В, липопротеина низкой плотности, участвующего в переносе холестерина из печени в ткани других

органов, что может приводить к развитию атеросклероза (так называемый «плохой холестерин»). При этом усиливается секреция аполипопротеина A1, липопротеина высокой плотности (так называемый «хороший холестерин»), участвующего в переносе холестерина из органов в печень и последующей экскреции [351]. Предполагается, что в будущем таксифолин, астильбин или их производные смогут заменить современные статины и служить эффективными и безвредными средствами в борьбе с атеросклерозом.

Предполагается, что таксифолин и астильбин могут служить эффективными средствами в лечении заболеваний, связанных с нарушениями функционирования иммунной системы. Так, в исследовании на культуре Т-лимфоцитов (клетки Jurkat) было обнаружено, что астильбин может инициировать апоптоз Т-лимфоцитов, если их пролиферация предварительно была активирована фитогемагглютинином. Обработка активированных клеток иммунодепрессантом циклоспорином А снижала эффект астильбина. Напротив, обработка клеток гормональным стимулятором интерлейкином-2 приводила к существенному повышению их чувствительности к действию астильбина. Таким образом, наблюдалась избирательная способность астильбина нейтрализовать избыточную продукцию Т-лимфоцитов, инициированную действием гормонов или токсинов, тогда как астильбин не оказывал влияния на клетки при их нормальной пролиферации [352]. Более того, астильбин препятствовал адгезии Т-лимфоцитов (клеток Jurkat) к поверхности клеток культуры эндотелия (клеток ECV-304), инициированной действием таких токсинов, как конканавалин А или форболовые эфиры, но не препятствовал нормальной адгезии Т-лимфоцитов к поверхности этих клеток, если токсины отсутствовали. Адгезия не оказывала влияния на жизнеспособность клеток, поскольку астильбин препятствовал продуцированию Т-лимфоцитами фактора некроза опухолей TNF- α [353]. Указанный механизм, вероятно, может играть существенную роль в защите печени от повреждающего действия токсинов [354].

1.7. Изофлавоны (изофлавоноиды)

Большое количество изофлавонов содержится в бобах сои (*Glycine max*), где присутствуют генистеин, даидзеин и, в меньших количествах, глицитеин. Кроме того, в красном клевере (клевер пунцовый *Trifolium incarnatum*) присутствуют изофлавоны биоханин А и формонетин, которые также представлены в виде гликозидов ононина и сиссортина, образующихся прикреплением остатка глюкозы. В бобах сои большая часть изофлавонов существует в виде гликозидов: гинестин, даидзин и глицитин, в которых молекула глюкозы прикрепляется к атому кислорода, обозначенному звездочкой (рис. 15).

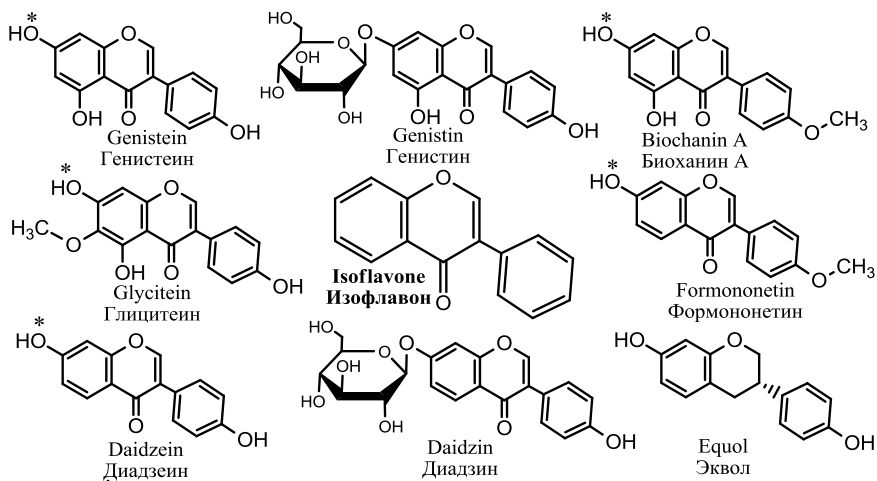


Рис. 15. Основные изофлавоны бобов сои и клевера. Звездочкой обозначена гидроксильная группа, участвующая в прикреплении сахаров.

Большая часть изофлавонов сои существует в гликозилированном виде, но при попадании в кишечник эти вещества дегликозилируются флоризин-гидролазой, в результате чего высвобождаются агликоны генистеин, даидзеин и глицитеин, которые в значительной степени подвергаются дальнейшему преобразованию с участием микрофлоры кишечника. При этом даидзеин конвертируется в изофлаван эквол или О-диметиланголенсин (O-DMA), а генистеин преобразуется в *p*-этилфенол. После попадания в кровь они сульфатируются или конъюгируют с остатком глюкуроновой кислоты [355]. При этом лишь около 20 % исходных агликонов этих веществ присутствует в крови и впоследствии удаляется с мочой [356]. Степень химической модификации этих веществ сильно варьирует у разных индивидов. Наблюдаются различия по половому признаку, а также имеются региональные особенности, связанные с различием традиционной диеты, которые могут приводить к индивидуальным различиям в усвоении и экскреции изофлавонов в десятки и сотни раз, как это было показано в исследовании трансформации даидзеина в эквол [357]. Вероятно, это связано с индивидуальными различиями состава микрофлоры кишечника.

Основной источник изофлавонов – соя – культивируется уже более 3 тыс. лет, и потребление соевых бобов неуклонно растет вследствие их чрезвычайной питательной ценности [358]. Изофлавоны являются нестероидными миметиками эстрогенов, называемыми фитоэстрогенами, и в наибольших количествах содержатся в бобах сои. Возможно, что присутствие изофлавонов в бобах сои в значительной мере определяет влияние этого продукта на здоровье человека [359]. Именно генистеин отвечает за антиканцерогенную активность сои [360]. Действие очищенного

генистеина не уступает, а в чем-то превосходит антиканцерогенное действие суммарного экстракта сои [361]. Пищевые изофлавоны, известные как фитоэстрогены, представляют один из наиболее биологически активных классов флавоноидов. Они рассматриваются как возможная альтернатива гормональным препаратам в лечении множества заболеваний. Однако необходимо помнить, что эти вещества способны подавлять активность некоторых изоформ цитохромов P450, что может модифицировать действие других лекарственных веществ и может иметь жизненно важное значение при некоторых заболеваниях. Наиболее подробные сведения об адсорбции, биораспределении и транспорте в организме этих веществ и их влиянии на другие лекарственные агенты дано в недавно вышедшем обзоре [362].

1.7.1. Антиоксидантные свойства

Много работ посвящено исследованию антиоксидантных свойств изофлавонов. Так, генистеин является эффективным регулятором активности клеточных систем защиты против окислительного стресса. Процесс, вероятно, запускается через сигнальный путь, начинающийся с экстраклеточных киназ ERK-1 и ERK-2 (киназы MAPK). При этом наблюдается повышение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы. Снижается концентрация митохондриальных активных форм кислорода и малонового диальдегида [363;364]. Наблюдается также защита митохондрий от окислительного стресса, что позволяет поддерживать потенциал митохондриальной мембраны [365].

1.7.2. Антиканцерогенное действие

Изофлавоны являются агонистами рецептора эстрогенов и ингибиторами тирозинкиназы, и поэтому потенциально могут быть эффективны в лечении рака молочной железы [366]. Они способны подавлять рост опухолей у животных [367] и усиливать действие таких агентов, как моноклональные антитела против фактора роста эпителия – Тростузамаб [368] или селен [369]. Одна из гипотез предполагает, что изофлавоны могут вызывать гибель клеток рака также посредством мобилизации способности присутствующих в опухоли ионов меди генерировать активные продукты окисления [370].

Генистеин может также подавлять рост клеток рака простаты благодаря способности восстанавливать в раковых клетках экспрессию генов супрессора опухоли (ARHI) до нормального уровня [371]. Химическая модификация генистеина, способствующая увеличению его растворимости и биодоступности, позволила получить продукт, способный тормозить пролиферацию клеток рака яичников благодаря деполимеризации микротрубочек [372]. Предполагается, что генистеин может быть эффективен в лечении остеосаркомы [373], нейробластомы [374], лейкемии, лимфомы, миеломы [375], рака легких [376] и других заболеваний.

Однако недавние исследования ряда лабораторий призывают к осторожности в оценке антиканцерогенной активности изофлавонов. Так, было обнаружено, что генистеин способен усиливать рост опухоли простаты и инициировать процессы метастазирования во вторичные органы вследствие усиления пролиферации и снижения апоптоза раковых клеток. Этот эффект был связан с усилением активности тирозинкиназы и экспрессии рецептора фактора роста эпителия [377]. Генистеин способен индуцировать экспрессию фермента ароматазы, присутствующей в клетках рака молочной железы. Этот фермент отвечает за биосинтез эстрогенов, и его экспрессия может способствовать росту клеток опухоли [378]. Рост опухоли молочной железы может также усиливаться вследствие экспрессии кислой церамидазы – фермента, ответственного за синтез липидов сфингозинов и сфингозин-фосфатов, участвующих в клеточной регуляции и способных инициировать пролиферацию и повышенную лекарственную устойчивость раковых клеток [379]. Кроме того, было показано, что даже низкие дозы генистеина, поступающие с пищей, способны препятствовать проявлению терапевтического действия антиракового агента тамоксифена, являющегося антагонистом рецептора эстрагенов [380]. Некоторые сомнения возникают также относительно антиканцерогенной эффективности эквола – продукта метаболизма соевого изофлавона даидзеина. Хотя многочисленные исследования свидетельствуют о том, что эквол снижает риск рака простаты и молочной железы, другие исследования не позволяют обнаружить этого действия, и даже свидетельствуют о возможности отрицательного эффекта [381].

1.7.3. Действие на сердечно-сосудистую систему

редполагается, что генистеин может оказывать разнообразное защитное действие на сердечно-сосудистую систему. Так, было обнаружено, что генистеин является, пожалуй, самым мощным среди флавоноидов индуктором параоксигеназы (PON1), ответственной за защиту липопротеинов от окисления. Фермент PON1, продуцируемый гепатоцитами, считается главным антисклеротическим компонентом липопротеинов. Однако, присутствующие в крови конъюгированные формы генистеина: генистеин-7-О-β-D-глюкуронид, генистеин-7-О-сульфат и генистеин-7,4'-дисульфат являются слабыми индукторами PON1. Следовательно, указанное действие генистеина проявляется только в экспериментах с культурами гепатоцитов, но не обнаружено *in vivo* на животных, поскольку содержание немодифицированного генистеина в крови невелико [382]. В экспериментах на животных в состоянии менопаузы было показано, что генистеин обладает довольно скромной способностью снижать содержание холестерина в крови и препятствовать искривлению костей [383]. Известно, что изофлавоны способны нормализовать артериальное давление крови. Так, эквол влияет на давление крови посредством активации эндотелиальной NO-синтазы через

протеинкиназу Akt. Этот эффект проявляется только при повышенных концентрациях супероксида, продуцируемого митохондриями клеток эндотелия [384].

1.7.4. Профилактика ожирения и диабета

Изофлавоны могут препятствовать ожирению и развитию диабета. Было показано, что генистеин и даидзеин препятствуют дифференциации клеток жировой ткани адипоцитов. Любопытно, что механизмы их действия различны. Так, генистеин действует путем активации сигнального пути Wnt через киназы Erk и JNK и факторы транскрипции семейства LEF/TCF4. Напротив, даидзеин ингибировал адипогенез посредством стимуляции лизиса липидов вследствие активации определенных гормон-чувствительных липаз [385]. Кроме того, генистеин через протеинкиназу C способен активировать экспрессию SHARP-2 – компонента регуляции уровня глюкозы в крови. Таким образом, генистеин использует обходной путь регуляции уровня глюкозы, минуя инсулин-зависимый этап [386]. Возможно также, что наномолярные концентрации генистеина способны возвращать чувствительность гепатоцитов к инсулину [387]. Приведенные выше эксперименты проводились *in vitro* на клетках и не имеют непосредственного отношения к действию генистеина на животных. В экспериментах на животных было обнаружено, что большие дозы генистеина способны защищать островковые клетки поджелудочной железы от действия высоких концентраций глюкозы у крыс с индуцированным диабетом. Снижается также потеря веса животными, нормализуется уровень инсулина в крови [388]. Кроме того, показано, что эквол может снижать избыточный вес, накопление жира в абдоминальной области и развитие депрессии у животных [389].

1.7.5. Влияние на деятельность мозга

Генистеин, но не его гликозид гинестин, улучшал способность к обучению и улучшал память, как это было показано на модели заболевания Альцгеймера у животных, которым указанный изофлавоны вводили в желудочки мозга в области гиппокампа. Симптомы болезни Альцгеймера были индуцированы введением в ткани мозга фулвестранта, который является антагонистом рецептора эстрогенов, что приводило к повышению концентрации окиси азота и продуктов перекисного окисления в тканях и сопровождалось нарушениями способности к обучению. Было обнаружено, что генистеин существенно снижал концентрацию малонового диальдегида, но не изменял концентрации окиси азота или активных форм кислорода в тканях мозга. При этом улучшалась память и способность к обучению [390].

1.7.6. Действие на гормональную систему

Распространено мнение, что потребление в пищу фитогормонов может положительно влиять на здоровье женщин в период менопаузы. В связи с этим недавно были проведены клинические исследования. Было показано, что генистеин и эквол действительно способны снижать остроту проявлений приливов и других симптомов менопаузы [391;392]. Кроме того, эквол препятствовал деминерализации и снижению плотности костей у женщин в период менопаузы [393].

1.8. Халконы

Название «халкон» было предложено польским химиком Станиславом Костанеки (Stanisław Kostanecki). Оно происходит от греческого слова «халкос» (*χαλκός*), что означает «медь». Химически халконы или 1,3-диарил-2-пропен-1-оны представляют собой флавоноиды с открытой цепью (рис. 16), в которой два ароматических кольца соединены трехуглеродной α,β -ненасыщенной карбонильной системой [394]. Ариловые кольца в большинстве случаев гидроксильрованы. Халконы могут иметь *цис*- и *транс*- формы, но *транс*-форма термодинамически более устойчива. При этом α,β -ненасыщенные кетонные группы, вероятно, ответственны за большинство наблюдаемых биологических свойств халконов, поскольку во всех биологически активных молекулах эти группы присутствуют, а их удаление сопряжено с потерей активности [395].

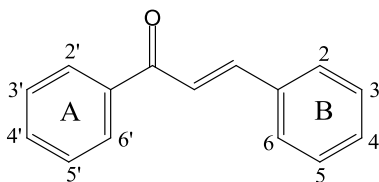


Рис. 16. Нумерация атомов углерода в молекулах халконов.

Эти вещества проявляют выраженную антиканцерогенную активность, действуя на множество различных мишеней в системе клеточной сигнализации. Кроме того, они представляют интерес как антиоксиданты, антигистаминные и противовоспалительные агенты, обладают антибактериальной активностью и убивают простейших паразитов [394]. Особенностью халконов является сравнительная простота химического строения, что позволяет на их основе синтезировать большое разнообразие молекул, обладающих биологической активностью и, в некоторых случаях, лекарственными свойствами. Однако и среди халконов растительного происхождения много веществ, представляющих интерес для медицины (рис. 17).

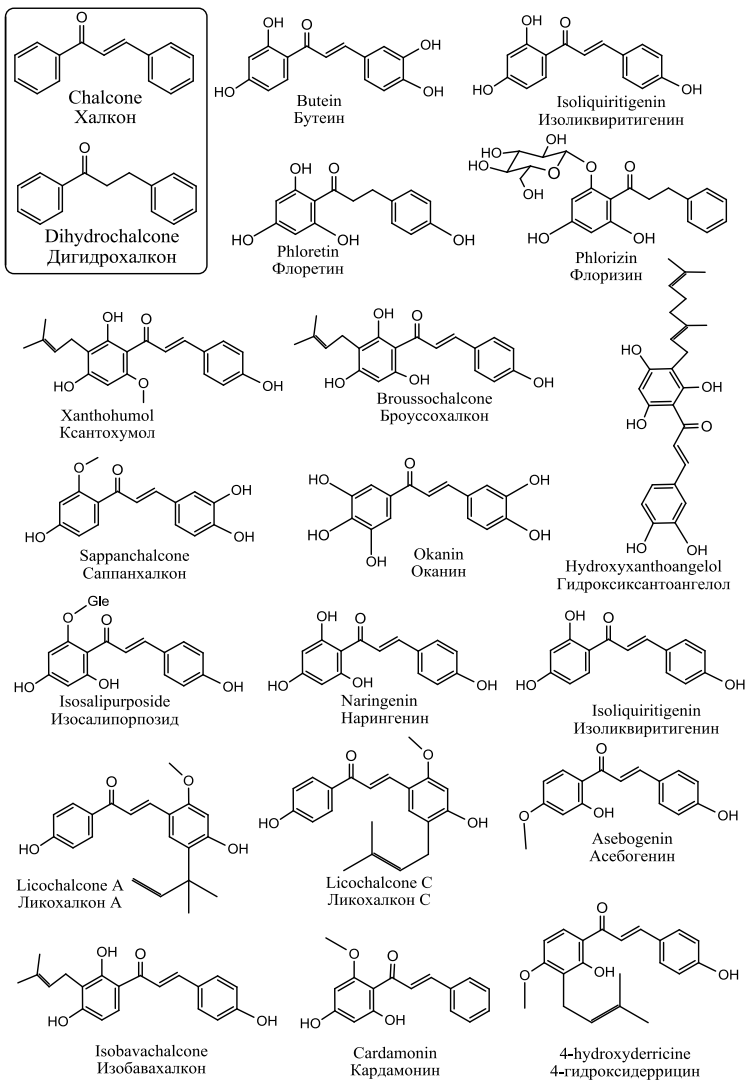


Рис. 17. Некоторые халконы и дигидрохалконы, присутствующие в растениях.

Среди наиболее изученных халконов следует назвать флоретин и его гликозид флоризин, присутствующие в листьях яблоны. Эти флавоноиды давно известны как ингибиторы адсорбции глюкозы клетками кишечного эпителия и эпителия почек [396;397]. Флоретин также способен ингибировать транспорт мочевины в различных клетках, включая клетки почечного эпителия, печени, эритроциты [398-400].

Большое количество исследований посвящено также бутеину, получившему название от древесного растения семейства бобовых ботея односемянная (*Butea monosperma*), произрастающего в Пакистане, Вьетнаме, Малайзии. Бутеин обнаружен также в тканях лакового дерева (*Toxicodendron vernicifluum* или *Rhus verniciflua* – устаревшее название), и розового дерева (*Dalbergia odorifera*), которые произрастают в Китае, Корее и Японии. Сок лакового дерева вызывает дерматиты, поскольку содержит токсин урушиол. Однако после затвердевания на воздухе он образует гладкую глянцевую поверхность, благодаря чему используется в качестве лака при изготовлении традиционных изделий.

Древесина розового дерева используется при изготовлении мебели, а также в народной медицине. Присутствующий в соке этих растений флавоноид бутеин является мощным антиоксидантом и противовоспалительным агентом, имеющим медицинское значение [401-403]. В то же время, бутеин способен инициировать окислительный стресс в клетках злокачественных опухолей, благодаря продуцированию активных форм кислорода, что вызывает апоптоз клеток рака [404;405].

Изоликвиритигенин присутствует в корнях и корневищах солодки (*Glycyrrhiza glabra*), из которой изготавливают лакричные сладости. Изоликвиритигенин интенсивно исследуется в последние годы. Этот халкон известен своим действием на центральную нервную систему (на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты), благодаря чему, как недавно было обнаружено, может оказывать не только успокаивающее, но и снотворное действие [406]. Он обладает также антиканцерогенной активностью, о чем будет подробнее сказано далее. В последние годы большое количество исследований посвящено также пренилированному халкону ксантохумолу, присутствующему в шишках хмеля и пиве.

1.8.1. Антиоксидантная активность

3,4-дигидрохалконы, такие как бутеин, саппанхалкон (sappan-chalcone) и оканин, проявляют наиболее выраженную антиоксидантную активность в концентрациях 0,025–0,1 % [407]. Присутствие гидроксильных групп при атоме углерода С-2' в кольце А или катехольной группы в кольце В благоприятно сказывается на проявлении антиоксидантных свойств, тогда как отсутствие α,β -двойной связи снижает активность [408]. Броуссохалкон А из японского бумажного дерева (*Broussonetia papyrifera*) способен ингибировать перекисное окисление липидов в гомогенате мозга крысы с $IC_{50} = 0,63 \pm 0,03$ мкМ, что по активности сравнимо с гидрокситолуеном. Его способность связывать радикалы может превышать активность α -токоферола. На макрофагах также было показано, что броуссохалкон А подавляет продуцирование NO с $IC_{50} = 11,3$ мкМ [409]. Другой халкон, 3-гидрохалкоксантоангелол, полученный из стеблей эндемического японского растения *Angelica keiskei*, обнаруживает еще большую активность в отношении радикалов

(IC₅₀ = 0,5±1,1 мкМ), что в десять раз выше, чем ресвератрол, используемый в качестве контроля (IC₅₀ = 5,3 мкМ) [410]. Ксантохумол и некоторые его метилированные производные, полученные из шишек хмеля и присутствующие в пиве, в концентрации 0,1–2,0 мкМ проявляли более высокую антиоксидантную активность, чем феруловая и *p*-кумаровая кислоты [411]. Изосалипурпозид, полученный из цветов голубого лотоса (*Nymphaea caerulea*), произрастающего в Восточной Африке, Индии и Таиланде, обладает антиоксидантной активностью (IC₅₀ = 1,7 мкг/мл), превышающей активность витамина С (IC₅₀ = 1,95 мкг/мл) [412]. Некоторые халконы способны влиять на системы клетки, ответственные за регуляцию уровня реактивных форм кислорода в цитоплазме. Так, бутеин ингибирует TNF- α -зависимое появление активных форм кислорода, что является частью противовоспалительной активности этого халкона [401].

1.8.2. Антиканцерогенное действие

Способность халконов проявлять антиканцерогенную активность стала причиной значительного роста числа исследований этих веществ в последние несколько лет. Поразительно, что являясь мощными антиоксидантами в нормальных клетках, халконы проявляют выраженную прооксидантную активность в клетках опухолей, благодаря которой наблюдается ингибирование их пролиферации и апоптоз. Так, бутеин, который, как упоминалось выше, в норме оказывает противовоспалительное действие благодаря антиоксидантной активности, в клетках опухолей проявляет прооксидантные свойства, которые осуществляются через влияние на регуляторные системы клетки. Накопление в цитоплазме активных форм кислорода (ROS) наблюдалось вследствие ингибирования фактора некроза опухолей (TNF- α), активации протеинкиназы, участвующей в регуляции экстраклеточного сигнала (ERK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 [404]. Похожий механизм апоптоза клеток с участием ROS наблюдался при действии бутеина на клетки нейробластомы [405] и клетки печени [413]. Активация ROS была обнаружена также при действии ксантоангелола на клетки рака простаты [414] и действии изоликвиригенина на клетки рака яичников [415]. Активация ROS также может повышать чувствительность опухоли к облучению в условиях радиотерапии, как это было показано на клетках гепатоклеточной карциномы Hep2 при обработке изоликвиригенином [416]. Гидроксихалконы оказывают цитотоксическое действие на клетки меланомы путем индуцирования митохондриального глутатиона и расщепления АТФ [417].

Однако были обнаружены и другие механизмы подавления роста опухолей с участием халконов. Так, в клетках меланомы бутеин способен вызывать апоптоз посредством увеличения проницаемости мембран митохондрий, что приводит к выходу в цитоплазму цитохрома *c* и активации каспаз 3 и 9 [418]. Антиканцерогенный халкон нарингенин,

присутствующий в цитрусовых и томатах, а также его гликозид изосалипурпозид, полученный из японского растения *Angelica keiskei*, проявляют токсичность против клеток нейробластомы, влияя на митохондрии, и не оказывают токсического действия в отношении нормальных клеток [419]. Аналогичное явление увеличения проницаемости митохондрий было обнаружено при действии ксантоангелола на клетки рака матки [420].

На клетках мезотелиомы плевры, вызванной хроническим воспалительным процессом, например, при попадании в легкие асбестовой пыли, было обнаружено, что бутеин оказывает ингибирующее действие на регуляторы транскрипции NF-κB, а также STAT3, участвующий в экспрессии белков семейства STAT, ответственных за активацию различных киназ. Это подавляет способность клеток к миграции и продуцированию клонов [421]. Способность бутеина препятствовать росту опухоли простаты была показана не только *in vitro*, но также *in vivo* [422]. При этом было обнаружено влияние этого халкона на множество регуляторных систем, включая фосфатидилинозитол-3-киназы (p85, p110), фосфорилирование протеинкиназ Akt, IκBα, влияние на регулятор транскрипции NF-κB и на другие регуляторы метаболизма.

Ксантоангелол подавлял пролиферацию клеток рака молочной железы, действуя на гистонный белок H2A [423]. Цитотоксическое действие ксантоангелола проявляется существенно сильнее именно на клетках опухоли по сравнению с нормальными клетками, как это было показано на клетках глиобластомы [424]. При этом апоптоз клеток опухоли вызывается влиянием этого халкона на каспазо-зависимый путь регуляции. Другой мишенью действия ксантоангелола является рецептор хемокинов CXCR4, экспрессия которого повышается благодаря влиянию на фактор транскрипции NF-κB [425]. Предполагается, что ксантоангелол может служить мощным лекарственным препаратом против острой лейкемии. Его действие, сопровождающееся изменением уровня протеинкиназ FAK, AKT и регулятора транскрипции NF-κB, столь эффективно, что ожидается начало клинических испытаний этого агента [426].

Изоликвиритигенин останавливает деление и инициирует апоптоз клеток лимфобластомы. При этом наблюдается изменение функционирования пар нуклеотидов в комплексе мРНК–микроРНК. Предполагается, что эти нарушения приводят к существенному подавлению процесса экспрессии генов, включая регуляторный путь транскрипционного фактора p53, участвующего в регуляции клеточного деления [427]. Изоликвиритигенин ингибирует рост клеток множественной миеломы, относящейся к разновидностям лейкоза, путем блокирования сигнального пути интерлейкина 6 (IL-6). Наблюдается значительное снижение фосфорилирования киназы ERK и активатора транскрипции STAT3 [428]. Изоликвиритигенин способен также подавлять опухолевый ангиогенез, т.е. развитие капилляров опухоли, необходимых для обеспечения опухолевого роста. Указанное действие связано с тем, что халкон активирует

киназу c-Jun и ингибирует киназу ERK [429], в то время как при подавлении роста клеток рака простаты, наоборот, наблюдается активация киназы ERK, а также киназы AMPK [430].

Фактор некроза опухолей, индуцирующий апоптоз раковых клеток TRAIL, является природным противораковым агентом, не проявляющим токсичности в отношении здоровых клеток, поскольку он взаимодействует с рецепторами клеточной смерти на поверхности раковых клеток TRAIL-R1 и TRAIL-R2. Было обнаружено, что халконы ликохалкон, изобавахалкон, ксантохумол, бутеин и некоторые дигидрохалконы, включая флоретин, существенно повышают цитотоксичность TRAIL в клетках рака простаты благодаря эффекту сенситизации [431;432].

Разнообразные изменения в работе регуляторных систем, обнаруженные в исследованиях различных авторов, не позволяют представить целостную картину действия халконов на канцерогенез, но определенно свидетельствуют о перспективности исследований антиканцерогенного действия этих агентов.

1.8.3. Противовоспалительная активность

Противовоспалительная активность непосредственно связана с противораковой защитой и часто осуществляется благодаря антиоксидантным свойствам веществ. Так, халконы бутеин, ксантоангелол, 4-гидрокси-деррицин, кардамонин, 2',4'-дигидроксихалкон, изоликвиритигенин, изосалипурпозид (флоризин) и нарингенин-халкон (флоретин) способны подавлять активность ядерного фактора NF-κB, контролирующего транскрипцию ДНК и участвующего в процессах канцерогенеза [433]. В частности, халкон бутеин, а также ряд других полифенольных соединений из лекарственного растения бутея односемянная, подавляя белок p65, входящий в комплекс NF-κB, снижали также уровень фактора некроза опухолей TNF-α и интерлейкинов IL-6, IL-8, способствовали фосфорилированию киназы Erk1/2 MAP, ингибировали экспрессию синтазы окиси азота, что является причиной противовоспалительного действия этого растения, используемого в народной медицине [434;435]. Аналогичным действием на остеокласты обладает изоликвиритигенин из лакрицы [436]. Можно проследить, как изоликвиритигенин препятствует передаче сигнала от толл-подобных рецепторов, реагирующих на присутствие липополисахаридов бактерий, что приводит к подавлению воспалительного процесса, развивающегося, как указывалось выше, через ядерный фактор NF-κB и синтазу окиси азота [437]. Действие изоликвиритигенина на толл-подобные рецепторы способно прервать сигнальную цепочку, ведущую к интерферону β (TRIF), активирующему Т-клетки иммунной системы, что подавляет экспрессию цитокина RANTES, участвующего в иммунном ответе лейкоцитов [438]. Аналогичный процесс регуляции воспалительных процессов с участием моноцитов TLR-1 может подавляться ксантоангелолом и его производными. Процесс регуляции

начинается с взаимодействия бактериальных липополисахаридов с толл-рецептором на поверхности лейкоцитов, что инициирует продукцию цитокинов и активирует воспалительный процесс. Предполагается, что указанные халконы способны проникать в специализированный карман белка MD-2, ответственного за распознавание липополисахаридов и активацию толл-рецептора, и благодаря этому останавливать развитие воспаления [439].

Важный вклад в противовоспалительное действие флавоноидов лакового дерева, включая бутеин, связан также со снижением уровня ROS, экспрессией синтазы окиси азота и циклооксигеназы (COX-2) [440]. Аналогичное влияние на уровень ROS в цитоплазме и экспрессию провоспалительных генов IL-1 α , IL-6, MCP-1, ICAM-1 было обнаружено при действии ксантоангелолола на клетки печени в условиях ишемии [441] или при токсических поражениях печени [442], а также при заживлении ран и подавлении воспалительных процессов на поверхности кожи. При этом не только снижался уровень окислительного стресса в поврежденных тканях, но также активировался ангиогенез, необходимый для заживления ран [443].

Еще одной мишенью противовоспалительных агентов является деацетилаза гистонов HDAC, которая удаляет ацетильную группу с лизинов гистоновых белков, что влияет на упаковку ДНК и экспрессию определенных генов. Было обнаружено, что некоторые полифенолы, включая бутеин, способны регулировать активность HDAC, благодаря чему подавляются воспалительные процессы [444].

Другим ключевым звеном в развитии воспалительных процессов является лейциновый zipper-домен bZIP белка NRF2, являющегося транскрипционным фактором, участвующим в противовоспалительных и антиоксидантных процессах в клетке. Известно, что zipper-домены bZIP ответственны за взаимодействие белков с молекулой ДНК в процессе транскрипции. Халкон ксантоангелолол способен взаимодействовать с bZIP-доменом белка NRF2, влияя на экспрессию медиаторов воспаления: синтазу азота, некоторые интерлейкины и фактор транскрипции TNF- α . Значительно повышается транскрипция НАДФН:хинон-оксидоредуктазы-1 (NQO1), гем-оксигеназы-1 (HO-1) и уровень глутатиона – главного антиоксиданта клетки [445].

1.8.4. Халконы против диабета и ожирения

Халконы из растения *xachumaba*, используемого в японской народной медицине (*Angelica keiskei*), способны проявлять инсулиноподобную активность и повышать поглощение глюкозы адипоцитами, проявляя тем самым антигипергликемическую активность. Эти вещества могут рассматриваться как перспективные агенты в лечении диабета [446]. Указанные халконы способны также препятствовать развитию метаболического синдрома (ожирению в абдоминальной области), что

снижает риск развития диабета второго типа. Этот эффект достигается благодаря активации экспрессии адипонектина – гормона, участвующего в регуляции метаболизма глюкозы и жирных кислот, а также ответственного за развитие жировой ткани [447]. Халконы, полученные из солодки (*Glycyrrhiza glabra*), снижали активность липазы поджелудочной железы, снижали уровень холестерина, жирных кислот и триглицеридов в крови, что препятствовало развитию метаболического синдрома [448].

Было обнаружено также, что сульфонамид-производные халкона можно отнести к новому классу ингибиторов α -глюкозидазы с высокой активностью (IC_{50} 0,4–1,0 мкМ). [449]. Недавно исследованная серия производных халкона, получившая название чана (Chana), обладает ингибирующей активностью в отношении α -глюкозидазы и способствует дифференциации адипоцитов, что препятствует накоплению жира [450]. Метокси-замещенные халконы обладают способностью подавлять состояние гипергликемии наравне с лекарственным препаратом Лизпро-инсулином [451]. Нафтилхалкон способен снижать уровень глюкозы в крови благодаря стимуляции секреции инсулина. Было обнаружено, что для выполнения данной функции большое значение имеет положение нитро-группы на фенильном кольце [452].

1.8.5. Антибиотики на основе халконов

Халконы могут быть получены синтетическим путем, благодаря чему возможно их промышленное производство (рис. 18). С помощью химических модификаций можно получать большое разнообразие производных халконов, что позволяет разрабатывать вещества с различной биологической активностью и даже получать достаточно активные антибиотики [394].

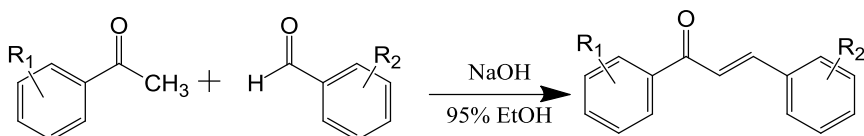


Рис. 18. Один из возможных путей синтеза халконов. R₁ и R₂ – различные заместители.

Антибактериальную активность могут проявлять как природные халконы, так и их синтетические аналоги. Так, ликохалконы А и С, выделенные из лакрицы, обнаруживают способность к защите организма от *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* с минимальной концентрацией ингибирования (МКИ) 3,3–12,5 мкг/мл [453;454]. Исследование аналогов ликохалкона А позволило установить, что для ингибирования роста *S. aureus* необходима ОН-группа в положении 4 в кольце А. Введение более длинной гексильной группы увеличивает антибактериальную активность, напротив, при удалении липофильной пренильной группы или при замене пренильной группы на пропильную наблюдается

снижение активности. Таким образом установлено, что гидрофобность молекулы существенна в антибактериальном действии этого вещества [455].

Дигидрохалкон асебогенин обнаружил способность к ингибированию роста *S. aureus* и метициллин-устойчивой формы *S. aureus*, $IC_{50} = 10$ мкг/мл и 4,5 мкг/мл соответственно [456]. Замена гидроксильной группы 4' на карбоксильную группу позволяет получить активное вещество с высокой растворимостью в воде. Придание катионного заряда присоединением пиперазина в положении 2 кольца В (рис. 19, формула 1) позволяет получить соединение, высокоактивное в отношении различных штаммов *E. faecium* и *E. coli* [457].

Халконы, содержащие две аллиокси-группы, особенно 2',4'-аллиокси-6'-метокси-халконы (рис. 19, формула 2), обнаруживают способность к избирательному действию против трипаносомы (*Trypanosoma cruzi*) при концентрации ниже 25 мкМ [458]. Прикрепление известного антибактериального агента оксазолидона к кольцу В (рис. 19, формула 3) позволяет получить вещества с повышенной антибактериальной активностью к различным штаммам *S. aureus* и *Enterococcus faecalis*, с величиной МКИ 32 мкг/мл [459]. Халконы, содержащие пиперазин (рис. 19, формула 4), проявляли себя как активные противомикробные агенты с величиной МКИ₅₀ в пределах 2–100 мкг/мл в отношении *S. aureus* и *E. coli* [460]. Производные халконов, содержащие тиазолидиндион и бензойную кислоту (рис. 19, формула 5), обнаруживали чрезвычайно высокую активность в отношении грамположительных штаммов *S. aureus* (МКИ 1 мкг/мл), что превосходило активность известного антибиотика оксациллина и было сравнимо с антибиотиком норфлоксацином. В отношении некоторых устойчивых штаммов активность производных халконов в десятки раз превышала активность указанных антибиотиков [461]. Замещение одного из колец халкона кольцом тиазола (рис. 19, формула 6) позволяет получить вещества, более активные, чем ампициллин [462].

Создание лекарственных препаратов против возбудителей туберкулеза, принадлежащих к роду *Micobacterium*, является одной из наиболее насущных задач, поскольку в мире ежегодно регистрируется около 2 млн случаев заболевания. На основе халконов были получены высокоактивные соединения (рис. 19, формула 7) с величиной МКИ = 3,2 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis*, не обладающие токсичностью к клеткам человека. В другом исследовании серии халконов, в которых различные гидроксилы замещались на N-метил пиперазин, было получено соединение (рис. 19, формула 8) с величиной $IC_{50} = 3,5$ мкг/мл в отношении *M. tuberculosis*, тогда как аналогичное соединение с заместителем N,N-диметиламинопропиламином проявляло еще большую активность ($IC_{50} = 0,035$ мкг/мл) в отношении малярийного плазмодия [463]. Исследование серии арилокси-азолил-халконов позволило обнаружить вещества с величиной МКИ 0,78–3,12 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* и низкой токсичностью к клеткам различных органов. Эти вещества

проявляли также умеренные лекарственные свойства *in vivo* в отношении животных, зараженных вирулентной формой *M. tuberculosis* [464]. Недавно полученная серия нафтилхалконов обладала способностью ингибировать тирозинфосфатазу из клеток *M. tuberculosis* с очень высокой эффективностью, что позволяет создавать молекулярные модели для оптимизации взаимодействия фермента с ингибитором [465].

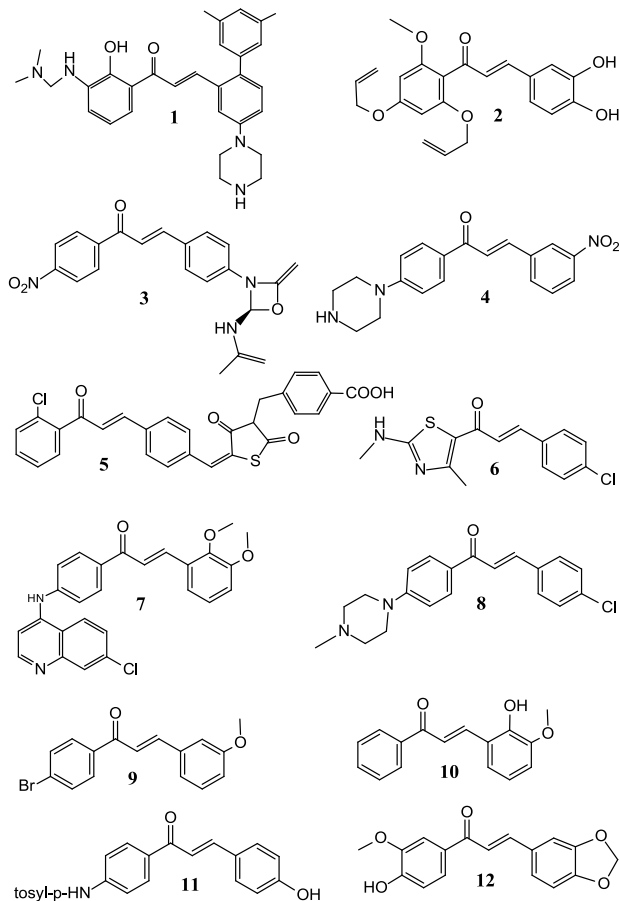


Рис. 19. Синтетические аналоги халконов.

Халконы могут проявлять также активность против других видов инфекции. Так, был синтезирован ряд производных халкона (рис. 19, формула 9), проявляющих высокую активность в отношении широкого спектра патогенных грибов, включая *Microsporium canis* (МКИ 25 мкг/мл), *Microsporium gypseum* (1,5 мкг/мл), *Trichophyton mentagrophytes* (МКИ 3 мкг/мл), *Trichophyton rubrum* (МКИ 3 мкг/мл) и *Epidermophyton*

floccosum (МКИ 0,5 мкг/мл) [466]. Недавно была обнаружена высокая активность оксатиолон-производного халкона против патогенных грибов рода *Candida* [467]. Кроме того, серия новых гуанолинил-халконов проявляет высокую активность в отношении грибов *Candida*, *Cryptococcus gattii*, *Paracoccidioides brasiliensis* [468].

Халконы способны проявлять достаточно высокую активность также против вирусной инфекции. Определенные успехи были достигнуты в борьбе с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Так, ксантохумол из шишек хмеля является селективным ингибитором антигена р24 и обратной транскриптазы вируса ВИЧ-1 с величиной МКИ 1,28 мкг/мл и 0,5 мкг/мл соответственно [469]. Скрининг более чем 90 тыс. веществ из коллекции антивирусной программы Национального института рака (США) позволил установить, что халкон (рис. 19, формула 10) проявляет ингибирующее действие в отношении интегразы вируса ВИЧ с величиной IC_{50} 2 мкМ в присутствии катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , которые служат кофакторами этого процесса. Учитывая, что фермент интегразы участвует в процессах репликации вируса, это открытие является существенным шагом в разработке противовирусных препаратов [470]. Позже были обнаружены и некоторые другие производные халкона, обладающие активностью в отношении этого фермента, например, ферроценил-халкондифторидоборат [471]. В настоящее время ряд аналогичных соединений, проявляющих активность в отношении интегразы вируса ВИЧ-1, проходят клинические испытания в Китае [472].

1.9. Антоцианы (антоцианины)

Слово «антоциан» происходит от греческих слов *άνθος* (антос) – «цветок» и *κυανός* (цианос) – «голубой». Антоцианы – ярко окрашенные флавоноиды, присутствующие в клеточных вакуолях. Яркая окраска антоцианов очень разнообразна в пределах всего видимого спектра и сильно зависит от pH среды. Поэтому об окраске антоцианов можно говорить весьма условно, учитывая характерные особенности тканей растения и условия окружающей среды.

Антоцианы определяют окраску цветов и плодов, а также могут присутствовать в других частях растений. Например, они присутствуют в листьях, где их количество существенно возрастает осенью, что определяет красные тона осенней листвы, в то время как желтые тона связаны с присутствием каротиноидов. Необходимо отметить, что антоцианы присутствуют также в стволе и корнях некоторых растений [473;474]. Антоцианы цветов участвуют в привлечении насекомых-опылителей. Антоцианы придают листьям камуфляжную или отпугивающую окраску против вредителей. Кроме того, они могут служить фильтром, защищающем растение от избыточной солнечной радиации. Антоцианами чрезвычайно богаты ягоды черной смородины. Они содержат

250 мг антоцианов на 100 г веса свежих ягод. Большая часть антоцианов содержится в кожуре ягод.

Молекулы антоцианов имеют положительный заряд, что повышает их растворимость в воде, особенно в кислых средах. Кроме того, в тканях растений антоцианы часто присутствуют в гликозилированной форме, благодаря чему их растворимость в воде возрастает.

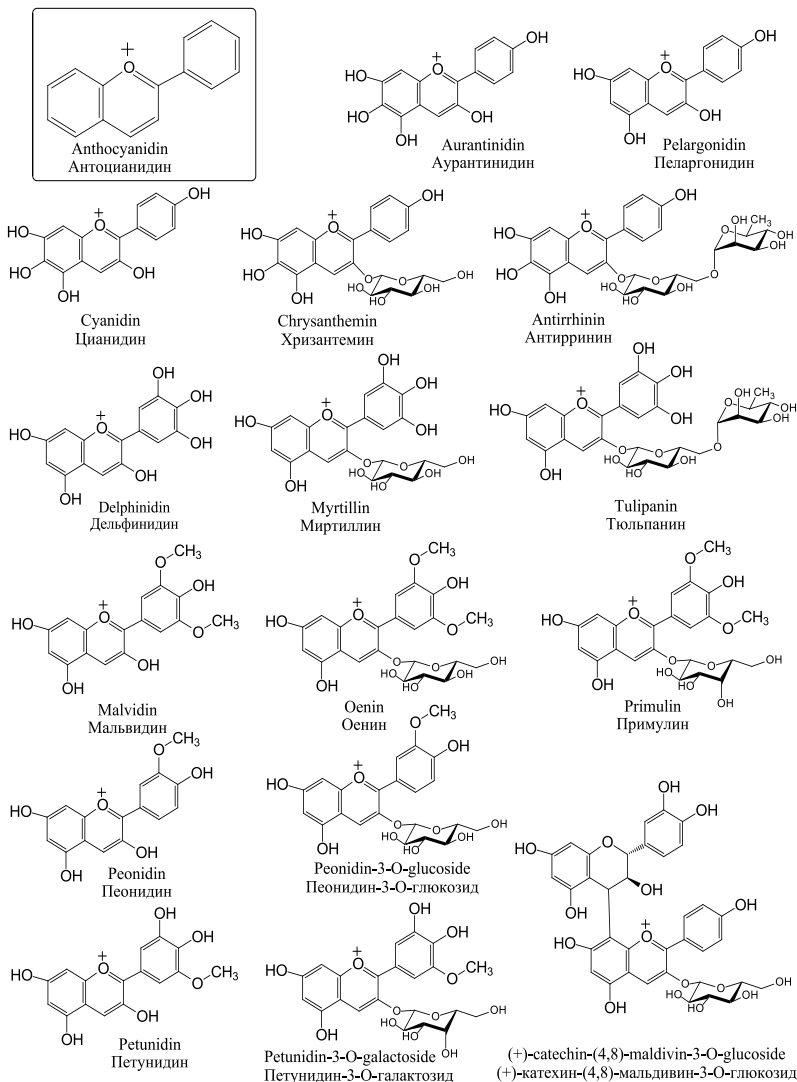


Рис. 20. Антоцианы и их 3-О-гликозиды.

1.9.1. Примеры типичных антоцианов

К настоящему времени идентифицировано более тридцати различных мономерных форм антоцианинов, при этом более 90 % всех известных антоцианинов основаны на шести различных молекулах, включая пеларгонидин, цианидин, пеонидин, дельфинидин, петунидин и мальвидин (рис. 20). Эти молекулы, в комбинации с различными сахарами и полифенолами, большей частью флавоноидами, образуют огромное количество молекул. В настоящее время найдено более 500 растительных пигментов, содержащих антоцианы, и число идентифицированных веществ быстро растет по мере совершенствования методов анализа. Разнообразие антоцианов подробно описано в монографиях и обзорах различных авторов [475-478].

Ауратинидин – водорастворимый антоциан, присутствующий в вечнозеленых растениях рода *Impatiens*, особенно в *Impatiens platypetala*, произрастающих на острове Ява, а также на других островах Индонезии. Благодаря ауратинидину цветы этого растения окрашены в ярко-оранжевый цвет. Ауратинидин присутствует также в цветах декоративных растений из Южной Америки семейства альстрёмерия (*Alstroemeria*), принадлежащего к лилиецветным. В цветах этих растений преобладают преимущественно желтые, красные и оранжевые тона.

Цианидин – это пигмент, присутствующий во многих ягодах красного цвета: винограде, чернике, ежевике, голубике, вишне, клюкве, бузине, боярышнике, малине и др. Он присутствует также в красном луке, красной капусте. Красный цвет цианидина проявляется в кислой и слабокислой среде, тогда как в нейтральной или щелочной средах его цвет меняется на фиолетовый. Известен также 3-О-гликозид цианидина антирринин, присутствующий в цветах растения *антирринум* (львиный зев, *Antirrhinum majus*) [479], в ягодах черной смородины (*Ribes nigrum*) [480], в плодах пальмы асаи (*Euterpe oleracea*) [481], растущей на берегах Амазонки и известной своими лекарственными и питательными свойствами, а также в плодах китайского растения *личи* (*Litchi chinensis*), прозванного китайской сливой [482]. Другой 3-О-гликозид цианидина, хризантемин, присутствует в черной смородине, в суданской розе гибискус (*Hibiscus sabdariffa*), в цветах большеголовника (*Rhaponticum scariosum*) [483], принадлежащего к семейству астровых, в плодах сливы (*Prunus domestica*) [484], в плодах пальмы асаи (*Euterpe oleracea*) [485].

Дельфинидин придает синюю окраску цветам, например фиалке (*Viola odorata*) или живокости (*Delphinium elatum*). Он также придает красновато-синий оттенок некоторым сортам винограда и плодам граната (*Punica granatum*) [486]. 3-О-гликозиды дельфинидина миртиллин и тюльпанин присутствуют в плодах черной смородины. Миртиллин присутствует также в плодах черники и клюквы. Тюльпанин ответствен за окраску цветов тюльпана (*Tulipa*), альстрёмерии (*Alstromeria*), барбариса

(*Berberis*), гименокаллиса (*Hymenocallis*), маниока (*Maniot*), присутствует в плодах баклажана (*Solanum melongena*).

Пеларгонидин придает растениям оранжевый цвет и присутствует в цветах пеларгонии (*Pelargonium*) семейства гераниевых, в плодах малины и ежевики (*Rubis*), земляники (*Fragaria*), черники и клюквы (*Vaccinium*), сливы (*Prunus*), граната (*Punica*). В больших количествах он присутствует в красной фасоли (*Phaseolus*) [476;477].

Мальвидин, его глюкозид оенин, а также галактозид примулин имеют голубой цвет и присутствуют в лепестках примулы (*Primula*), анагалиса (*Anagallis*). Оенин присутствует также в красном винограде и вине [487].

Петунидин – водорастворимый пигмент темно-красного или пурпурного цвета. Присутствует в лепестках различных видов петунии (*Petunia*). Кроме того, присутствует во многих ягодах семейства розоцветных, имеющих красный или черный цвета. Например, в плодах черно-плодной рябины (*Arónia melanocárpa*), аронии красной (*Arónia arbutifólia*), рябины обыкновенной (*Sórbus aucupária*), в ирге ольхолистной (*Amelanchier alnifolia*), а также в различных видах красного винограда (*Vitis vinifera*, *Vitis rotundifolia*).

Пеонидин – это пигмент пурпурно-красного цвета, найденный в лепестках пионов (*Peonia*). Он участвует в окрашивании лепестков многих цветов, например растений семейства вьюнковых, включая ипомею (*Ipomoea violacea*), присутствует также в плодах различных видов клюквы (*Vaccinum*). Пеонидин-3-О-глюкозид присутствует в красных сортах винограда, в красном луке.

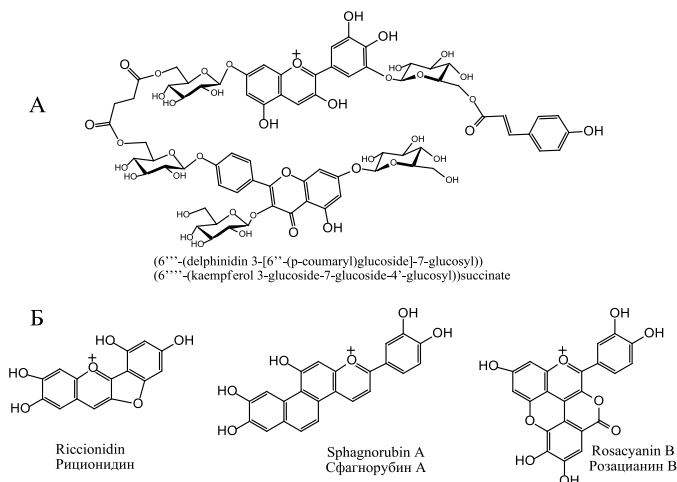


Рис. 21. Сложные и необычные молекулы антоцианов. А – гликозид дельфинидина и кемпферола. Б – редкие производные антоцианов.

В растениях часто присутствуют более сложные молекулы, в которых соединены молекулы цианидинов и других флавоноидов, например катехинов, как это видно в молекуле катехин-мальдивин-гликозида (рис. 20), присутствующего в плодах земляники [488]. Еще более сложный комплекс гликозида дельфинидина и кемпферола (рис. 21А) был обнаружен в цветах агпантуса (*Agapanthus*), имеющих нежно-голубой цвет. В данной молекуле дигликозид р-кумароил дельфинина присоединен к тригликозиду кемпферола через эфирные связи сукциниловой кислоты. Это вещество является наглядным примером антоцианового пигмента, в котором соединены различные молекулы [489].

К антоцианам относят также молекулы, образованные путем модификации антоцианидина, наблюдающейся у некоторых растений. Так, в печеночном мхе (*Ricciocarpos natans*) были обнаружены рициноидины (рис. 21Б) [490]. Мох сфагнум (*Sphagnum*) содержит сфагнорубин. Этот антоциан плохо растворим в воде, прочно прикреплен к клеточным стенкам и поэтому экстрагируется с большим трудом [491]. Розацианин – фиолетовый пигмент, присутствующий в лепестках розы (*Rosa hybrida*), растворим в кислых смесях воды и спирта. В нейтральных средах он выпадает в осадок. Это первый обнаруженный антоцианид, имеющий замещение в положении С4 [492].

1.9.2. Потребление и биодоступность антоцианов

Антоцианы присутствуют во многих продуктах, употребляемых в пищу. В специально проведенных гедонических тестах (тестах, определяющих удовольствие) с группой детей, было обнаружено, что соки и их смеси, содержащие наибольшие концентрации антоцианов, например, смесь красного виноградного сока с черничным, были наиболее предпочтительными [493]. Однако существуют сомнения относительно усвояемости антоцианов и возможности использования этих веществ для лечения заболеваний внутренних органов [494]. Особенно это касается больших молекул гликозидов антоцианов, в состав которых могут входить также другие флавоноиды. Исследование проницаемости слоя эпителиальных клеток кишечника Сосо-2 в отношении димера флавоноида и антоциана: (+)-катехин-(4,8)-мальдивин-3-О-глюкозида показало, что это вещество проникает через указанную модель эпителия лучше, чем димер катехин-катехин, но хуже, чем мономер катехина, или мальдивин-3-глюкозида [488]. Однако в пищеварительном тракте часть антоцианов деградирует. Так, цианидин и пеларгонидин образуют протокатехиновые кислоты и 4-гидроксibenзойную кислоту. Уже в желудке около 20 % антоцианов может деградировать, тогда как их гликозиды остаются интактными. При последующей обработке ферментами поджелудочной железы и пищеварительных процессах в кишечнике устойчивость сохраняет пеларгонин-3-глюкозид, тогда как содержание цианидин-3-глюкозида снижается на 30 %. После поступления в кровь и доставки в печень

наблюдаются дальнейшие метаболические преобразования этих веществ. В эндоплазматическом ретикулуме клеток печени 65 % гликозидов пеларгонина образует 4-гидроксibenзойную кислоту и глюкуроновые конъюгаты, тогда как 43 % гликозидов цианидина образует протокатехиновую кислоту и три различных глюкуроновых конъюгата. Агликоны этих антоцианов деградируют полностью. Оставшаяся часть гликозидов антоцианов может присутствовать в крови в свободном виде [495]. Возможность поступления в кровь антоцианов из соков была также показана в экспериментах *in vivo* на мышах [496], а также в клинических исследованиях [497]. После потребления добровольцами 0,8 мг антоцианов на кг веса наибольшая концентрация этих веществ в крови ($32,7 \pm 2,9$ нмоль/литр) наблюдалась через 1,3 ч после потребления. В течение первых двух часов наблюдалась также максимальная скорость выведения антоцианов с мочой. Однако общее выведение антоцианов из организма в течение первых суток не превышало 0,25 % [498].

1.9.3. Антиоксидантное действие

Антиоксидантные свойства соков из различных фруктов обычно коррелируют с содержанием антоцианов и других полифенолов, хотя в различной степени для разных компонентов. Так, в вишневом соке содержание мономерных форм антоцианов составляет 350–633 мг/л, причем основным компонентом является цианидин-3-глюкозилрутинозид (140–320 мг/л). Найдена значительная корреляция между антиоксидантными свойствами сока и содержанием этого вещества, тогда как корреляция между содержанием мономерных форм антоцианов была незначительной [499]. Напротив, анализ антиоксидантных свойств различно окрашенных сортов риса показывает низкую корреляцию с содержанием антоцианов риса: цианидин-3-глюкозида, пеоинидин-3-глюкозида и мальвидина. Это позволяет предположить, что основная антиоксидантная активность рисового экстракта определяется не антоцианами, а другими полифенольными компонентами [500]. Анализ способности антоцианов связывать радикалы в клетках ретины показал, что активность олигомеров антоцианов была очень высока и сравнима с активностью витамина Е. Кроме того, антоцианы увеличивали активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Эти вещества ингибировали остановку деления клеток пигментного эпителия сетчатки (ARPE-19), вызванную присутствием перекиси водорода [501]. Ежедневное потребление экстракта кожицы винограда повышало антиоксидантные свойства плазмы крови у крыс как в нормальных условиях, так и в состоянии стресса, иницированного четыреххлористым углеродом [502].

Экстрагирование антоцианов метанолом позволяет достигать значительно более высоких концентраций этих веществ в сравнении с водными экстрактами. Было обнаружено, что метаноловый экстракт

из плодов черной смородины способен снижать окислительное повреждение кератиноцитов под действием ультрафиолета. Кроме того, антоцианы повышали экспрессию клеточных антиокислительных ферментов: каталазы, митохондриальной супероксиддисмутазы MnSOD (или SOD2), глутатионпероксидазы (Gpx1/2), глутатион-S-трансферазы (Gsta1) [503]. Аналогичным действием обладал экстракт антоцианов гибискуса (*Hibiscus sabdariffa*), способный эффективно удалять радикалы и активировать ферменты антиоксидантной защиты клетки [504].

1.9.4. Анतिकанцерогенное действие

В экспериментах *in vitro* было обнаружено, что потребление кожуры ягод черной смородины потенциально способно предотвращать развитие карциномы печени благодаря подавлению пролиферации клеток опухоли [505]. Защитное действие этих веществ было также продемонстрировано в экспериментах на животных, у которых канцерогенез печени был индуцирован диэтилнитрозамином [506].

Более дешевым источником антоцианов, способных предотвращать развитие канцерогенеза, является богатый антоцианами экстракт жмыха черного винограда, действие которого на животных исследовали в отношении аденомы кишечника [507]. При исследовании действия экстрактов красного винограда и черники на клетки карциномы прямой кишки человека было обнаружено, что эти агенты способны защищать ДНК от повреждений, вызванных нарушением работы топоизомеразы под действием ингибиторов топоизомеразы, например доксорубина. Авторы предупреждают, что потребление большого количества антоцианов может препятствовать действию доксорубина в ходе терапевтических процедур [508;509].

Антоцианы черного риса, при потреблении в количестве 100 мг/кг веса могут существенно подавлять рост опухоли рака молочной железы, как это было показано в экспериментах на животных, а также на клетках рака молочной железы человека. Действие этих агентов сопровождалось подавлением экспрессии факторов ангиогенеза опухолевых тканей MMP-9, MMP-2 и uPA [510]. Аналогичный эффект наблюдался также под действием антоцианов красного сорго. Эти вещества инициировали апоптоз клеток рака молочной железы человека, при этом наблюдалась фрагментация ДНК, характерная для процессов апоптоза [511].

Анализировалась также антиканцерогенная активность отдельных антоцианов. Так, дельфинидин способен ингибировать глиоксалазу-1, которая ответственна за удаление метилглиоксала – побочного продукта гликолиза, способного инициировать апоптоз. Сравнительное исследование дельфинидина, цианидина и пеларгонидина показало, что дельфинидин обладает наибольшей активностью. Только дельфинидин способен подавлять активность глиоксалазы в такой степени, что накапливающийся

в клетках метилглиоксаль способен инициировать апоптоз клеток лейкемии человека HL-60 [512]. Дельфинидин и цианидин, но не пеларгонидин и мальвидин способны проявлять избирательную цитотоксическую активность в отношении клеток рака прямой кишки LoVo и LoVo/ADR, но не нормальных клеток Coco-2. Их действие связано с накоплением реактивных форм кислорода, ингибированием глутатионредуктазы и расщеплением глутатиона [513]. Дельфинидин инициирует формирование аутофагосом и аутолизосом и таким образом способствует аутофагии клеток рака шейки матки HeLa [514]. На клетках рака молочной железы показано, что дельфинидин способен ингибировать сигнальные пути тирозиновой протеинкиназы HER2 и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы Erk1/2, что вызывает подавление роста этих клеток [515]. Очевидно, что антоцианы способны переключать различные модели апоптоза на различных раковых клетках. Так, дельфинидин и цианидин-3-рутинозид инициируют некроз клеток карциномы печени, что предположительно связано с инициацией процессов аутофагии и полностью подавляется 3-метиладенином, который является ингибитором фосфоинозитид-3-киназы, ответственной за процессы аутофагии [516].

Цианидин может препятствовать развитию рака кожи, поскольку способен подавлять индуцируемую ультрафиолетом экспрессию циклооксигеназы COX-2. Этот эффект достигается путем супрессии митоген-активируемых протеинкиназ MKK4 и MEK1, а также протоонкогенной протеинкиназы Raf-1 путем непосредственного связывания с ними [517]. Цианидин-3-глюкозид способен непосредственно взаимодействовать и ингибировать онкогенную тирозинкиназу и благодаря этому подавлять экспрессию COX-2 и блокировать сигнальный путь регуляции Fyn [518]. Цианидин-3-глюкозид способен также подавлять факторы метастазирования клеток рака молочной железы, инициируемые этиловым спиртом. Снижается способность к миграции, к адгезии к поверхности соседних клеток и инвазии путем формирования ламеллоподий. Этот эффект достигается путем ингибирования этанол-индуцированного фосфорилирования таких сигнальных белков, как рецептор эпидермального фактора роста EgrB2, киназа фокальной адгезии FAK и других, участвующих в активации процессов клеточной миграции и инвазии [519]. Процессы метастазирования клеток рака легких могут также подавляться пеонидин-3-глюкозидом, который ингибирует процессы движения и инвазии раковых клеток благодаря подавлению фосфорилирования экстраклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK1/2, являющейся членом митоген-активируемой протеинкиназы MAPK. Таким образом, предполагается, что пеонидин-3-глюкозид действует через регуляторный путь MAPK [520].

Как указывалось выше, антоцианы плохо усваиваются организмом вследствие их деградации. Однако было обнаружено, что продукты деградации также могут обладать антиканцерогенной активностью. Так, было показано, что галловая и 3-О-метилгалловая кислоты, образующиеся

в кишечнике в результате деградации антоцианов под действием микрофлоры, способны снижать выживаемость клеток рака прямой кишки значительно эффективнее, чем мальвидин-3-глюкозид, благодаря ингибированию факторов транскрипции NF-κB, AP-1, STAT-1, OCT-1 [521].

1.9.5. Нейропротекторное действие

Антоцианы способны положительно влиять на мозговую деятельность. В экспериментах на животных было показано, что богатые антоцианами ягоды шелковицы (*Morus atropurpurea*) могут замедлять процессы старения и развития болезни Альцгеймера. В мозге мышей, в диете которых содержались антоцианы, наблюдалось меньшее содержание амилоидного белка, а также более высокая активность антиоксидантных ферментов, снижалось содержание продуктов окисления липидов. При этом отмечалось увеличение способности к обучению, а также улучшение памяти [522]. У крыс с экспериментально инициированным диабетом существенно улучшалась память и способность к обучению при длительном введении в рацион цианидин-3-глюкозида [523]. Цианидин-О-3-глюкопиранозид оказывал нейропротекторное действие против токсичного полипептида из амилоидного белка. Снижалась гибель нейронов вследствие апоптоза и некроза, предотвращалось связывание амилоидного полипептида с плазматической мембраной нейронов и последующее нарушение целостности мембран [524].

В исследовании терапевтической эффективности антоцианов голубики в лечении повреждений спинного мозга было обнаружено, что у животных, имеющих в рационе указанные антоцианы (20 мг/кг веса), существенно быстрее восстанавливались локомоторные функции, снижалась гибель нейронов, посттравматический глиальный рубец был меньше [525]. Цианидин-3-О-глюкозид из ягод вишни [526] и общий экстракт антоцианов из малины [527] также оказывали защитный эффект при локальной ишемии мозга. При этом наблюдалось снижение уровня супероксида и блокирование выхода из митохондрий фактора индукции апоптоза. Снижалась гибель нейронов. Аналогичное действие оказывал цианидин-3-глюкозид из шелковицы при экспериментально инициированном кислородном и глюкозном голодании мозга животных [528]. Цианидин-3-глюкозид также защищает от нейротоксического действия алкоголя развивающийся мозг плода. Известно, что киназа гликогенсинтазы 3β (GSK3β) является медиатором гибели нейронов. Активность этого белка является главной причиной гибели нейронов при алкогольном отравлении. Было обнаружено, что инъекция указанного антоциана в брюшину способна ингибировать активность GSK3β, при этом наблюдается также снижение инициированной алкоголем активности каспазы-3, снижается уровень

малонового диальдегида и цитозольного фактора нейтрофилов р47fox в нейронах, что препятствует гибели нейронов [529].

1.9.6. Защита сердечно-сосудистой системы

Действие флавоноидов на сердечно-сосудистую систему очень разносторонне. В сравнительном исследовании действия флаванолов, флаванолов, флавонов, антоцианов и флаван-3-олов на кровяное давление и эластичность сосудов, проведенном на 1898 женщинах Британии в возрасте от 18 до 75 лет, была статистически достоверно установлена способность антоцианов снижать артериальное давление и повышать эластичность сосудов артериальной системы. При этом использование других флавоноидов, а также потребление вина не оказывали никакого влияния. Хотя действие антоцианов было статистически достоверным, следует отметить, что наблюдаемые изменения были невелики. Изменение систолического давления составляло $-3,0 \pm 1,4$ мм рт. ст., среднего артериального давления – $-2,3 \pm 1,2$ мм рт. ст., частоты пульса – $-0,4 \pm 0,2$ уд./сек [530]. Снижение верхнего внутривенного давления было обнаружено также в экспериментах на крысах, получавших цианидин-О-глюкопиранозид [531]. Способность снижать артериальное давление возможно связана с тем, что антоцианы, например дельфинидин и цианин, блокируют сигнальную систему гормональной регуляции кровяного давления ренин–ангиотензин вследствие ингибирования активности ангиотензин-превращающего фермента. Кроме того, антоцианы действуют на генетическом уровне и способны подавлять продукцию мРНК ренина и соответственно снижать уровень этого гормона в крови [532].

Известно, что процесс агрегации тромбоцитов является ключевым фактором развития атеросклероза. Было обнаружено, что дельфинидин-3-глюкозид может ингибировать активацию тромбоцитов и благодаря этому существенно подавлять процессы образования тромбов в сосудах. Этот эффект связан со снижением фосфорилирования аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы тромбоцитов [533]. Кроме того, в исследовании действия антоцианов черного риса было обнаружено подавление гиперактивности тромбоцитов благодаря снижению уровня тромбоксанов А(2), простоциклина, водорастворимого Р-селектина и кальмодулина плазмы крови [534].

Кроме того, антоцианы черники способны снижать уровень холестерина в крови благодаря нормализации процессов его удаления печенью [535]. При этом снижается также содержание в крови уровня продуктов окисления липидов, подавляются воспалительные процессы и повышается барьерная функция эпителия благодаря увеличению адгезии между клетками и снижению проницаемости межклеточных промежутков [536]. Снижение уровня холестерина в крови наблюдалось также при действии цианидин-3-О-β-глюкозида. При этом повышалась активность NO-синтазы и повышался уровень NO в крови [537].

Антоцианы, например дельфинидин, способны защищать сосудистый эпителий, препятствовать развитию воспалительных процессов сосудистой системы благодаря снижению уровня продуктов окисления липидов, повышению активности антиоксидантной системы клеток и повышению уровня окиси азота в крови [538]. Мальвидин-3-глюкозид также защищает клетки эндотелия, препятствуя апоптозу, благодаря ингибированию митохондриальной сигнальной системы апоптоза. При этом наблюдается активация каспазы-3 и -9, повышается экспрессия белка Вах [539]. Наблюдается также рост биосинтеза NO в крови, повышается экспрессия циклооксигеназы COX-2 и интерлейкинов IL-6 благодаря снижению активности ядерного фактора NF-κB.

1.9.7. Противовоспалительная активность

Противовоспалительное действие антоцианов было показано в эксперименте на 150 добровольцах, страдающих гиперхолестеринемией, в диету которых добавляли 320 мг смеси антоцианов в день в течение 24 недель. В результате было обнаружено существенное снижение содержания индикаторов воспаления в плазме крови, таких как высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), растворимый фактор клеточной адгезии (sVCAM-1), снижалась концентрация липопротеинов низкой плотности и повышалась концентрация липопротеинов высокой плотности, что является благоприятным индикатором в лечении атеросклероза [540].

Противовоспалительное действие различных антоцианов широко исследуется также на культурах клеток различных тканей. Так, цианидин-3-Оβ-D-глюкозид из черного риса и обычно присутствующие в крови продукты биodeградации этого вещества – цианидин и протокатехиновая кислота, обладают противовоспалительным действием в отношении макрофагов RAW 264.7. При этом наблюдается подавление продукции провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей TNF-α и интерлейкина IL-1β. Снижается содержание таких медиаторов воспаления, как NO и простагландин E2, снижается экспрессия генов синтазы окиси азота (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2). Таким образом, регуляторное воздействие осуществляется через сигнальные пути, ведущие к ядерному фактору транскрипции NF-κB и митоген-активируемой протеинкиназе MAPK, участвующим в экспрессии генов воспалительных процессов [541]. Аналогичное действие этого антоциана было обнаружено в отношении моноцитов человека THP-1, однако, по мнению авторов данного исследования, в этом случае подавление активности NF-κB было связано с ингибированием фосфорилирования ядерного фактора IκBα, который препятствует связыванию фактора транскрипции NF-κB с молекулой ДНК [542]. Исследование действия цианидин-3-Оβ-D-глюкозида на тучные клетки позволило обнаружить способность

к подавлению анафилактической реакции, связанной с выбросом гистаминов, что также осуществлялось через сигнальные пути NF-κB и p38MAPK [543].

В исследовании действия дельфинидина из плодов граната на синовиальные фибробластоподобные клетки МН7А наблюдалось подавление экспрессии генов NF-κB и генов провоспалительных цитокинов, что потенциально может препятствовать развитию ревматоидного артрита. При этом впервые было показано, что действие дельфинидина осуществляется благодаря ингибированию ацетилтрансферазы гистонов (НАТ) и, вследствие этого, подавлению ацетилирования субъединицы p65 (известной также как RELA), являющейся частью ядерного фактора транскрипции NF-κB. Таким образом, дельфинидин был отнесен к классу ингибиторов ацетилтрансферазы гистонов – фермента, участвующего в регуляции экспрессии генов [544].

1.9.8. Защита против диабета и ожирения

Способность антоцианов препятствовать накоплению жировых отложений и развитию преддиабетических состояний, а также облегчать течение диабета второго типа установлена многими исследователями, что отражено в недавно опубликованном обзоре [545]. Например, в исследовании влияния антоцианов земляники на послеобеденные изменения концентрации веществ у пациентов, страдающих избыточным весом, показало, что антоцианы земляники, в частности, пеларгонин-О-3-глюкозид, способны инициировать существенное снижение факторов воспаления и повышение чувствительности тканей к инсулину [546]. В другом исследовании группы пациентов, страдающих гиперхолестеринемией, было показано, что очищенная фракция антоцианов (300 мг в день), улучшает функционирование эндотелия, предотвращает воспалительные процессы, нормализует липидный состав плазмы крови [547]. Молекулярные механизмы действия антоцианов исследовались на клетках различных тканей. Эти исследования обычно проводили с использованием цианидин-3-О-глюкозида из черной фасоли в качестве широко распространенного и доступного представителя антоцианов. Исследования показали, что цианидин-3-О-глюкозид способен понижать чувствительность клеток различных тканей к инсулину, снижать уровень сахара, свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, снижать в крови концентрацию факторов воспаления, таких, как фактор некроза опухолей TNF-α, интерлейкин IL-6, хемоаттрактант моноцитов белк-1 [548]. При этом снижалось накопление жира в висцеральной жировой ткани и печени, в плазме крови и мышечной ткани, активировалась липаза липопротеинов, тогда как в жировой ткани активность этого фермента снижалась [549]. Цианидин-3-глюкозид, так же как цианидин-3-галактозид, оказывал ингибирующее действие на кишечные сахаразы и мальтазы, а также на амилазу поджелудочной железы, что снижало усвояемость

сахаров. При этом было обнаружено синергическое действие цианидина, его гликозидов и лекарственного антидиабетического агента акарбозы, также препятствующего перевариванию и усвоению сахаров в тонкой кишке [550;551].

Существует много различных мнений относительно возможных механизмов столь разностороннего действия антоцианов в профилактике диабета. В исследовании способности антоцианов черники снижать чувствительность клеток к инсулину у мышей было обнаружено, что этот эффект может достигаться благодаря активации АМР-активируемой протеинкиназы АМРК [552;553]. Действительно, известно, что АМРК является регулятором процессов β -окисления жирных кислот [554] и регулятором транспортера глюкозы GLUT4 [555]. Цианидин-3-глюкозид способен снижать инсулинорезистентность за счет модулирования активности N-концевой киназы c-Jun, участвующей в регуляции клеточной пролиферации и процессах апоптоза [548], или благодаря действию на гамма-рецептор активации пролиферации пероксисом PPAR- γ , участвующий в регуляции метаболизма сахаров и жирных кислот [556], или действию на фактор транскрипции FOXO1, участвующего в инсулин-зависимой регуляции гликогенеза и гликогенолиза [557].

1.10. Ауруны

Название «ауруны» происходит от латинского *aurum* – золото. Ауруны придают растениям золотисто-желтый цвет, присутствующий в окраске цветов некоторых известных садовых растений (рис. 22).

Например, лептосидин, присутствующий в цветах кореопсиса крупноцветкового (*Coreopsis grandiflora*), был первым ауруном, открытым в 1943 г. [558]. Еще одним известным примером является ауреусидин, присутствующий в цветах львиного зева (*Antirrhinum*) [559]. В настоящее время делаются попытки создания трансгенных растений, содержащих ауреусидин для улучшения их пищевых качеств. Так был получен трансгенный салат латук (*Lactuca sativa*), содержащий ауреусидин в листьях. Было показано, что изменение цвета листьев растений, продуцирующих ауреусидин, сопровождается повышенной способностью удалять радикалы супероксида [560].

Гиспидол и его гликозиды найдены в бобах сои (*Glycine max*). Сульфурин присутствует в декоративном растении бутии односеменной (*Butea monosperma*), различных видах рода кореопсис (*Coreopsis*), георгин (*Dahlia*), симсии (*Simsia*). 4,6,4'-тригидроксиаурон присутствует в растении претокарпус мешковидный (*Pterocárpus marsupium*). Хотя большинство аурунов присутствует в высших растениях, принадлежащих к двудольным, эти вещества могут присутствовать также в бурых водорослях (*Spatoglossum variabile*) [561].

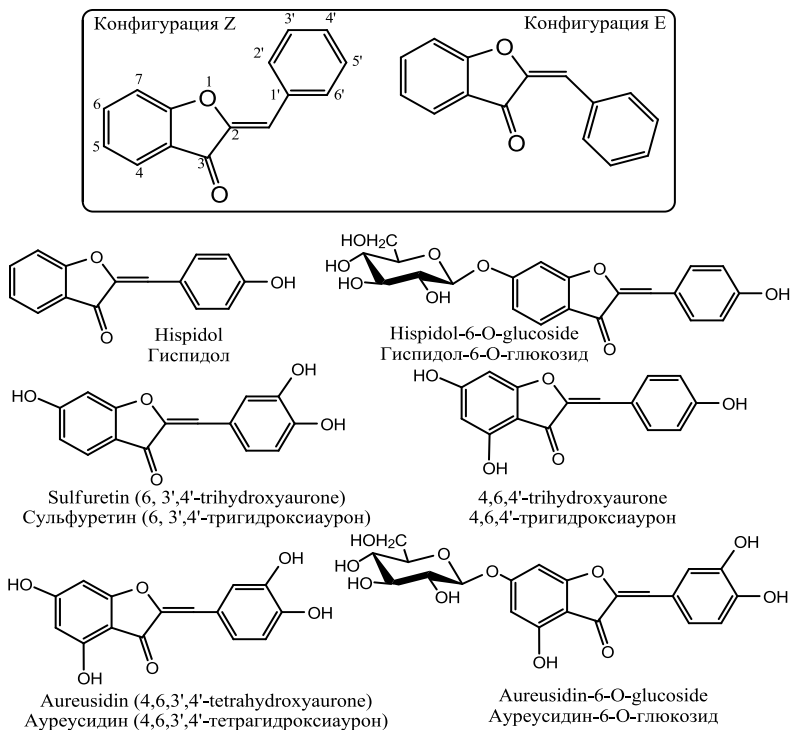


Рис. 22. Примеры некоторых наиболее известных ауронов. Представлена также общая формула ауронов в виде двух стереоизомеров и нумерация атомов в молекуле.

В природе ауроны распространены менее широко, чем другие флавоноиды. Ауроны также менее изучены. Молекула аурона состоит из бензофурана, соединенного с бензидиеном в положении 2. При этом пятичленное кольцо отличает ауроны от большинства флавоноидов, имеющих шестичленные кольца. Молекулы ауронов могут образовывать два изомера, обозначаемые как E-конфигурация и Z-конфигурация (рис. 22). В растениях чаще присутствуют Z-ауроны, поскольку указанная конфигурация более устойчива [561].

В растениях ауроны служат для защиты от грибковой и бактериальной инфекции [562;563], защиты от насекомых-вредителей [564;565], тогда как яркая окраска цветов, содержащих ауроны, может использоваться для привлечения насекомых-опылителей. Перспективы использования в медицине стали причиной роста числа работ, посвященных исследованию ауронов. Возможность синтеза новых ауронов, обладающих повышенной терапевтической активностью, стала дополнительной причиной развития исследований в этом направлении [566;567]. Развитие техники синтеза, например использование ультразвука, позволяет существенно сократить время синтеза до 5–30 мин [568].

1.10.1. Антиканцерогенное действие

В лечении многих заболеваний, особенно канцерогенных, большое значение имеет феномен множественной лекарственной устойчивости. Было обнаружено, что 4-гидрокси-6-метокси-ауруны и 4,6-диметокси-ауруны (рис. 23) обладают высоким сродством к С-концу нуклеотид-связывающего домена Р-гликопротеина (обозначаемого также ABCB1), принадлежащего к классу ABC-транспортеров, ответственных за удаление лекарственных веществ из клетки [569].

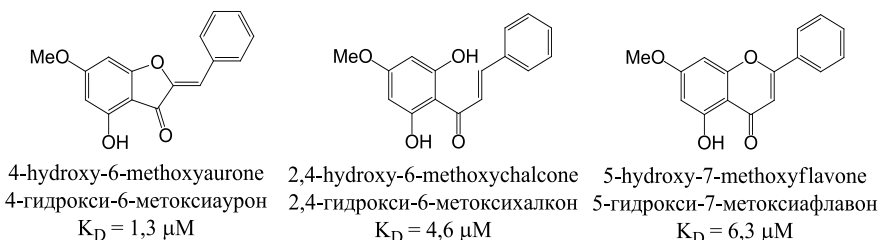


Рис. 23. Сравнительная величина сродства к Р-гликопротеину синтетических аурунов, халконов и флавонов [567].

Экспериментально было показано, что вследствие нарушения работы механизмов удаления лекарственных веществ, ауруны значительно эффективнее, чем халконы или флавоны, стимулировали накопление лекарственного агента Паклитаксела в клетках рака молочной железы. Так, полученный путем синтеза 4,6,3',4',6'-пентаметоксаурун, снижал скорость выведения этого лекарственного агента из клеток в десять раз [570]. Ауруны могут оказывать также ингибирующее действие на белок устойчивости рака молочной железы (BCRP). Было показано, что в присутствии микромолярных концентраций синтетического 4,6-диметоксауруна, накопление лекарственного вещества митоксантрона в культуре опухолевых клеток возрастало более чем в два раза (рис. 24). Этот аурун оказывал также антипролиферативную активность. В результате величина IC_{50} митоксантрона снижалась в 20 раз [571]. Было показано, что 4,6,3',4'-, а также 4,6,3',5'-тетраметоксилированные ауруны способны подавлять экспрессию белка лекарственной устойчивости ABCG2. Кроме того, метоксилированные ауруны могут непосредственно взаимодействовать с субстрат-связывающим центром этого белка, повышая АТФ-азную активность и оказывая ингибирующее действие на способность ABCG2 удалять лекарственные вещества из клетки [572].

Антиканцерогенное действие аурунов проявляется также в способности ингибировать протеинкиназы, регулирующие клеточное деление. Например, циклин-зависимые киназы (CDK) являются удобной, хотя и труднодоступной, мишенью для лекарственных препаратов, которые могли бы использоваться в терапии рака, в частности, хронического лимфо-

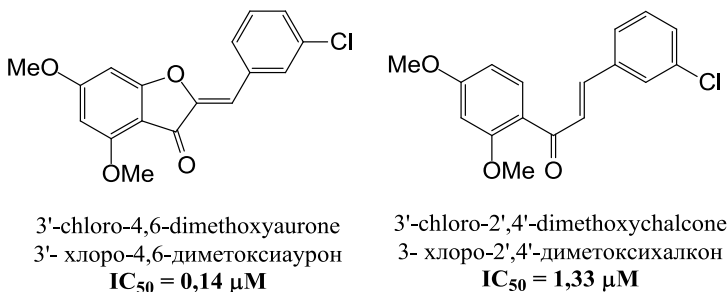


Рис. 24. Сравнение активности синтетического аурона и халкона в отношении ABCG2 [567].

цитарного лейкоза [573]. Флавоноиды оказались весьма эффективными агентами, действующими на указанные киназы. В настоящее время проводятся клинические исследования действия флавопиридола на течение этого заболевания [574]. Однако эффективность флавопиридола ограничивается низкой специфичностью действия на различные виды CDK-киназ, тогда как некоторые синтетические ауроны (рис. 25) оказались более эффективны в отношении киназы CDK1, что предпочтительно в терапии этого заболевания [575].

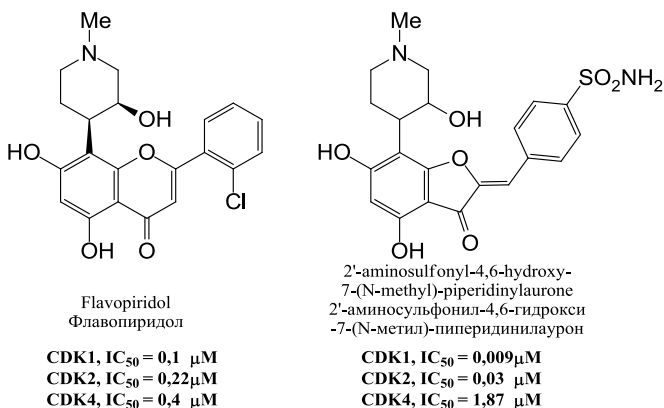


Рис. 25. Сравнение молекулярной структуры и активности в отношении различных форм CDK флавопиридола и синтетического аурона [567].

Исследовалось также действие синтетических ауронов в отношении сфингозин-киназы (SphK), регулирующей синтез биоактивных липидов клеточных мембран, сфингозинов и церамидов. Эти липиды участвуют в процессах клеточной сигнализации, апоптоза и развитии многих заболеваний, включая рак [576]. Как было показано в экспериментах на животных, 3',4'-дигидроксиаурон способен влиять на активность сфингозин-киназы и, благодаря этому, подавлять рост опухоли.

При обработке в течение 18 суток удавалось достичь 50 % уменьшения размеров опухоли [577].

Цитотоксичность веществ в отношении опухолевых клеток широко используется в терапии раковых заболеваний. Некоторые синтетические ауруны (рис. 26) могут проявлять высокую токсичность в отношении клеток рака. Небольшая модификация ауруна, полученного из тропического растения *Uvaria hamiltonii* позволяет получить высокотоксичный для быстро делящихся клеток миелоидной лейкемии (K562) агент, способный останавливать деление на стадии G₂/M, что связано со способностью этого вещества взаимодействовать с тубулином в области связывания колхицина и препятствовать его полимеризации.

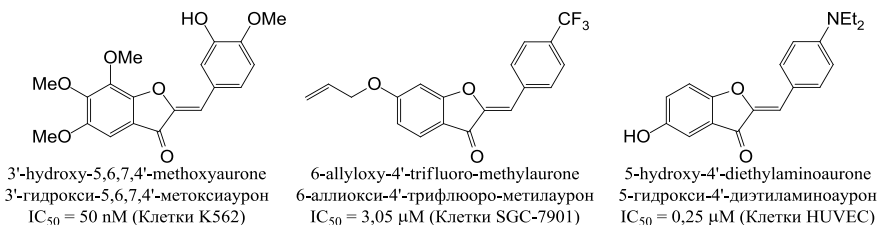


Рис. 26. Цитотоксичность синтетических аурунов в отношении клеток миелоидной лейкемии (K562), аденокарциномы желудка (SGC-7901) и клеток эндотелия плаценты человека HUVEC [567].

Необходимо отметить, что в данном случае ауруны уступают некоторым другим флавоноидам. Так, аналогичные молекулы, полученные на основе халконов, проявляют в сотни раз большую активность в связывании тубулина, чем ауруны, что вероятно связано с большей гибкостью молекулы халконов [578]. Напротив, синтетическая молекула 6-аллоилсил-4'-трифторометилауруна оказывается наиболее эффективным ингибитором деления в отношении клеток аденокарциномы желудка, хотя механизм их действия до сих пор не установлен [579]. Кроме того, при замене В-кольца ауруна на пиперазин позволило получить высокоэффективные ингибиторы деления клеток различных форм карциномы на стадии G₀/G₁, которые способны также инициировать апоптоз с IC₅₀ = 4,1–13,1 мкМ [580].

Одной из стратегий терапии роста опухолей является подавление развития их кровеносной системы. В частности, используются агенты, препятствующие росту сосудистого эпителия. Было установлено, что наличие в молекуле ауруна группы диэтиламина в положении 4' необходимо для получения высокоэффективных ингибиторов деления клеток сосудистого эпителия HUVEC с IC₅₀ = 0,25 мкМ. Эти молекулы оказались также ингибиторами роста клеток рака легких и рака молочной железы, но проявляли низкую токсичность к нераковым клеткам [581].

Использование антиоксидантов является одним из механизмов терапии канцерогенеза. Флавопротеин NAD(P)H-хинон-оксидоредуктаза-1

(NQO1) является частью клеточной системы защиты от действия реактивных форм кислорода (ROS), способной восстанавливать токсические хиноны. Удаление хинонов обеспечивает стабильность фактора подавления опухолей p53. Поэтому терапевтические действия, направленные на повышение уровня NQO1 в цитоплазме, часто рассматриваются как эффективные меры терапии рака [582;583]. Было показано, что фторированные производные 4,6-диметоксиаурана (рис. 27) в два раза увеличивают активность NQO1 при субмикромольных концентрациях.

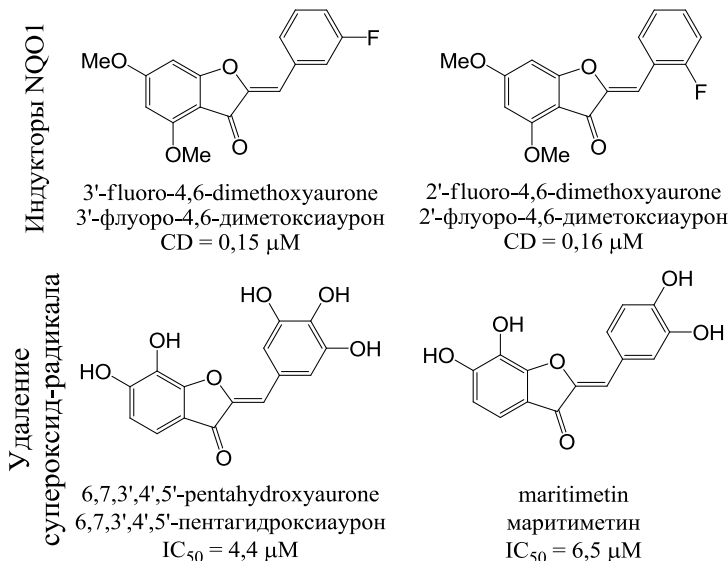


Рис. 27. Индукция NQO1 и удаление супероксидного радикала синтетическими производными ауранов. CD – концентрация ауранов, необходимая для удвоения активности NQO1 [567].

Индукция NQO1 происходит вследствие активации системы защиты против ксенобиотиков с участием рецептора полифенолов AhR и фактора транскрипции Nrf2 [584]. Аураны проявляют также высокую активность в отношении радикалов, например, супероксидного радикала. В условиях эксперимента антирадикальная активность ауранов исследовалась с использованием дифенил-пикрил-гидразина (DPPH) в отношении которого аураны проявляют активность в 100 раз более высокую, чем аскорбиновая кислота [585].

1.10.2. Противовоспалительное действие

Замена бензилдиеновой группы ауранов на 2,2-бис-аминометил позволяет получить вещество, способное ингибировать продукцию цитокинов, участвующих в процессе воспаления – фактора некроза

опухолей TNF- α и интерлейкина IL-6 [586;586;587]. Наибольшую активность проявил 2,2-*бис*-перролидинометил аурон, который полностью подавлял синтез цитокинов при концентрации 10 мкМ [588]. Кроме того, было показано, что ауруны являются ингибиторами продукции окиси азота, способны удалять продукты окисления липидов [589;590].

В народной медицине Азии используется экстракт древесины ствола лакового дерева (*Rhus verniciflua*) для лечения стаза крови и рака. Было обнаружено, что содержащийся в этом растении сульфуретин ингибирует экспрессию синтазы окиси азота, циклооксигеназы-2, провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и простагландина E2. Среди присутствующих в этом растении аурунов наибольшую активность в снижении количества окиси азота (IC₅₀ = 9,3 мкМ) и простагландина E2 (IC₅₀ = 1,6 мкМ) проявлял 6-О-метилсульфуретин [591].

1.10.3. Терапия нарушений функций мозга

Аминометилауруны и их аналог инданон являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы, что может использоваться для временного улучшения состояния пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. В экспериментах *in vitro* ауруны были более активны (IC₅₀ = 0,082–1,54 мкМ), чем обычно используемое лекарство ривастигмин (IC₅₀ = 2,07 мкМ). Хорошие результаты получены также в поведенческих тестах на животных, получавших эти ауруны. Молекулярное моделирование показывает, что инданон хорошо соответствует активному сайту ацетилхолинэстеразы [592]. Активность этих веществ может быть существенно улучшена при замене В-кольца на группу N-бензилпиридина (рис. 28). Активность этих производных ауруна (IC₅₀ = 10–22 нМ) превышает активность лекарственного средства донепезила (IC₅₀ = 28 нМ), используемого для сравнения [593].

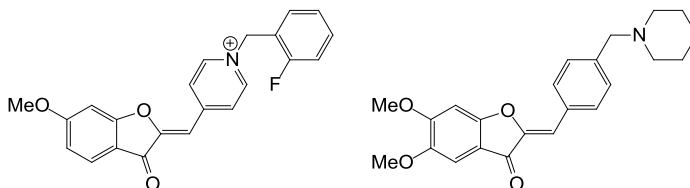


Рис. 28. Синтетические аналоги ауруна, содержащие пиридиновую группу, являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы [567].

1.10.4. Гормональное действие

Заболевание гипертиреоз (базедова болезнь), вызвана избыточной продукцией гормонов щитовидной железы трийодтиронина и тироксина. Одной из мишеней в терапии этого заболевания является фермент

йодотиронин-дейодиназа, избыточная экспрессия которого приводит к сверхпродукции соответствующего гормона [594]. Растительные экстракты с антигормональной активностью, не содержащие ауронов, давно используются в лечении базедовой болезни. Однако было обнаружено, что некоторые природные ауроны: ауреусидин, сульфуретин, а также 4,6,4'-тригидроксиаурон являются наиболее мощными природными ингибиторами указанного фермента. Еще в середине 80-х гг. прошлого века было показано, что при введении в молекулу 4,6,4'-тригидроксиаурона атома йода в положении 3' получается агент, способный успешно конкурировать с тироксином, и благодаря этому ингибировать фермент ($IC_{50} = 0,5 \text{ мкМ}$). Предполагается, что молекула аурона, содержащая гидроксильные группы в положении 4 и 4', может ошибочно распознаваться ферментом как молекула гормона [595;596].

1.10.5. Защита против ожирения и диабета

Аурон сульфуретин из растения *Rhus verniciflua* является одним из наиболее активных среди флавоноидов ингибиторов альдозоредуктазы (ALR2) – фермента, участвующего в восстановлении глюкозы до сорбитола, что является одной из причин развития диабета. Активность сульфуретина сравнима с лекарственным агентом эпалрестатом. Кроме того, сульфуретин является ингибитором образования конечных продуктов гликозилирования (AGE), появление которых является причиной различных осложнений здоровья больных диабетом. Однако активность сульфуретина в торможении формирования AGE была в 10 раз ниже, чем лекарственного агента аминогуанидина [597]. В условиях эксперимента на животных было показано, что сульфуретин защищает β -клетки поджелудочной железы от повреждения стрептозотацином, используемым в этом эксперименте для инициации диабета. Защитное действие достигается благодаря подавлению активности ядерного фактора NF- κ B [598].

Производные ауронов с прикрепленными к молекуле жирными кислотами (ауроновые эфиры жирных кислот) способны значительно снижать развитие жировых клеток адипоцитов. При этом, наблюдается снижение потребления глюкозы этими клетками, что предположительно может использоваться в предотвращении ожирения, хотя механизм этого действия пока не исследован [599].

1.10.6. Защита от одноклеточных паразитов

Способность ауронов защищать от возбудителей лейшманиоза и малярии была обнаружена в конце 90-х – начале 2000-х гг. Наиболее токсичными в отношении возбудителей лейшманиоза были гидрофобные ауроны с малым числом гидроксильных групп. Так, 4',6'-дигидроксиаурон и 6-метоксиаурон были наиболее активны в нарушении дыхательных функций митохондрий возбудителей лейшманиоза (рис. 29). Внесение дополнительных гидроксильных групп в молекулу приводило

к существенному снижению активности этих веществ [600]. Антипаразитарная активность аурунов может объясняться ингибированием митохондриального фермента фумарат-редуктазы, необходимого для обеспечения анаэробного метаболизма, при котором энергия извлекается путем восстановления фумарата в сукцинат [601]. Ауруны способны снижать активность этого фермента более чем на 90 %, тогда как халконы снижали активность только на 46,6 % [600].

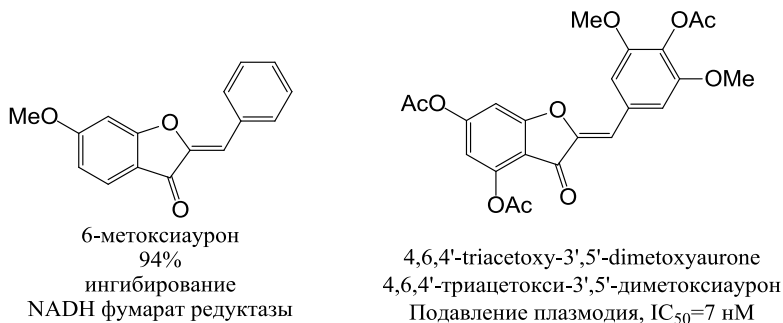


Рис. 29. Синтетические ауруны с наибольшей антипаразитарной активностью [567].

Ауруны также нарушали эритроцитарную стадию развития малярийного плазмодия. Наиболее активные ауруны содержали много метокси- и ацетокси-заместителей. Например, высокую активность проявлял 4,6,4'-триацетокси-3',5'-диметоксиаурон (рис. 29) в отношении как хлорохин-чувствительных, так и хлорохин-устойчивых штаммов паразита [602]. Замена атома кислорода, находящегося внутри цикла, на атом азота существенно повышала активность этих агентов. В исследовании 35 различных производных ауруна было показано, что повышение активности наблюдалось при наличии 4,6-диметокси-группы, а также при наличии гидроксильных заместителей в положении 4' [603].

1.10.7. Антибактериальная активность

Как и многие флавоноиды, ауруны способны проявлять антибактериальную активность. Например, 6,7-дигидроксиауруны действуют на хоризмат-синтазу – фермент, участвующий в шикиматном пути синтеза незаменимых ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана) у растений, грибов и бактерий, но отсутствующий у животных, что делает компоненты этого пути удобными мишенями в создании нетоксичных для человека антибиотиков. Присутствие в молекуле гидроксильной группы в положении 2' и эфирной связи в положении 4' (рис. 30) позволяет получать агенты с активностью IC₅₀ < 1 мкМ [604].

Было показано, что замена в ауруне кольца В на имидазольную или фурановую группы (рис. 30) позволяло получать мощные ингибиторы роста *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, механизм

действия которых пока не установлен. Наиболее важным элементом, определяющим активность этих соединений, было присутствие бензофуранового кольца, характерного для аурунов [605]. Кроме того, предпочтительна Z-конфигурация молекулы ауруна [606].

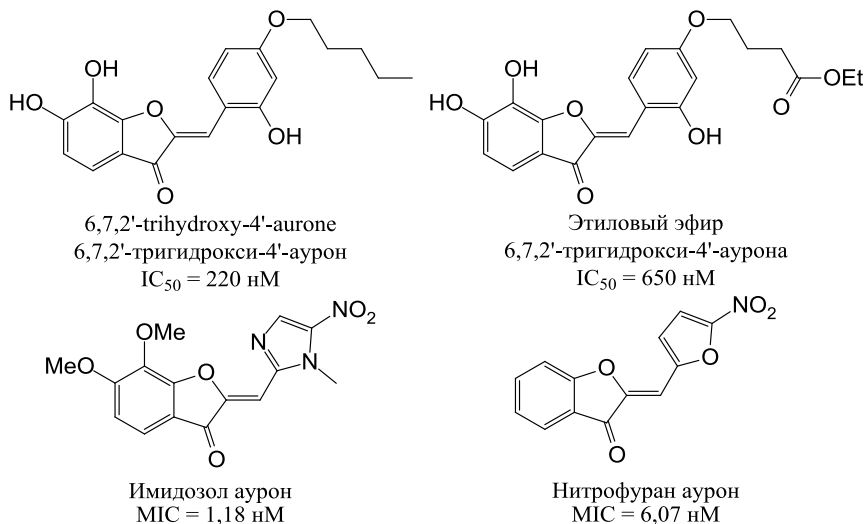


Рис. 30. Производные аурунов с антибактериальной активностью. В верхнем ряду представлены ингибиторы хоризмат-синтазы *Streptococcus pneumoniae*. Внизу представлены ингибиторы роста *Staphylococcus epidermidis*. Величина MIC является концентрацией вещества, необходимой для ингибирования роста микроорганизмов после инкубации в течение ночи [567].

1.10.8. Противовирусная активность

В настоящее время ауруны считаются наилучшей природной основой для создания синтетических агентов, действующих на нейраминидазу вируса гриппа – одного из главных белковых компонентов оболочки вирусной частицы, ответственного за проникновение частиц вируса в респираторный тракт, а также за высвобождение созревших вирусных частиц из инфицированных клеток, что способствует распространению инфекции. Благодаря этому, нейраминидаза является наиболее исследованной мишенью для создания противовирусных лекарственных препаратов [607]. Ауруны сульфуретин ($IC_{50} = 30\text{--}50 \text{ мкМ}$) и гиспидол ($IC_{50} = 22 \text{ мкМ}$) проявляют большую активность в отношении вирусов гриппа А и В, чем флавоноиды других классов: флавоны, флаваноны, флавонолы или изофлавоны. Для высокой активности требуется присутствие в молекуле следующих групп: 4'-ОН, 7-ОН, 4-О [608].

Ауруны способны также проявлять активность в отношении ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы (NS5B) вируса гепатита С.

Этот фермент участвует в репликации молекул РНК вируса и считается наилучшей мишенью для антивирусной терапии [609]. Гидрофобные молекулы аурунов способны проявлять активность в отношении NS5B в микромолярных концентрациях (рис. 31). Исследования в области мутагенеза и молекулярного докинга показали, что ауруны связываются не с активным центром фермента, а с аллостерическим карманом (Thumb Site I) [610]. Эти природные нетоксичные вещества обладают явным преимуществом в сравнении с полученными ранее полностью синтетическими и токсичными лекарственными агентами [611].

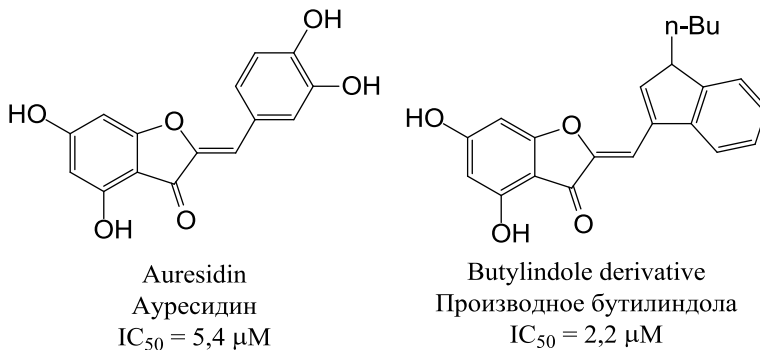


Рис. 31. Природный и синтетический ауруны – ингибиторы фермента NS5B вируса гепатита С [567].

1.11. Неофлавоноиды

К числу неофлавоноидов относятся шесть групп (рис. 32), которые включают 4-арилкумарины, 4-арилхроманы (4-бензокумарины), дальбергинолы, дальбергионы, неофлаваны (4-бензохроманы) и кумариновые кислоты.

Неофлавоноиды присутствуют преимущественно у представителей семейства бобовых (Fabaceae), клузиевых (Clusiaceae) и мареновых (Rubiaceae). Например, меланеттин (рис. 33) присутствует в розовом дереве (*Dalbergia odorifera*) семейства бобовых, произрастающего в Южной Азии (Китай, Гонконг, Цейлон и др.), древесина которого используется в народной медицине. Экзостемин обнаружен в листьях чиококки (*Chiococca alba*), принадлежащего к семейству мареновых. Плоды и цветы этого дерева (вернее, древовидной лианы) имеют желтовато-белый цвет и поэтому его называют также молочным деревом [612].

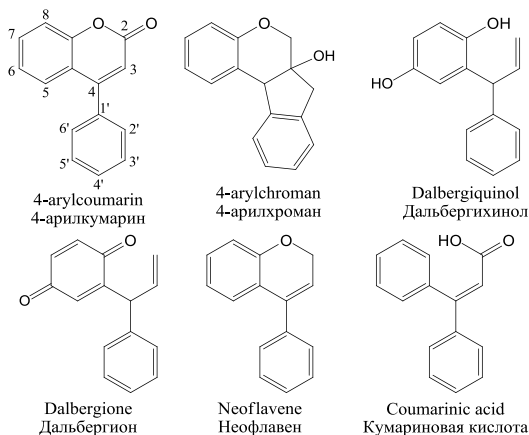


Рис. 32. Различные группы неофлавоноидов.

Корни этого растения используются в народной медицине в качестве рвотного, диуретического, слабительного или, напротив, антидиарейного средства.

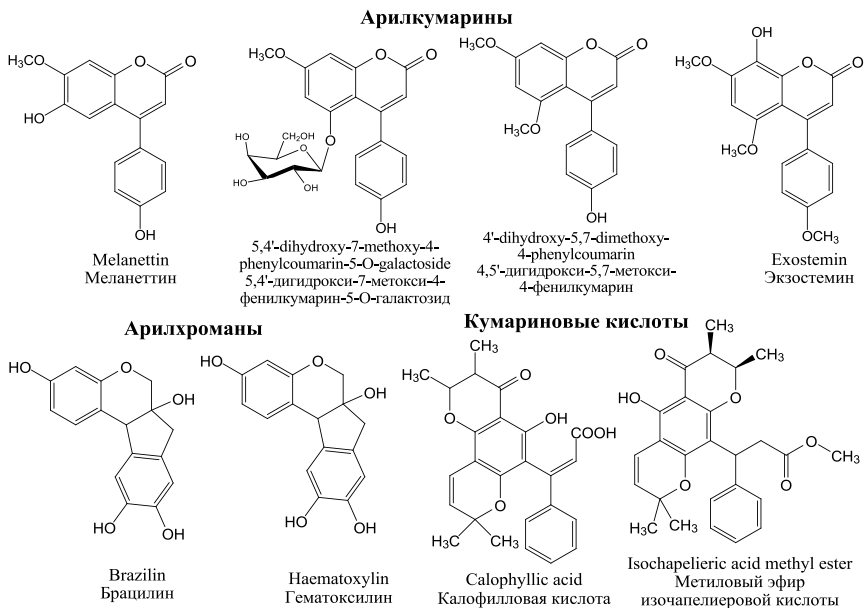


Рис. 33. Некоторые представители различных групп неофлавоноидов.

Гематоксилин получают из эфирного экстракта древесины кампешевого дерева (*Haematoxylum campechianum*), принадлежащего к семейству бобовых и произрастающего в Бразилии. Название этого вещества происходит от греческих слов «гематос» (кровь) и «ксилон» (древесина). Действительно, свежий срез древесины имеет ярко-красный цвет, но после окисления на воздухе приобретает темно-фиолетовую окраску. Этот краситель ранее использовался для изготовления чернил. В гистологии он применяется для окраски клеточных ядер в ярко-красный цвет. Краситель, ранее широко использовавшийся в промышленности, сейчас является редкостью в связи с прекращением вырубki деревьев.

Калофилловая кислота и ее производные присутствуют в растениях рода *Calophyllum*. К этому роду принадлежат вечнозеленые тропические деревья [613;614], растущие на юге Азии и в тропической Африке. В народной медицине используются листья и масло из орехов для изготовления лекарственных бальзамов.

Брацилин присутствует в цезальпинии (*Caesalpinia sappan*) из семейства бобовых, которую называют также красильным деревом за красный цвет пигментов древесины. Экстракты различных частей этого дерева также используются в медицине благодаря их антибактериальным, противовоспалительным и антикоагуляционным свойствам.

1.11.1. Анतिकанцерогенное действие

Разрушение кровеносной системы опухолей является одним из путей подавления их роста. Например, широкую известность получило полифенольное соединение комбретастатин А-4 (combreastatin А-4), которое связывается с β -субъединицей тубулина в сайте связывания колхицина. В результате нарушается образование микротрубочек, необходимых для деления клеток. Его действие прежде всего направлено на клетки эпителия сосудистой системы опухолей и приводит к их некрозу [615]. Аналогичным действием могут обладать и другие полифенольные соединения, в частности, некоторые производные 4-арилкумаринов, которые эффективно проникают в соответствующий карман молекулы тубулина, ранее известный, как место связывания колхицина [616]. В настоящее время проводятся работы по созданию более эффективных синтетических производных этого вещества. Например, прикрепление олеиновой кислоты к молекуле арилкумарина позволило получить агенты, которые можно успешно интегрировать в липосомы. Хотя в экспериментах *in vitro* указанный агент обладал весьма скромной активностью, высокая эффективность этого подхода была продемонстрирована в экспериментах на животных [617].

В присутствии другого неофлавоноида брацилина раковые клетки останавливают деление на стадии G2/M, после чего наступает апоптоз. Показано, что брацилин увеличивает ацетилирование лизина 23 в молекуле гистона H3, что является следствием активации ацетилтрансферазы НАТ.

Кроме того, наблюдаются изменения в некоторых других белках. Так, подавляется экспрессия диацетилаз гистонов HDAC1 и HDAC2, увеличивается экспрессия циклин-зависимых киназ [618].

Трициклический кумарин из *Calophyllum brasiliense* обнаружил антипролиферативную активность в отношении лимфомы клеток мантийной зоны (mantle cell lymphoma) лимфатических узлов. Это чрезвычайно агрессивная форма лимфомы В-лимфоцитов с плохим прогнозом, лечение которой нуждается в развитии новых подходов. Использование кумарина, обозначенного как GUT-70, позволило получить многообещающие результаты в экспериментах *in vitro*. Существенно снижалось деление и жизнеспособность раковых клеток, индуцировался апоптоз. GUT-70 взаимодействовал с белком теплового шока Hsp90 и связанными с ним клиентными убиквитин-зависимыми белками протеосомальной деградации, включая циклин D1, протоонкоген серин/треонин-протеинкиназы Raf-1 и Akt и белок супрессии опухолей p53. Индуцировался митохондриальный апоптоз, вызванный активацией фторбол-индуцируемого белка Noxa и изменением активности белка дифференциации клеток миелоидной лейкемии MCL1. Примечательно также то, что GUT-70 проявлял синергизм с такими лекарственными препаратами, как доксорубин и бортезомиб [619].

Исследовались также синтетические производные 4-арилкумарина, являющиеся аналогами другого многообещающего антиракового полифенольного соединения комберостатина, относящегося к стильбеноидам. Исследованные кумарины инициировали апоптоз В-лимфоцитов хронической лейкемии. Было обнаружено, что в отличие от комбестатина, мишенью которого были микротрубочки клеток эндотелия, арилкумарины инициировали апоптоз вследствие активации каспазного регуляторного пути, что приводило к нарушению функционирования митохондрий [620]. Любопытно, что проведенное ранее в другой лаборатории исследование действия этого арилкумарина на клетки рака груди человека (HBL100) позволило обнаружить его взаимодействие с тубулином микротрубочек, которое приводило к остановке деления и апоптозу клеток [621].

Кумарины из кампилотрофиса (*Campylotropis hirtella*), произрастающего в Юго-Восточной Азии (Корея, Тайвань, Непал), оказывали действие на антигены рака простаты. Примечательно, что это растение давно используется в народной медицине для лечения этого заболевания [622].

Источник антибиотиков тетрациклинового ряда, бактерии-эндофиты *Streptomyces aureofaciens* содержат также ряд 4-арилкумаринов, обладающих антиканцерогенной активностью. Наибольшую активность проявляет 5,7-диметокси-4-*p*-метоксифенилкумарин в отношении клеток карциномы легких. При этом было обнаружено подавление экспрессии белковых онкогенов bcl-2 и BAX [623].

Производные кумарина способны также подавлять множественную лекарственную устойчивость раковых клеток, которая, как известно, препятствует действию лекарственных веществ. Анализ 32 природных и синтетических кумаринов позволил обнаружить вещества, способные подавлять экспрессию белка множественной лекарственной устойчивости (Р-гликопротеина) при концентрации кумарина около 10 мкМ. Было показано, что значительное увеличение активности кумаринов наблюдалось в молекулах, у которых в положении С5-С6, или С7-С8 находился гидроксипропил-дигидрофуран [624].

1.11.2. Противовоспалительное действие

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что брацилин способен подавлять экспрессию интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13), продуцируемых клетками иммунной системы (Т-хелперами) в ответ на действие химических раздражителей, что может иметь терапевтическое значение в лечении аллергических заболеваний, включая астму [625]. В экспериментах на макрофагах было показано, что брацилин подавлял высвобождение окиси азота, простагландинов и интерлейкинов, ответственных за развитие воспалительных процессов. Было обнаружено, что эти процессы протекают с участием гемоксигеназы-1, ответственной за развитие воспалительных процессов [626]. Подавление продукции интерлейкинов и фактора некроза опухолей TNF- α наблюдалось также при действии ряда производных кумарина на макрофаги альвеол. Противовоспалительное действие этих агентов проявлялось в ингибировании продукции лейкоцитарной эластазы [627].

Полученные из бактерий-эндофитов *Streptomyces aureofaciens* 4-арилкумарины обладают мощным противовоспалительным действием в отношении макрофагов. Они подавляют экспрессию синтазы окиси азота, что приводит к снижению уровня этого агента, снижению экспрессии циклооксигеназы-2 (СОХ-2). При этом снижался также уровень лейкотриенов и тромбоксанов, интерлейкинов IL-1 β и IL-6 и фактора некроза опухолей TNF- α . Наибольшей противовоспалительной активностью в отношении макрофагов обладали 5,7-диметокси-4-*p*-метоксипропилкумарин и 5,7-диметокси-4-фенилкумарин [628].

1.11.3. Модуляция иммунного ответа

Некоторые экзотические сорта деревьев широко используются для изготовления дорогой мебели и украшений, однако их древесина, а также стружка и пыль, образующиеся в процессе изготовления, могут вызывать контактные дерматиты аллергической природы. Так, мастера, работающие с древесиной кавиуна (или кокоболо), полученной из дальбергии (*Dalbergia retusa*), могут страдать от дерматита, возникающего на открытых поверхностях кожи рук. Было показано, что неофлавоноид (R)-4-methoxydalbergione, присутствующий в древесине,

является причиной дерматитов [629]. Дальбергионы также являются причиной контактной аллергии у людей, использующих браслеты из кокоболо [630].

Однако некоторые неофлавоноиды способны оказывать положительное влияние на иммунную систему. Так, брацилин способствует развитию иммунологической толерантности, как это было показано в экспериментах на животных. Этот агент нормализует уровень интерлейкинов IL2 и Т-клеточного поверхностного антигена DTH [631]. При иммунодефицитных состояниях его действие приводит к восстановлению активности Т-лимфоцитов [632].

Мезуол (*mesuol*) – арилкумарин, который получают из масла семян тропического растения юго-восточной Азии мезуи (*Mesua ferrea*), принадлежащего семейству калофилловых. Экстракты этого растения используется в народной медицине в качестве антисептического, противовоспалительного, антиастматического и противоаллергического средства. Было показано, что мезуол восстанавливает способность организма к клеточному иммунному ответу на введение антигенов у животных, иммунная система которых была подавлена иммуносупрессором циклофосфамидом [633].

1.11.4. Антиоксидантное действие

Брацилин способен защищать фибробласты кожи от повреждающего действия УФ-облучения путем блокирования продукции реактивных форм кислорода ROS. Этот эффект достигается благодаря подавлению активности сигнального пути, регулируемого ядерным фактором NF-κB. При этом существенно повышается жизнеспособность облученных клеток. Предполагается, что брацилин может успешно использоваться для предотвращения старения кожи, подверженной действию УФ-облучения [634]. В другом исследовании было показано, что брацилин защищает клетки от окислительного повреждения благодаря повышению экспрессии гем-оксигеназы 1. Повышенная экспрессия этого белка возникает благодаря фосфорилированию протеинкиназы Akt и экстраклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK [635].

Антиоксидантная активность производных кумарина позволяет использовать некоторые синтетические производные этого вещества для защиты клеток от окислительного стресса, вызванного действием антибиотика доксорубицина, что может снижать побочное действие этого широко используемого антиканцерогенного агента [636;636]. В серии синтетических производных кумаринов, содержащих группу 4-арилбутил-3-ен-2-ол была обнаружена чрезвычайно высокая антиоксидантная активность в отношении азотсодержащих нуклеофилов с величиной IC₅₀ = 2,07 нМ [637].

Высокая антиоксидантная активность производных кумариновой кислоты позволяет использовать это вещество для защиты легко

окисляемых и метаболизируемых лекарственных агентов. Для орального применения лекарств необходимо преодолеть барьер кишечного эпителия, в котором вещества могут подвергаться окислению с участием цитохрома P450, а также удаляться из клеток благодаря активности белков множественной лекарственной устойчивости. Недавно был создан циклический предшественник опиоидного пептида с присоединенной к нему кумариновой кислотой. Полученный агент не вовлекался в процессы окислительного метаболизма с участием цитохрома P450. Приобретенная им дополнительная липофильность способствовала улучшению его проникновения через слой мукозного эпителия кишечника. Однако, к сожалению, компонент лекарственной устойчивости Р-гликопротеин существенно ограничивал проникновение этого вещества через слой клеток эпителия Сосо-2 [638].

1.11.5. Защита от диабета

Повышенный уровень сахара в крови больных диабетом связан с активацией глюконеогенза в печени. При этом фруктозо-2,6-бис-фосфат (F-2,6-BF) является одним из важных интермедиатов глюконеогенеза и играет существенную роль в регуляции высвобождения глюкозы из печени. Было показано, что брацилин усиливает продуцирование F-2,6-BF гепатоцитами. В присутствии брацилина в гепатоцитах существенно увеличивалась активность фермента 6-фосфофрукто-2-киназы (PFK-2) и пируваткиназы. В результате наблюдалось ингибирование глюконеогенеза и снижалось высвобождение глюкозы [639].

Иммуномодуляторная активность брацилина, о которой упоминалось выше, может использоваться для нормализации иммунной реакции больных диабетом первого типа (врожденный диабет). Однако, брацилин проявляет некоторую токсичность. Синтетический аналог брацилина, обозначаемый как Vrx-19, способен увеличивать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ больных диабетом на фоне стимуляции Т-лимфоцитов конканавалином А (Con A), что позволяет улучшить иммунный статус организма [640].

1.11.6. Действие на сердечно-сосудистую систему

Кумарины известны прежде всего как мощные антикоагулянты. Однако большинство из наиболее известных кумаринов, действующих в качестве антикоагулянтов, не относятся к флавоноидам. Так, кумарин (рис. 34), относящийся к бензопиронам, присутствует во многих растениях. Большие количества кумарина обнаружены в бобах тонка из тропического дерева диптерикса душистого (*Dipteryx odorata*). Это растение произрастает в Центральной и Южной Америке и используется в качестве аналога ванили (мексиканская ваниль).

Другой пример производных кумарина – варфарин. Этот синтетический продукт используется как пестицид, токсичный для крыс, мышей

и других грызунов. Аценокумарол известен как антикоагулянт, используемый в медицине, тогда как бродифакум является одним из самых мощных современных пестицидов, используемых для борьбы с грызунами. Все указанные агенты являются антагонистами витамина К. Они ингибируют фермент витамин-К-эпоксидредуктазу, участвующую в образовании витамина К из его предшественника. В результате действия токсина происходит снижение концентрации витамина К в организме, что приводит к остановке синтеза протромбина, необходимого для свертывания крови. Кроме того, в токсических дозах указанные антикоагулянты увеличивают проницаемость капилляров, что приводит к кровотечениям в различных органах [641;642].

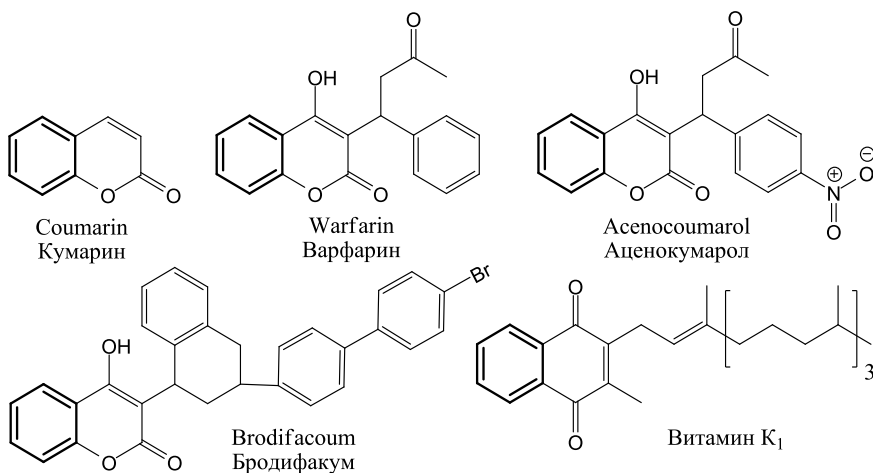


Рис. 34. Полифенольные антикоагулянты – производные кумарина, а также одна из форм витамина К. Кольцо А выделено.

Отличительной чертой всех указанных выше антикоагулянтов, а также молекулы витамина К, является отсутствие заместителей в кольце А, тогда как в молекулах флавоноидов к кольцу А присоединены гидроксильные, метильные или другие группы. Неофлавоноиды, включая производные кумарина флавоноидной природы, не обладают токсическим действием, но способны влиять на сосудистую систему. Так, было обнаружено, что брацилин может инициировать вазорелаксацию. Указанный эффект объясняется увеличением концентрации цитоплазматического Ca^{2+} , что приводит к активации Ca^{2+} /кальмодулин зависимого синтеза NO. Последний высвобождается в кровь, переносится к клеткам гладкой мускулатуры, активирует гуанилатциклазу. Повышение уровня цГМФ, связанное с активацией гуанилатциклазы, вызывает вазорелаксацию [643].

Аналогичное действие брацилин оказывает и на синтазу окиси азота макрофагов, что может иметь значение в развитии процессов воспаления и канцерогенеза [644]. Неофлавоноиды непальского прополиса, напротив, оказывают ингибирующее действие на синтазу окиси азота, благодаря чему наблюдается сужение сосудов и повышение кровяного давления. Активность этих агентов была в десять раз выше, чем активность эфиров кофеиновой кислоты [645].

1.11.7. Гормональное действие

Китайская фисташка (*Pistacia chinensis*) содержит димеры 4-арилкумаринов, которые обладают эстроген-подобной активностью [646]. Кроме того, было обнаружено, что синтетические 6-бромарилкумарины действуют на клетки карциномы рака груди в качестве антагонистов прогестерона. При этом одно из исследованных соединений, образованное шестичленным гетероциклом, обладало поразительной активностью ($IC_{50} = 0,065$ нМ) благодаря конкурентному связыванию с рецептором прогестерона. Этот агент обладал также флуоресценцией, что позволяет создавать флуоресцентные красители для исследования локализации рецептора прогестерона [647].

1.11.8. Защита от одноклеточных паразитов

Лейшманиоз – тяжелое паразитарное заболевание субтропических регионов, передающееся с укусами москитов. Заболевание вызывается простейшими рода лейшмания (*Leishmania*). Существует висцеральный лейшманиоз, при котором поражаются органы ретикуло-эндотелиальной системы (при этом паразит поселяется внутри макрофагов), а также кожный лейшманиоз, при котором поражаются кожа и подкожные ткани. Трудности лечения лейшманиозов связаны с малым выбором эффективных лекарственных средств, видовым разнообразием паразитов и появлением устойчивых штаммов. Поэтому актуален поиск новых лекарственных агентов. Было обнаружено, что синтетические 4-арилкумарины были активны в отношении висцерального лейшманиоза, вызванного *Leishmania donovani*. Его активность в два раза превышала активность антибиотика амфотерицина В [648]. Производные кумаринов, выделенные из листьев *Calophyllum brasiliense*, проявляли активность в отношении кожной формы заболевания, вызванного возбудителем амазонского лейшманиоза (*Leishmania amazonensis*). Наибольшей активностью обладало производное кумарина, обозначенное как (–)mammea A/BB [649]. В экспериментах на животных было показано, что этот агент проявляет активность как при внутримышечном введении, так и при поверхностной обработке кожи [650].

Трипаносомоз вызывается различными видами одноклеточных жгутиковых организмов, принадлежащих к роду *Trypanosoma*, и существует в форме различных заболеваний. Некоторые из них смертельны. Например, чрезвычайно опасна сонная болезнь, вызванная *Trypanosoma brucei*, а также болезнь Чагаса, вызванная *Trypanosoma cruzi*. Болезнь Чагаса распространена в Латинской Америке, где вызывает больше смертей, чем малярия. Дерево дождевого леса тропиков *Mammea americana* содержит производные кумаринов, обладающие трипаноцидной активностью в отношении *T. cruzi*. Тестирование активности других компонентов этого растения, включая тритерпеноиды, шикимовые кислоты и флавоноиды не выявило какой-либо активности в отношении трипаносомы, что свидетельствует об уникальности действия кумаринов [651].

1.11.9. Противовирусная активность

Дипиранокумарины из *Calophyllum brasiliense*, обозначенные как каланолиды А и В (рис. 35), являются уникальными ингибиторами обратной

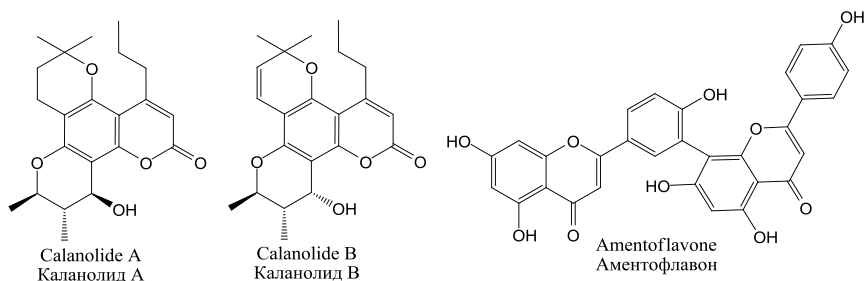


Рис. 35. Дипиранокумарины – каланолиды А и В, а также бис-апигенин аментофлаван, обладающие активностью в отношении обратной транскриптазы вируса HIV1.

транскриптазы. Благодаря этому они способны ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека HIV-1. Аналогичной активностью обладают и некоторые другие компоненты этого растения, такие как апеталовая кислота, тритерпен фределин, канофиллол и флавоноид аментофлаван [652].

Активность в отношении вируса HIV-1 проявляли также экстракты родственного вида *Calophyllum inophyllum*, культура клеток которого содержала шесть различных дипиранокумаринов [653] В листьях этого растения содержались также инофиллумы В и Р, также обладающие активностью в отношении HIV-1 [654].

Часть 2. Механизмы действия флавоноидов

2.1. Биодоступность и фармакокинетика флавоноидов

Клетки животных и человека не способны синтезировать флавоноиды. Поэтому они поступают в организм в результате потребления растительной пищи. Ежедневное потребление флавоноидов с пищей может находиться в пределах от десятков миллиграммов до нескольких граммов в зависимости от диеты [9;655]. Поступление флавоноидов в организм происходит путем транспорта через клетки эпителия желудочно-кишечного тракта. В адсорбции флавоноидов главную роль играют энтероциты тонкого кишечника (клетки каемчатого эпителия), которые выстилают более 90 % поверхности тонкого кишечника. Биодоступность флавоноидов очень низка. Из кишечника в кровь поступает менее 1 % флавоноидов, содержащихся в пище [656].

Молекулы большинства флавоноидов, потребляемых в пищу, за исключением флаван-3-олов, являются гликозидами и содержат один или несколько углеводных остатков пиранозидов или фуранозидов [657]. В просвете кишечника они обычно подвергаются действию гидролаз, обладающих широким спектром активности в отношении флавоноид-О-гликозидов, в результате чего высвобождаются агликоны флавоноидов (рис. 36).

Высвобождающийся агликон флавоноида может всасываться клетками эпителия [658]. Гидролиз может также происходить после проникновения гликозидов в цитоплазму клеток каемчатого эпителия кишечника (энтероцитов) с участием фермента β -глюкозидазы. В цитоплазме энтероцитов эти молекулы дегликозилируются и к ним прикрепляется остаток глюкуроновой кислоты [659]. Перед тем, как попасть в кровяное русло, эти вещества по воротной вене доставляются в печень, где они метилируются и сульфатируются с помощью соответствующих трансфераз [660] (рис. 37). В кровяном русле преобладающей формой флавоноидов являются глюкурониды [661]. Повышенная растворимость этих веществ в воде позволяет продлить их присутствие в кровяном русле.

Антиоксидантная активность и способность связывать свободные радикалы у метаболитов кверцетина обычно несколько ниже, чем у исходных молекул, хотя существенные различия проявляются только в молекулах, модифицированных одновременно по нескольким гидроксильным группам [662;663]. В физиологических условиях и при нейтральном pH глюкурониды и сульфаты флавоноидов депротонированы и несут отрицательный заряд [664]. Это связано с низкой величиной кажущейся константы диссоциации (pK_a) функциональных групп. Так, для глюкуронидов полифенолов $pK_a = 2,9-3,1$ [665].

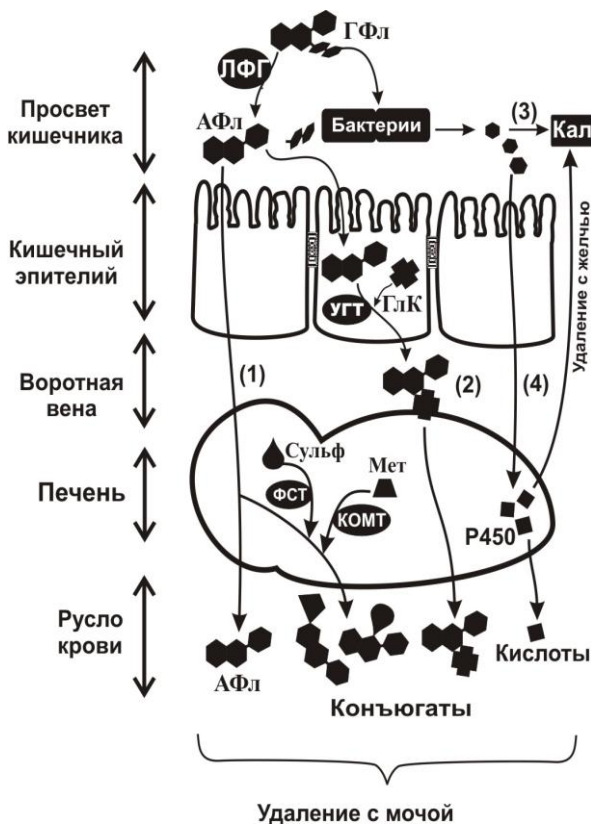


Рис. 36. Схема метаболического пути флавоноидов. В просвете кишечника гликозиды флавоноидов (ГФл) теряют гликозидную часть под действием лактозо-флоризин гидролазы (ЛФГ) и превращаются в агликоны флавоноидов (АФл), после чего (1) – часть из них всасываются кишечным эпителием и попадает в кровь; (2) – часть трансформируется с участием уридин-5-дифосфоглюкуронозил-трансферазы (УГТ). Далее к ним прикрепляется остаток глюкуроновой кислоты (ГлК), образующиеся конъюгаты поступают в воротную вену, доставляются в печень, где происходит их метилирование (Мет) и сульфатирование (Сульф) с участием ферментов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и фенолсульфотрансферазы (ФСТ). (3) – значительная часть флавоноидов разрушается бактериями кишечника и продукты деградации выводятся с калом или (4) – доставляются в печень, окисляются с участием цитохрома Р450, выводятся с желчью в просвет кишечника, после чего удаляются с калом. Находящиеся в крови флавоноиды и продукты их модификации выводятся с мочой.

Усвоению флавоноидов может препятствовать процесс их обратного транспорта из эпителия в просвет кишечника, происходящий вследствие работы АВС-транспортёров (семейство транспортёров АТФ-связывающей кассеты), определяющих множественную устойчивость к лекарствам [666]. Кроме того, часть флавоноидов и продуктов их деградации и окисления с участием цитохрома Р450 попадает в состав

желчи и секретируется обратно в просвет кишечника через желчный проток [667].

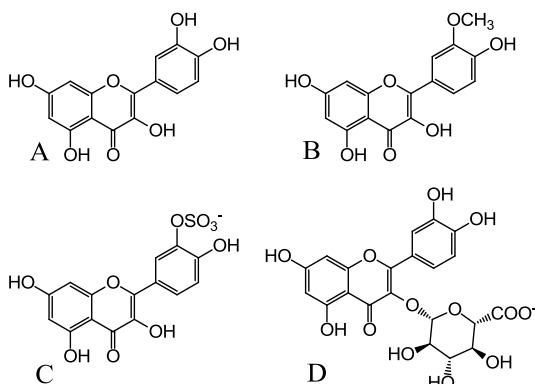


Рис. 37. Некоторые примеры метаболитов кверцетина, присутствующих в кровяном русле. А – исходный кверцетин агликон, В – 3'-О-метилкверцетин, С – депротонированная форма кверцетин-3'-О-сульфата, D – депротонированная форма кверцетин-3-О-глюкуроида [664].

Значительная часть флавоноидов и их производных, которые не адсорбировались в тонком кишечнике, попадают в толстую кишку, где соответствующая микрофлора расщепляет молекулы флавоноидов (рис. 38), в результате чего образуются фенольные кислоты и гидроксициннаматы, которые затем адсорбируются эпителием, попадают в печень после некоторых метаболических изменений, попадают в русло крови и в дальнейшем экскретируются в мочу [668].

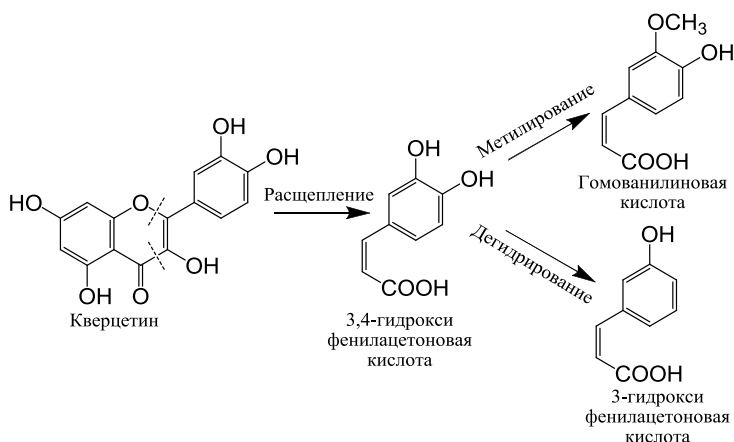


Рис. 38. Деградация кверцетина энтеробактериями [669]. Образующиеся кислоты являются гидроксициннаматами (производными коричной кислоты).

Так, при исследовании радиоактивно меченного кверцетин-4'-гликозида было показано, что при прохождении пищеварительного тракта он конвертируется в фенольные кислоты и через 72 часа 69 % метки

удаляется с мочой [670]. В результате этих процессов концентрация продуктов катаболизма некоторых флавоноидов в кровяном русле может превосходить концентрацию исходных флавоноидов [671].

Флавоноиды и их продукты разложения подвергаются метаболическим превращениям в кишечном эпителии и в печени, включая метилирование гидроксильных групп и восстановление карбоксильных групп, а также конъюгацию с глюкуроновой кислотой. Эти конъюгаты экскретируются с мочой в качестве конечных продуктов метаболизма. Часть из них может поступать в желчь и в дальнейшем удаляться с калом. Фармакокинетику полифенольных соединений в организме человека можно описать следующим образом (табл.1).

Таблица 1. Судьба полифенольных соединений, потребляемых в течение суток [672].

Пути перемещения и метаболизм растительных полифенолов	Агликоны (мг/день)
Общее потребление в сутки	450–600
(1) 5–10 % адсорбируется в тонком кишечнике и экскретируется с мочой	20–60
(1a) 5–10 % неизмененные полифенолы в крови	< 6
(1б) 90–95 % образование конъюгатов	15–55
(2) 90–95 % ферментируется в толстом кишечнике и удаляется с калом или всасывается, трансформируется в печени и удаляется с желчью	400–570

Среди продуктов питания, потребляемых ежедневно, чай наиболее богат флавоноидами. Прежде всего, следует упомянуть зеленый чай, который содержит до 30 % катехинов в расчете на сухой вес листьев [673]. Через два часа после потребления одной чашки зеленого или черного чая (350–600 мл) в плазме крови обнаруживается 0,3–1,0 мкМ катехинов. При повышении дозы концентрация катехинов в крови может достигать 10 мкМ [674–676]. Кверцетин, нарингенин и гесперидин характеризуются меньшей биодоступностью, чем катехины, но при потреблении больших количеств овощей и фруктов их концентрация также может достигать десятков и сотен наномолей на литр [677].

Возникает вопрос, каким образом флавоноиды проникают через гидрофобный барьер плазматической мембраны клеток эпителия. Известно, что агликоны флавоноидов плохо растворимы в воде и достаточно гидрофобны, чтобы самостоятельно проникать через фосфолипидный бислой биологических мембран, как это было показано на примере таксифолина [678]. Однако было обнаружено, что водорастворимые гликозиды флавоноидов, например моногликозиды кверцетина (но не дигликозиды), могут проникать в клетки эпителия с участием переносчиков сахаров, таких как Na-зависимый GLUT 1 [679;680] или GLUT2 [681]. С участием переносчиков процесс адсорбции гликозидов протекает даже быстрее, чем агликонов кверцетина [659]. Кроме того, гидрофобные агликоны, возможно, также проникают в клетки эпителия при участии главного инсулинозависимого переносчика глюкозы GLUT4 [682]. Примечательно, что флавоноид генистеин способен подавлять

транспортную активность этого переносчика, и таким образом влиять на инсулинозависимый транспорт глюкозы адипоцитами [683]. Аналогично, флавоноиды нарингенин [684] и флоризин [685] способны подавлять адсорбцию сахаров кишечным эпителием, что может быть использовано в лечении диабета.

Транспортер билирубина билитранслоказа способен также участвовать в транспорте флавоноидов в кишечнике [686]. Флавоноиды могут также ингибировать работу белков, принадлежащих к семейству монокарбоксилат-переносчиков, например MST2 и SLC-16, участвующих в транспорте лактатов, пируватов, кетонных тел [687] и различных лекарственных веществ [688]. Однако возможность участия этих транспортеров в переносе флавоноидов остается под вопросом.

При деградации флавоноидов бактериями образуются гидроксифенил-ацетоновые кислоты. Образующиеся при деградации кемпферола и кверцетина кислоты могут обладать транквилизирующим действием. Можно предположить, что в некоторых случаях лекарственное действие оказывают продукты метаболизма флавоноидов, тогда как сами флавоноиды являются лишь предшественниками этих агентов [689].

Находясь в русле крови, флавоноиды взаимодействуют с белками, прежде всего с альбуминами. Взаимодействие наблюдалось в исследовании кемпферола и галандина [690], диосметина [691], лютеолина, таксифолина и катехинов [692]. Это взаимодействие осуществляется спонтанно с выделением энергии и связано с действием гидрофобных сил. Так, апигенин спонтанно связывается с бычьим сывороточным альбумином (BSA) с отрицательной величиной энергии Гиббса в сайте I субдомена II [693]. С аналогичным сайтом сывороточного альбумина человека (HSA) связывается фисетин [694]. Спонтанное взаимодействие с высвобождением свободной энергии наблюдалось также в исследовании дигидрохалкона [695]. Эпикатехин связывается с BSA с константой связывания $1,0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ в сайте II субдомена IIIA, тогда как константа связывания эпикатехин-галлата составляет $6,6 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ в сайте I субдомена IIА. Наблюдающиеся различия авторы объясняют влияниемгаллоильной группы [696]. Гесперетин связывается с сывороточным альбумином человека (HSA) с константой связывания $1,941 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ [697]. Морин связывается с BSA в сайте II субдомена IIIA [698].

При взаимодействии с альбумином флавоноиды могут конкурировать за места связывания с некоторыми токсинами. Например, в результате конкуренции между охратоксином А (ochratoxin A, продуцируемый плесневыми грибами *Aspergillus ochraceus* и распространенный в пищевых продуктах) и некоторыми флавоноидами токсин удаляется с поверхности молекулы альбумина и токсическое действие снижается [699]. Тяжелые металлы (Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+}) способны оказывать влияние на взаимодействие флавоноидов с альбуминами, что может быть связано с конформационными изменениями молекулы белка [700].

Флавоноиды могут также связываться с липопротеинами крови. Так, кверцетин связывается с липопротеинами низкой плотности (LDL). При связывании с окисленной формой LDL наблюдается защитное действие кверцетина в отношении макрофагов, для которых окисленные LDL токсичны и вызывают апоптоз [701]. Аналогичное защитное действие против окислительного стресса наблюдалось при связывании дельфинидин-3-глюкозида с окисленными LDL [702].

2.2. Антиоксидантные свойства флавоноидов

2.2.1. Окислительно-восстановительные реакции

В биологических системах процессы окисления чаще всего сопровождаются присоединением кислорода или удалением водорода, в результате чего молекула отдает электрон, что соответствует понятию «окисление». Эти процессы лежат в основе многих метаболических путей. Однако некоторые агенты, не вовлеченные непосредственно в метаболические цепи реакций, могут инициировать появление побочных продуктов окисления и вызывать повреждение клеток. Такие агенты называются прооксидантами. К прооксидантам относят так называемые реактивные (у некоторых авторов – «активные») формы кислорода – ROS (reactive oxygen species – ROS). Существуют также реактивные формы азота (RNS), хлора, серы, фосфора.

Необходимо отметить, что в нормальных процессах метаболизма постоянно возникают ROS, которые в малых концентрациях участвуют в процессах клеточной сигнализации. Повреждение клеток наступает только при избыточной продукции ROS. Кроме того, повреждение клеток агентами ROS наблюдается не только в патологических процессах, но также используется фагоцитами для разрушения инородных белков и одноклеточных организмов. Агенты, препятствующие возникновению ROS и тем самым защищающие клетки от повреждений, называются антиоксидантами.

Для поддержания нормальной жизнедеятельности в клетке должен соблюдаться баланс процессов окисления и восстановления. Это в полной мере относится к вопросу о необходимости сбалансированного содержания антиоксидантов и агентов ROS в организме. В литературе часто обсуждаются вопросы, связанные с избыточной продукцией ROS, приводящей к так называемому окислительному стрессу, с которым предлагается «бороться» путем повышения концентрации антиоксидантов. Однако не следует забывать, что избыток восстанавливающих агентов также нежелателен и может быть причиной развития восстановительного стресса, который менее изучен, но требует не менее пристального внимания со стороны исследователей, поскольку может быть причиной различных заболеваний [703;704]. Так, избыточное содержание в клетке глутатиона, одного из важнейших восстановительных агентов цитоплазмы, может

парадоксальным образом оказывать токсическое действие вследствие активации окислительных процессов в митохондриях [705].

2.2.2. Окислительный стресс в живых системах

За два столетия, прошедших с момента открытия кислорода Антонио Лавуазье, необходимость контроля взаимодействия этого агента с молекулярными компонентами живых систем приобретает все большую актуальность. Термины «антиоксиданты», «окислительный стресс», «окислительное повреждение» и, наконец, «свободные радикалы» часто используются в биологии и медицине. Впервые термин «свободные радикалы» был введен американским исследователем Мозесом Гомбергом [706]. Следует заметить, что в настоящее время, в соответствии с рекомендациями IUPAC, считается, что слово «свободные» является избыточным, поскольку не существует «несвободных» радикалов [704;707]. В середине 50-х гг. прошлого века в работах Даниэля Гильберта (Daniel Gilbert) и Ребекки Гершам (Rebecca Gersham) впервые были высказаны идеи о роли радикалов в биологических процессах, приводящих к старению организмов.

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, раскрывают механизмы, благодаря которым неуловимые методами традиционной химии частицы, содержащие атомы кислорода, хлора, серы или азота, не только участвуют в важных процессах функционирования живых систем, но также в некоторых случаях являются ядами, вызывающими разнообразные патологические процессы, лежащие в основе многих заболеваний [708;709].

2.2.2.1. Радикалы

Наиболее характерной особенностью радикалов является их высокая реакционная способность. Радикалами следует называть атомы, молекулы или ионы, имеющие один или два неспаренных электрона на внешней орбитали, т.е. образующих незаполненную электронную оболочку, способную вступать в химические реакции. Наличие неспаренного электрона на внешней орбитали обычно придает молекуле повышенную реакционную способность. Для образования пары молекула стремится присоединить дополнительный электрон от соседних молекул, что определяет окислительные свойства радикалов.

Молекула кислорода является одним из основных источников окисления веществ на Земле. В основном стабильном состоянии молекулы кислорода имеют два неспаренных электрона p -орбитали на внешнем втором уровне. Такое состояние называется триплетным и обозначается $^3\Sigma_g^-$ (рис. 39).

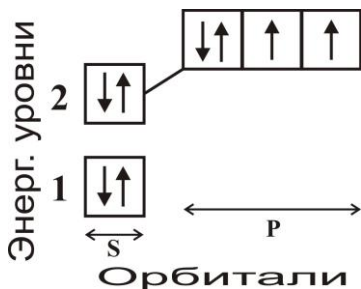


Рис. 39. Электронное строение атома кислорода. Атом кислорода имеет восемь электронов, которые располагаются на двух энергетических уровнях в соответствии с формулой $1s^2 2s^2 2p^4$. Как следует из формулы, на внешнем, втором уровне p -орбиталь содержит два неспаренных электрона, способных вступать в химические реакции и определяющих валентность кислорода, равную двум.



Рис. 40. Электронное строение p -орбитали второго энергетического уровня электронов в молекуле кислорода, участвующих в образовании связи между атомами. Показаны триплетное (основное) и два синглетных (возбужденных) состояния электронов молекулы кислорода.

Формально молекулу кислорода можно рассматривать как би-радикал, однако ее реакционная способность не очень велика, поскольку электроны триплетного кислорода имеют одинаковые (параллельные) спины (рис. 40). Существенное повышение реакционной способности наблюдается в том случае, если молекула кислорода находится в возбужденном синглетном состоянии, когда спины электронов анти-параллельны. Известны два возбужденных синглетных состояниях $^1\Delta_g$ и $^3\Sigma_g^+$. При этом, только состояние $^1\Delta_g$ достаточно стабильно и имеет существенное значение в окислительных процессах живой клетки.

2.2.2.2. Номенклатура радикалов

В химической формуле неспаренный электрон, находящийся на внешней орбитали, обозначается точкой в верхнем индексе справа, за которой при необходимости следует указание величины и знака заряда, например: $O_2^{\cdot-}$ (но не O_2^-), или $PO_3^{\cdot 2-}$. Если неспаренных электронов несколько, перед точкой ставится цифра, при этом могут использоваться скобки, например: $O_2^{2\cdot}$ или $NO^{(2\cdot)-}$.

Необходимо отметить, что металлы, их ионы или комплексы, содержащие неспаренные электроны, не следует считать радикалами, а их неспаренные электроны не обозначают точкой в формуле, поскольку они находятся на внутренних орбиталях. Однако в случаях, когда к металлу присоединен лиганд, являющийся радикалом, точку, обозначающую радикал, следует использовать.

Не связанные (свободные) атомы, не имеющие заряда, называют по названию элемента, перед которым при необходимости может стоять приставка «моно». В названиях полиатомных радикалов может использоваться две стратегии: заместительная номенклатура и координационная номенклатура. Координационная номенклатура более эффективна в названиях малых неорганических молекул. Заместительная номенклатура пригодна в названиях сложных органических молекул [707].

В координационной номенклатуре сначала избирается центральный атом, например Si, C, Sb, As, P, N, S, I, Br, Cl, O, F. Это может быть также группа одинаковых или различных атомов, например N_3^+ , Cl_2^{+} , HO_3^+ , $ClOO^+$, $(CN)_2^{+}$. Для гомополиатомных заряженных радикалов, например O_2^+ , используется суффикс «ид», а для гетерополиатомных заряженных радикалов, включая те, которые содержат два различных атома, один из которых водород, как например $(HS)_2^+$, используется суффикс «ат». Сам атом водорода никогда не избирается центральным атомом, но может рассматриваться как присоединенный атом.

Заместительная номенклатура основывается на названиях гидридов исходных (родительских) молекул. Например, для CH_4 , NH_3 , H_2O , PH_3 , H_2S предлагаются названия метан, азан, оксидан, фосфан и сульфат соответственно. Различные особенности или модификации родительских молекул обозначаются суффиксами. Радикал обозначается суффиксом «-ил». Положительный заряд обозначается суффиксом «-иумил», а отрицательный – суффиксом «-идил». Например, чтобы дать название O_2^+ , необходимо исходить из того, что прародителем этого вещества является диоксидан (перекись водорода), который потерял сначала один гидрон (H^+), в результате чего получился диоксиданид, а затем потерял второй гидрон, в результате чего получился диоксиданидил (O_2^+).

2.2.2.3. Прооксиданты

К прооксидантам относятся радикалы и разнообразные активные окислители, не являющиеся радикалами (табл. 2 и 3). Кроме атомов кислорода, радикалы могут содержать атомы хлора, азота, серы и других элементов. В соответствии с этим различают активные формы кислорода, активные формы хлора, активные формы азота и т.д. [710].

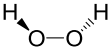

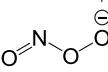
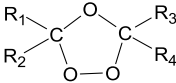
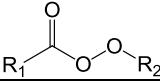

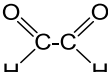
В природе радикалы образуются в результате расщепления молекул под действием высоких температур или радиации, однако в живой клетке радикалы постоянно образуются в различных химических реакциях с участием ферментов и металлов переменной валентности, которые могут служить донорами или акцепторами электронов.

Таблица 2. Примеры некоторых прооксидантов – активных форм кислорода, азота, хлора, серы, фосфора, являющихся радикалами.

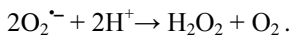
Название вещества	Формула.	Название вещества	Формула
(1) Диоксид (•1–) (2) Диоксиданидил Диоксид-анион-радикал Супероксид-анион-радикал	$O_2^{\cdot-}$	(1) Сульфид(•1–) (2) Сульфанидил	$S^{\cdot-}$
(1) Диоксиген(•1+)	$O_2^{+\cdot}$	(1) Диоксидосульфат(•1–)	$SO_2^{\cdot-}$
(1) Триоксид (•1–) (2) Триоксиданидил Триоксид-анион-радикал Озонид	$O_3^{\cdot-}$	(1) Триоксидосульфат(•1–)	$SO_3^{\cdot-}$
(1) Оксидонитроген(•) (2) Оксоазанил Нитрозил-радикал	NO^{\cdot}	(1) Тетраоксидосульфат(•1–)	$SO_4^{\cdot-}$
(1)Оксидонитрат(2•1–)(триплет) Нитроксил-бирадикал	$NO^{(2\cdot)-}$	(1) Дисульфид(•1–) (2) Дисульфанидил	$S_2^{\cdot-}$
(1)Диоксидонитроген(•) (2)Нитрозооксиданил Нитрил-радикал	NO_2^{\cdot}	(1) Монохлорин(•) Хлорозил-радикал	Cl^{\cdot}
(1) Диоксидонитрат(•2–)	$NO_2^{\cdot 2-}$	(1) Оксидохлорин(•) Хлорозил-радикал	ClO^{\cdot}
(1)Триоксинитроген(•) (2) Нитрооксиданил (2) Нитрозодиоксиданил	$ONOO^{\cdot}$ (NO_3^{\cdot})	(1) Диоксидохлорин(•)	ClO_2^{\cdot}
(1) Гидридодиоксиген(•) (2) Диоксиданил Надпероксид-радикал	HO_2^{\cdot}	(1) Триоксидохлорин(•)	ClO_3^{\cdot}
(1) Гидридотриоксиген(•) (2) Триоксиданил Озонид-радикал	HO_3^{\cdot}	(1) Тетраоксидохлорин	ClO_4^{\cdot}
(1) Гидридосульфур(•) (2) Сульфанил	HS^{\cdot}	Гипохлорит-анион	ClO^-
(1)Дигидридонитроген(•) (2) Азанил	NH_2^{\cdot}	(1) Дихлорид(•1–)	$Cl_2^{\cdot-}$
(1) Оксидофосфорус(•) (2) Оксофосфанил Фосфорил-радикал	PO^{\cdot}	(1) Гидридооксикарбон(•) (2) Оксометил Оксометил-радикал	HCO^{\cdot}
(1) Триоксидофосфат (•1–)	$PO_3^{\cdot 2-}$	Алкoxил-радикалы	RO^{\cdot}
(1) Тетраоксидофосфат(•2–)	$PO_4^{\cdot 2-}$	Алкилдиоксил-радикалы Алкилпероксил-радикалы Алкилпероксидные радикалы	RO_2^{\cdot}

Примечание. В таблице представлены различные варианты названий и обозначений, предложенные Международным обществом чистой и прикладной химии (IUPAC) [707], а также часто встречающиеся в литературе. Цифрой (1) обозначаются названия, данные в соответствии с координационной номенклатурой, цифрой (2) – заместительной номенклатурой. Последующие названия следует считать тривиальными названиями, часто встречающимися в литературе.

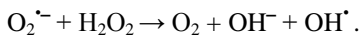
Таблица 3. Примеры активных форм кислорода – не радикалов. Представлены продукты окисления органических и неорганических веществ, являющиеся прооксидантами.

Название вещества	Обозначение	Пояснения, примеры
Перекись водорода	H_2O_2	
Триоксиген Озон	O_3	
Пероксинитрит-анион	$ONOO^-$	
Диалкилпероксиды	R_1OOR_2	
Алкил-озониды	R_1OOOR_2	
Перекисные эфиры, Перокси-эфиры	R_1OOOR_2	
Альдегиды	ROH , а также $HOROH$	Ацетальдегид  Малоновый диальдегид 

Присутствие в тканях и цитоплазме перекиси водорода имеет большое значение в окислительных процессах. Перекись водорода образуется в процессе дисмутации (взаимодействия) супероксидных анион-радикалов $O_2^{\cdot-}$ в матриксе митохондрий и в цитозоле клеток с участием фермента супероксиддисмутазы (СОД). Реакция может быть записана следующим образом:

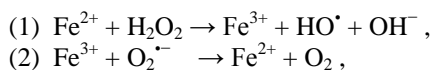


В дальнейшем, образовавшиеся компоненты реакции могут участвовать в формировании еще более активного прооксиданта – гидроксил-радикала (OH^{\cdot}) в реакции:



Ионы железа могут существенно ускорить этот процесс. Одним из наиболее хорошо известных примеров формирования радикалов

с участием железа является реакция Фентона, названная в честь Генри Фентона (H. Fenton), впервые обнаружившего необычные особенности взаимодействия перекиси водорода с ионами железа в 1894 г. Более детальное описание этого процесса и предположение о формировании свободных радикалов было сделано полвека спустя [711]. Лишь в 50–60 гг. XX века было обнаружено изменение степени окисления железа и некоторых других металлов переменной валентности в реакциях с участием перекиси водорода. Кроме того, было исследовано биологическое значение процессов, названных химией Фентона [712]. В литературе часто используются также название «реакция Фентона» [713;714]. В этих процессах происходит окисление и восстановление железа в присутствии перекиси водорода:



суммарный процесс: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^{\bullet -} \rightarrow \text{HO}^\bullet + \text{O}_2$.

Реакция (1) впервые была описана в работе Хабера и Вейса [711], где получила название «реакция Фентона». Образующийся в результате расщепления перекиси водорода гидроксил-радикал (HO•) участвует во многих процессах окисления органических веществ, включая белки, нуклеиновые кислоты, но главным образом липиды. В результате этих реакций образуются новые активные радикалы и перекиси, что может стать причиной лавинообразного развития процессов по механизму цепной реакции. Это связано с высокой активностью гидроксил-радикала в сравнении с другими прооксидантами (табл. 4).

Таблица 4. Активные формы кислорода и родственные соединения.

Соединения	Название	Формула	Относительная активность
Радикалы	Супероксид-анион-радикал	$\text{O}_2^{\bullet -}$	0
	Пероксил-радикал	HO_2^\bullet	1
	Гидроксил-радикал	HO^\bullet	10^7
	Алкоксил-радикал	RO^\bullet	10^4
	Алкилпероксил-радикал	RO_2^\bullet	1
Нерадикалы	Пероксид водорода	H_2O_2	0
	Синглетный кислород	$^1\text{O}_2$	1
	Гипохлорит-анион	ClO^-	10^3
	Пероксинитритная кислота	ONOOH	10^2

Примечание. Взято из [715], с изменениями.

Несмотря на значительные различия в активности прооксидантов, представленных в таблице, все они могут оказывать существенное влияние на метаболизм клетки, вызывать окислительный стресс и даже гибель

клетки, если механизмы защиты работают недостаточно эффективно. Необходимо учитывать условность представленных в табл. 4 данных, поскольку для оценки истинной активности этих веществ в клетке необходимо учитывать также время их «жизни» и концентрацию в цитоплазме. Кроме того, активность прооксидантов может значительно изменяться в средах различной полярности. Так, активность $O_2^{\cdot-}$ в водном окружении низка, но существенно повышается в неполярных средах, таких как гидрофобная область липидного бислоя.

В живой клетке различные процессы участвуют в формировании гидроксил-радикала, являющегося самым активным окислителем. Кроме процессов окисления железа в присутствии перекиси водорода, он образуется также в аналогичном процессе окисления меди. Кроме того, он образуется при разложении пероксинитритной кислоты [716]. В клетке присутствует также значительное количество перекиси водорода, которая образуется в процессе дыхания митохондрий [717]. При этом, металлы железо и медь находятся в цитоплазме преимущественно в восстановленном состоянии благодаря присутствию восстановителей, таких как NADH, NADPH и др. Процесс продуцирования гидроксил-радикала в клетке происходит в цепи циклических реакций (рис. 41).

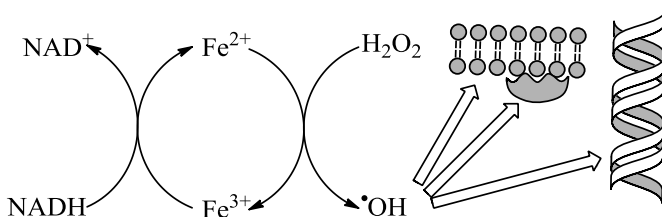


Рис. 41. Циклический процесс окисления и восстановления ионов железа внутриклеточными восстановителями (NADH) и окислителями (H_2O_2) в реакции Фентона приводит к образованию радикалов гидроксила, что может вызывать окислительное повреждение мембранных липидов, белков и нуклеиновых кислот [718].

2.2.3. Индуцированное окисление липидов

Известны три механизма индуцированного окисления липидов: автоокисление радикалами, фотоокисление и ферментативное окисление. В живой клетке радикальные процессы и реакции участвуют в таких важных процессах, как транспорт электронов в дыхательных цепях ферментов, метаболизм липидов, включая синтез эйкозаноидов, к числу которых принадлежат такие важные вещества, как лейкотриены, простагландины, тромбоксаны и катехоламины. Эти вещества регулируют пролиферацию и дифференциацию клеток, эндоцитоз и секрецию веществ, апоптоз и гибель клеток. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) зависит от соотношения активности прооксидантов и антиоксидантов в клетке. Парадоксально, но именно восстановители – легкоокисляющиеся вещества, могут служить наиболее активными

прооксидантами, способными индуцировать появление свободных радикалов. К их числу следует отнести НАДФН₂ и НАДН₂, полиненасыщенные жирные кислоты, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов. Прооксидантами могут быть также витамины, например А и D, если они находятся в избытке.

Существенную роль в процессах окисления мембранных липидов играет супероксид-анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), поскольку его химическая активность существенно возрастает в неполярном окружении фосфолипидного бислоя. Супероксид-анион-радикал способен атаковать эфирную связь, в результате чего происходит отщепление жирной кислоты [719;720]. Еще большей активностью обладает пероксид-радикал (HO_2^{\cdot}), который к тому же не несет заряда и поэтому лучше растворяется в гидрофобной области липидного бислоя, чем супероксид-анион-радикал.

Одним из наиболее ярких примеров разрушительного действия процессов окисления липидов является так называемый «дыхательный взрыв» – резкое повышение потребления кислорода нейтрофилами и макрофагами в процессе иммунного ответа. При этом кислород участвует в продуцировании супероксид-анион-радикала. В результате дальнейших реакций в цитоплазме накапливаются такие активные окислители, как гипохлорит и пероксинитрит, которые являются мощными цитотоксическими агентами и участвуют в иммунной реакции против бактериальных, грибковых и гельминтозных инфекций, а также в развитии аутоиммунных заболеваний [721-723]. Примечательно, что при окислении углеводородных цепей ненасыщенных липидов, жирные кислоты также могут удалиться в результате атаки эфирных связей фосфолипидом А₂ [724-726]. В результате происходит существенное нарушение барьерных свойств мембран, что может приводить к гибели клеток.

Повреждающее действие процессов перекисного окисления на клеточные мембраны связано с потерей в составе мембран полиненасыщенных липидов и накоплением в бислое продуктов окисления, включая свободные жирные кислоты, их окисленные продукты, а также их олигомеры, образующиеся в результате поперечных сшивок. Кроме того, накопление низкомолекулярных токсических продуктов окисления, включая альдегиды и диальдегиды, например, малоновый диальдегид, способны образовывать поперечные сшивки в цепях белков и нуклеиновых кислот [727].

Различают три этапа перекисного окисления липидов (ПОЛ) с участием радикалов: инициация, распространение, завершение. Рассмотрим их подробнее.

2.2.3.1. Стадия инициации ПОЛ

Если в среде нет перекиси водорода, процесс инициации ПОЛ начинается с отсоединения атома водорода от метиленовой группы ($-CH_2-$) в углеводородной цепи. Этот процесс может протекать в полиненасыщенных жирных кислотах под действием радикала гидроксила (OH^{\cdot}),

тогда как супероксид-анион-радикал $O_2^{\cdot-}$ недостаточно активен для этого. Реакция протекает по формуле: $-CH_2- + OH^{\cdot} \rightarrow -\dot{C}H- + H_2O$.

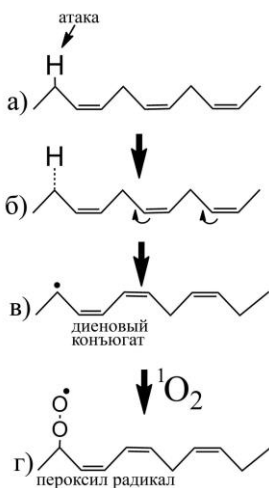


Рис. 42. Процесс ПОЛ в полиненасыщенных углеводородах, например, в жирных кислотах фосфолипидов биологических мембран.

В отсутствие кислорода происходит:

(а) – атака углеводородной цепи свободными радикалами,

(б) – реорганизация молекулы углеводорода,

(в) – образование алкильного радикала и конъюгата двойных связей с образованием диеновых конъюгатов.

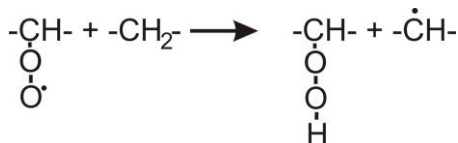
В присутствии синглетного кислорода происходит:

(г) – окисление алкильного радикала до алкилпероксильного радикала.

Процесс ПОЛ может наблюдаться даже в анаэробной среде, если присутствуют достаточно активные радикалы (рис. 42). Присутствие двойной связи в цепи ослабляет связь С–Н углеродного атома, соседнего с двойной связью, облегчая тем самым атаку радикалов и отсоединение водорода. В процессе реакции происходит изменение положения двойных связей, в результате чего соседние двойные связи сближаются и образуют диеновый конъюгат. Конечным продуктом этой стадии окисления является алкильный радикал. В присутствии синглетного кислорода происходит дальнейшее окисление углеводородной цепи, в результате которого образуется пероксильный радикал [728-730].

2.2.3.2. Стадия распространение ПОЛ

Алкилпероксильные радикалы также могут активно взаимодействовать с соседней углеводородной цепью, особенно полиненасыщенных липидов, и захватывать атом водорода.



В результате реакции образуется неактивный алкилгидропероксид и алкильный радикал, способный снова взаимодействовать с кислородом

и образовывать алкилпероксильный радикал. Таким образом, реакция повторяется многократно, а концентрация перекисей растет.

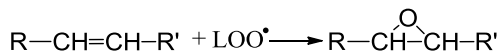
2.2.3.3. Стадия терминации ПОЛ

Терминация (обрыв цепи окислительных реакций) может наступить, если образование алкильного радикала не происходит. Такие реакции могут инициироваться, например, в присутствии α -токоферола, который в мембранах является главным агентом, прерывающим цепи окисления. Так, алкильный радикал $R\bullet$ может взаимодействовать с пероксидным радикалом $ROO\bullet$ и образовывать стабильный мостик между двумя углеводородными цепями $ROOR$, или молекулы пероксида, взаимодействуя с флавоноидами, могут образовывать неактивную форму гидроксильированного производного ROH , как это будет показано далее.

2.2.4. Другие продукты окисления

2.2.4.1. Образование эпоксидов

Другим важным классом соединений, образующихся в процессе ПОЛ, являются эпоксиды. Эпоксиды формируются при атаке двойной связи алкилпероксильным радикалом:



Эпоксиды обнаруживают в биологических тканях, претерпевших окислительный стресс, например в результате повреждения при ожоге или при ишемии. Эпоксиды жирных кислот обладают высокой биологической активностью. Например, эпоксиды линолевой кислоты токсичны и получили название лейкотоксины (рис. 43).

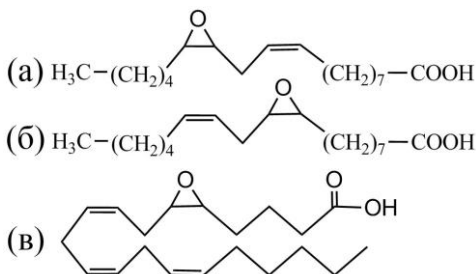


Рис. 43. Биологически-активные эпоксиды, образующиеся в процессе перекисного окисления липидов.

Лейкотоксины:

(а) – 12,13-эпокси-9-октадекановая кислота,

(б) – 9,10-эпокси-12-октадекановая кислота,

(в) – продукт окисления арахидоновой кислоты: 5,6-эпокси-8,11,14-эйкоза-триеновая кислота (ЭЭТ).

Продукт окисления арахидоновой кислоты – эпоксиэйкоза-триеновая кислота (ЭЭТ) обладает противовоспалительным действием и может регулировать активность тирозинкиназы. Она участвует в кальциевой сигнализации и способна регулировать скорость кровяного потока,

агрегацию кровяных пластинок, миграцию клеток, апоптоз, фибринолиз, секрецию стероидных гормонов. ЭЭТ продуцируется многими тканями, включая печень, почки, поджелудочную железу, яичники, клетки эндотелия и мозга [731-735].

2.2.4.2. Окисление холестерина

В зависимости от условий окисления и химической природы окислителя могут появляться различные формы окисленного холестерина (рис. 44). Окислению эфиров холестерина зависит от присутствия различных видов окисленных жирных кислот. Подробное описание процессов окисления стероидов, химического строения, а также биологической активности окисленных продуктов холестерина можно найти в обзоре Шроеффера [736]. Анализ продуктов окисления фитостеролов можно найти в обзоре Ховенкампа [737].

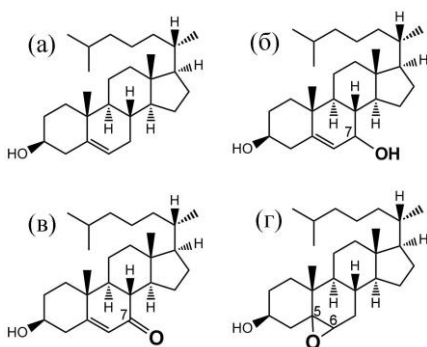


Рис. 44. Примеры продуктов окисления холестерина:

- (а) – холестерин, неокисленный,
- (б) – 7 α -ОН или 7 β -ОН холестерин,
- (в) – 7-кето холестерин,
- (г) 5,6 α - или 5,6 β -эпоксихолестерин.

Многие наиболее важные оксистеролы продуцируются в клетке с участием белков комплекса цитохрома P450. Для человека наиболее важными являются 27-, 24-, 7 α - и 4 β -ОН-гидрохолестерины. Аналогичные продукты могут также образовываться при термической обработке пищи в процессе приготовления, в результате так называемого автоокисления холестерина. Наиболее важными продуктами автоокисления являются 7-кето- и 7 β -ОН-холестерины. Продукты окисления холестерина могут обладать цитотоксическим действием, влиять на экспрессию генов, а также на процессы клеточной сигнализации [738].

2.2.4.3. Конечные продукты окисления липидов

В процессе ПОЛ происходит фрагментация полиненасыщенных углеводородных цепей, в результате чего могут образовываться малые химически активные молекулы, которые называют конечными продуктами окисления (advanced lipoxidation end products) (рис. 45). К ним можно отнести альдегиды – акролеин, кротоновый альдегид, гексанал, малоновый

диальдегид и глиоксаль, а также 4-гидрокси-2-ноненал (hydroxynonenal HNE) и др. вещества [739].

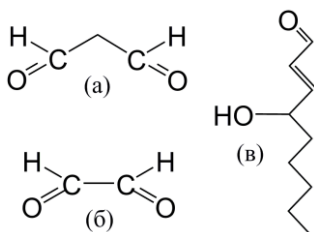


Рис. 45. Конечные продукты окисления полиненасыщенных липидов: малоновый диальдегид (а); глиоксаль (б); 4-гидроксиноненал или 4-гидрокси-2-ноненал (в).

Наиболее известным и давно исследуемым является малоновый диальдегид (МДА), образующийся во многих процессах перекисного окисления природных липидов (рис. 46). Измерение содержания МДА часто используется для оценки интенсивности окислительных процессов в тканях. Однако точный механизм формирования МДА не установлен. Возможно, что предшественниками МДА являются моноциклические пероксиды, образующиеся при окислении жирных кислот (рис. 46) Источником МДА могут служить также предшественники простагландинов. Так, тромбоксан синтаза может образовывать МДА наряду с тромбоксаном A_2 при действии на эндопероксид простагландина в процессе активации кровяных пластинок человека [740]. МДА является очень важным продуктом ПОЛ, поскольку он весьма реакционноспособен и может взаимодействовать с белками и полинуклеотидами, образуя поперечные сшивки между цепями. Альдегиды способны взаимодействовать с различными молекулами, включая белки, аминокислоты, и аминофосфолипиды, в результате чего наблюдаются значительные изменения из свойств, приводящие к гибели клеток и повреждению тканей. Продукты химического взаимодействия этих агентов с молекулярными компонентами клетки называются аддуктами (рис. 47).

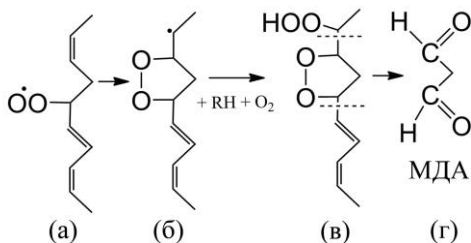


Рис. 46. Предполагаемый процесс формирования МДА [741]. Алкилпероксильный радикал (а) взаимодействует с соседней двойной связью, находящейся на той же самой цепи, в результате чего образуется моноциклический пероксид, происходит реорганизация двойных связей, и следующий по положению атом углерода приобретает неспаренный электрон (б). В процессе дальнейшего окисления образовавшегося алкилпероксильного радикала формируется алкилгидропероксид, происходит расщепление углеводородной цепи (в) и образование МДА (г).

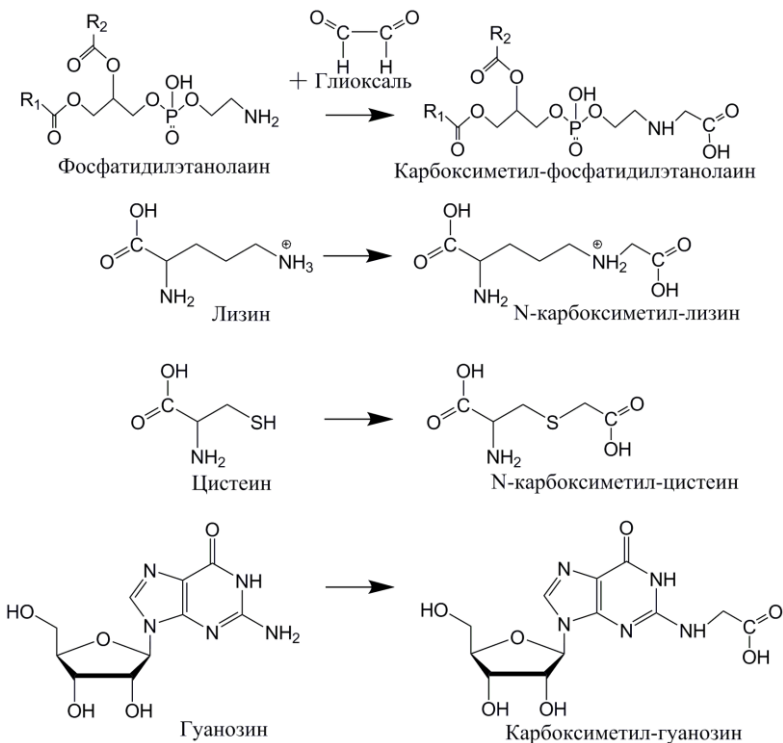


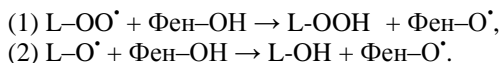
Рис. 47. Повреждения аминофосфолипидов, белков и ДНК альдегидными продуктами перекисного окисления липидов. В качестве примера показаны молекулярные аддукты (конечные продукты перекисного окисления), образующиеся при взаимодействии с диальдегидом глиоксалем. Образующиеся концевые карбоксильные группы способны вступать в дальнейшие взаимодействия, образуя поперечные сшивки между молекулами [739].

2.2.5. Флавоноиды как антиоксиданты

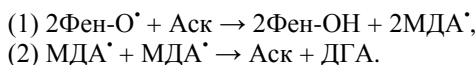
Антиоксидантные свойства флавоноидов широко известны. Многие гипотезы о влиянии флавоноидов на здоровье человека, включая положительное действие на сердечно-сосудистую систему, антиканцерогенное действие и т.д., также основаны на их антиоксидантных свойствах [742]. Флавоноиды, наряду с другими антиоксидантами, поступающими в организм с пищей, например витамины Е и С, являются важными компонентами антиоксидантной системы клетки [669;743]. В соответствии с общепринятой точкой зрения, антиоксидантные свойства флавоноидов основаны на их способности служить ловушками для свободных радикалов, а также хелатировать ионы металлов, участвующих в перекисном окислении [744;745].

Полифенольные соединения (Фен) способны взаимодействовать с гидроксильным ($L-O^{\cdot}$)- и пероксильным ($L-OO^{\cdot}$)-радикалами липидов (алькоксилами) благодаря их способности отдавать электрон (или атом

водорода). В результате образуются радикалы фенолов – феноксила, которые не участвуют в распространении окислительного процесса. Это связано с уникальной структурой их молекулы, в которой происходит стабилизация электронного облака [746;747]:



Кроме того, возможно восстановление окисленных полифенолов, которое может происходить разными путями. Например, с участием аскорбиновой кислоты (Аск). В результате, образуется радикал монодигидроаскорбата (МДА[•]), который превращается в аскорбиновую кислоту и дегидроаскорбиновую кислоту (ДГА) [748;749]:



В молекулах флавоноидов имеется три области, в наибольшей степени ответственные за радикал-связывающие свойства (рис. 48): (1) – группа из двух соседних гидроксильных групп на В-кольце, названная катехольной группой; (2) – 2,3-двойная связь, конъюгированная с 4-оксо группой, которая предположительно способна инициировать делокализацию электронов В-кольца; (3) – гидроксильные группы в положениях 3 и 5, которые осуществляют захват радикалов.



Рис. 48. Молекула кверцетина. Указаны группы, в наибольшей степени ответственные за связывание свободных радикалов [669].

Предполагается, что гидроксильные группы катехольной группы кольца В, или гидроксильная группа в положении С–3 являются первичной мишенью для различных оксидантов. При окислении этих групп сначала образуются короткоживущие семихиноновые анион-радикалы, а затем ортохиноны [750;751]. Предполагается, что указанные гидроксильные группы могут вовлекаться в единый процесс внутримолекулярных превращений (рис. 49).

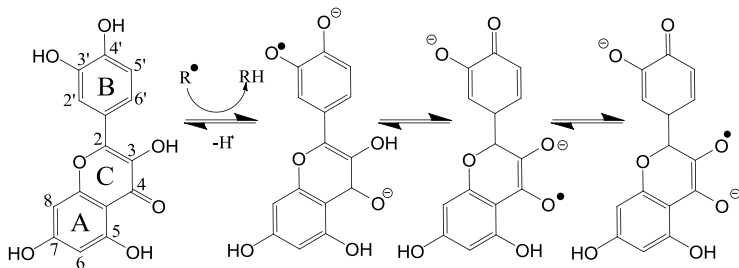


Рис. 49. Возможная последовательность молекулярных превращений кверцетина, инициируемых атакой радикалов на катехольную группу кольца В.

В соответствии с представленной таблицей (табл. 5), довольно большой активностью обладают кверцетин и мирицетин, поскольку они содержат практически все элементы, ответственные за способность связывать радикалы. В целом флаван-3-олы еще более активны, особенно эпигаллокатехин-галлат (EGCG). Необходимо отметить, что флаван-3-олы, т.е. флавоноиды, имеющие гидроксильную группу в положении 3, что важно для поддержания антирадикальной активности, приобретают дополнительную активность, если они имеют также катехольную группу. Напротив, флавоноиды, имеющие катехольную группу и двойную связь в положении 2,3, но не имеющие гидроксильной группы в положении 3, проявляют пониженную активность. Это свидетельствует о необходимости сочетания всех факторов для проявления высокой активности.

Таблица 5. Соотношение структуры и активности флавоноидов в присутствии радикала дифенилкрилгидразина [669].

Флавоноиды	3	5	7	3'	4'	5'	Флав:радикал, моль/моль
Флавоны							
Апигенин	-	ОН	ОН	-	ОН	-	0
Лютеолин	-	ОН	ОН	ОН	ОН	-	3,9±0,4
Флавонолы							
Фисетин	ОН	-	ОН	ОН	ОН	-	6,1±0,8
Кемпферол	ОН	ОН	ОН	-	ОН	-	1,9±0,1
Кверцетин	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	-	6,6±0,5
Мирицетин	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	7,1
Флаван-3-олы							
(-)-ЕС	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	-	4,9±0,4
(-)-EGC	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	6,8±0,6
(-)-ECG	О-галлат	ОН	ОН	ОН	ОН	-	6,4±0,7
(-)-EGCG	О-галлат	ОН	ОН	ОН	ОН	ОН	9,3±1,4

Примечание. ЕС – эпикатехин, EGC – эпигаллокатехин, ECG – эпикатехин-галлат, EGCG – эпигаллокатехин-галлат.

Немаловажным фактором для проявления антиоксидантной активности в отношении углеводородных цепей липидного бислоя является гидрофобность антиоксидантов. Так, было показано, что EGCG высоко гидрофобен и растворяется в бислое. Этот агент более гидрофобен, чем витамин E, что объясняет его большую активность в защите липидного бислоя. Представленная выше упрощенная картина антиоксидантных свойств флавоноидов не может быть полной без более широкого анализа способности этих веществ захватывать свободные радикалы. Для сравнения способности флавоноидов служить ловушками для свободных радикалов можно использовать скорости реакций между флавоноидами и различными радикалами с использованием импульсного радиолиза [743]. Было обнаружено, что радикал-связывающие свойства флавоноидов сильно варьируют в отношении различных агентов. Так, катехин-галлаты проявляют высокую активность только в отношении супероксид-радикала кислорода ($O_2^{\cdot-}$), но не к остальным, подчас намного более активным радикалам. Напротив, малоактивные в отношении супероксид-радикала лютеолин и кемпферол проявляют наибольшую активность в отношении радикалов OH^{\cdot} , N_3^{\cdot} , $t-BuO^{\cdot}$. Еще более скромными выглядят способности кверцетина в защите процессов автоокисления во фракции мембран, полученных из мозга крысы, в сравнении с флавоноидами нарингенином и гесперетином [752].

Теоретические исследования показывают, что антиоксидантная активность катехинов связана со способностью гидроксильных групп образовывать водородные связи с двумя кислородами пероксидного радикала липидов, в результате чего происходит захват пероксидного радикала и образование компактного реакционного комплекса [753].

В настоящее время не существует общей теории, позволяющей связать структуру флавоноидов с их антиоксидантной активностью, однако можно предположить, что существует специализация флавоноидов в защите организма от различных повреждающих агентов. Неверно утверждать, что какие-то флавоноиды более эффективны, чем другие, не учитывая конкретных условий эксперимента и особенностей окислителя. Большое разнообразие флавоноидов в природе позволяет этим веществам осуществлять всестороннюю защиту организмов от множества различных угроз внешней среды.

2.2.6. Продукты окисления в клеточной сигнализации

В клетке существуют нормальные физиологические процессы продуцирования супероксид-радикала кислорода $O_2^{\cdot-}$ с участием NADPH-оксидазы, присутствующих во всех типах клеток [754-756]. Кроме того, $O_2^{\cdot-}$ генерируется митохондриями, которые имеют ряд различных сайтов продуцирования супероксида [757;758]. Это убихинон-связывающие сайты комплекса I (сайт IQ) и комплекса III (сайт IIIQo), глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа, комплекс флавина I (сайт IF), электрон-переносящий

флавопротеин Q-оксидоредуктаза (ETFQOR) β -окисления жирных кислот, цитохром *c* оксидоредуктаза, комплекс цитохрома *bc1*, и наконец, пируват- и 2-оксиглутарат-дегидрогеназы. Возможность повреждения матрикса или ДНК митохондрий зависит от локализации этих сайтов. Все сайты имеют локализацию в матриксе, но сайты IIIQo и глицерол-3-фосфатдегидрогеназа находятся также в межмембранном пространстве, что способствует выходу супероксида в цитоплазму. Относительный вклад этих сайтов в продуцирование супероксида в значительной мере зависит от типа клеток и может изменяться в различных физиологических состояниях [757]. Митохондриальная супероксиддисмутаза способна нейтрализовать образующийся супероксид-радикал – главный компонент митохондриальных реактивных форм кислорода (ROS), которые регулируют процессы клеточного выживания или смерти, регулируют ретроградный путь клеточной сигнализации из цитоплазмы к ядру и участвуют в развитии многих физиологических процессов (рис. 50).

Этот механизм распространения сигналов между митохондриями, другими органеллами и клеточным окружением является мишенью многих лекарственных веществ [759]. Попадая в клеточное окружение, супероксид может проникать в цитоплазму соседних клеток через анионный канал и участвовать в процессах сигнализации [760]. Однако при проникновении в цитоплазму он может быстро удаляться супероксиддисмутазой, которая присутствует в высокой концентрации и обладает поразительно высокой активностью. При этом образуется перекись водорода и вода. Поэтому вопрос о действительном участии супероксид-радикала в межклеточной коммуникации остается открытым [761].

В отличие от супероксид-радикала, участие перекиси в качестве вторичного мессенджера хорошо известно. При этом супероксид-радикал является ее непосредственным и основным предшественником благодаря активности супероксиддисмутазы в митохондриях. Дополнительным источником перекиси водорода могут служить две NADPH-оксидазы семейства Nox/Duox, катализирующие двухэлектронное окисление кислорода в митохондриях фагоцитов, обеспечивая бактерицидное действие этих клеток. Перекись водорода может также использоваться для сигнализации клеточного роста в процессах ангиогенеза, в развитии иммунных процессов, в клеточном ответе на гипоксию и окислительную модификацию белков внеклеточного матрикса [762]. Благодаря этому NADPH-оксидазы семейства Nox/Duox служат мишенью для терапевтического воздействия при лечении рака, воспалительных процессов, нейродегенеративных заболеваний, регуляторов роста кардиомиоцитов, клеток легочного эпителия и др. [763–767].

Еще одним важным регулятором, влияющим на сигнальные пути посттрансляционной модификации, является продукт окисления полиненасыщенных жирных кислот 4-гидроксиноненал (4-hydroxynonenal, 4-HNE). Этот агент обнаруживают во всех типах ткани животных при активации процессов окислительного стресса. Предполагается, что

4-HNE может играть ключевую роль в передаче сигналов клеточного деления и клеточной адгезии.

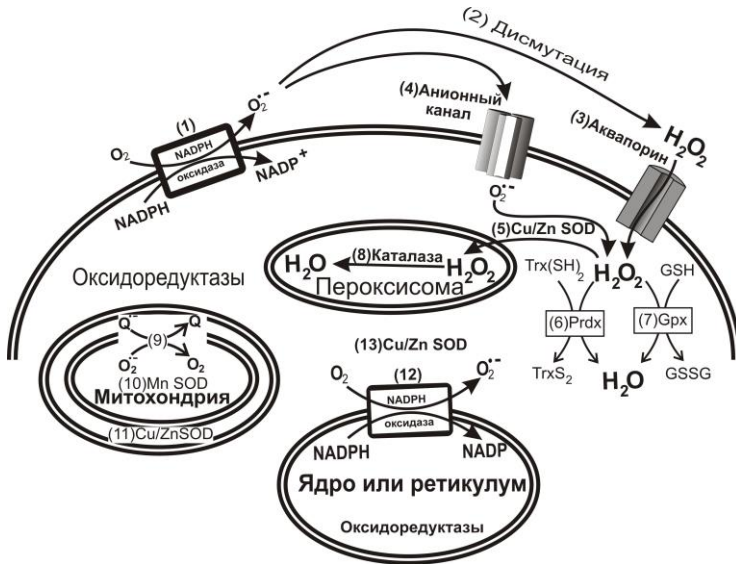


Рис. 50. Локализация в клетке центров продукции и распространения супероксид-радикала и перекиси водорода. Супероксид продуцируется снаружи клетки с помощью NADPH-оксидазы, располагающейся на поверхности мембраны (1), далее дисмутирует с участием внеклеточных супероксиддисмутаз и образует H_2O_2 (2), который может проникать в цитоплазму через аквапорин (3). Супероксид может проникать в клетку через анионный канал (4), где дисмутирует в H_2O_2 и O_2 с участием Cu- и Zn-зависимых супероксиддисмутаз Cu/ZnSOD (5). В цитоплазме пероксидаксины Prdx (6) и глутатионпероксидазы Gpx (7) быстро удаляют H_2O_2 . Реакции сопряжены с процессом окисления глутатиона (GSH) и тиоредоксина Trx(SH)₂, в результате чего образуются дисульфиды глутатиона GSSG и тиоредоксина TrxS₂. Каталаза, присутствующая в пероксисомах, также удаляет избыток H_2O_2 (8). Супероксид продуцируется митохондриями путем окисления убисемининона (9) благодаря реакции, инициируемой с участием Mn-зависимой супероксиддисмутазы MnSOD (10), в результате чего образуется H_2O_2 . Если на внешней поверхности внутренней мембраны митохондрии генерируется O_2^- , то он будет дисмутировать при участии Cu/Zn SOD (11), что приводит к образованию H_2O_2 и O_2 . NADPH-оксидаза, присутствующая на внешней мембране ядра или на мембранах эндоплазматического ретикулума, продуцирует O_2^- (12). Подробнее об этом можно прочитать в обзоре [761].

Присутствие в тканях 4-HNE может служить причиной воспалительных, нейродегенеративных, респираторных и раковых заболеваний [768-770]. В клетке уровень 4-HNE регулируется активностью глутатион-S-трансфераз (GST), которые конъюгируют глутатион-содержащие пептиды с 4-HNE, в результате чего образуются водорастворимые молекулы GS-HN, которые не способны инициировать развитие окислительного стресса.

Недавно было обнаружено, что некоторые флавоноиды также оказывают защитное действие на клетки при повышенных концентрациях 4-HNE. Так, кемпферол способен защищать клетки PC-12 от апоптоза, вызванного действием 4-HNE [138]. Кемпферол взаимодействует непосредственно с цитоплазматической субъединицей NADPH-оксидазы (субъединица p-47phox), благодаря чему наблюдается ингибирование повышенной активности NADPH-оксидазы, вызванной действием 4-HNE. Благодаря этому происходит терминация сигнального пути от NADPH-оксидазы к протеинкиназе c-Jun-N и далее к белкам апоптоза Bcl-2 и каспазе-3 (сигнальный путь NOX-JNK). Предполагается, что кемпферол может служить эффективным профилактическим средством против нейродегенерации, связанной с действием NADPH-оксидазы.

Ранее, этими же исследователями было показано, что аналогичным действием могут обладать флавоноиды красного вина [771] и процианидины какао [772]. Примечательно, что наибольшей активностью обладал не самый известный агент красного вина ресвератрол, а флавоноиды кверцетин и мирицетин, также присутствующие в вине [771]. Авторы объяснили способность этих флавоноидов препятствовать апоптозу клеток тем, что наблюдалась защита поли-(АДФ-рибозо)-полимеразы от ингибирующего действия 4-HNE. Что касается процианидинов какао, то их мишенью служили белки апоптоза Bcl-2 и Bcl-X, активность которых снижалась. При этом повышалась активность каспазы-3, наблюдалась активация c-Jun N-концевой протеинкиназы (JNK), а также митоген-активируемой протеинкиназы 4 (МКК4).

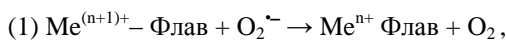
Многочисленные исследования показывают, что изофлавоны сои снижают риск развития рака молочной железы также благодаря защите от действия 4-HNE. В частности, было обнаружено, что генистеин способен влиять на экспрессию глутатион-S-трансферазы в клетках эпителия молочной железы человека, нарушенную токсическим действием продуктов перекисного окисления и, в частности, 4-HNE. При этом снижается возможность повреждения клеточной ДНК, наблюдающаяся в присутствии 4-HNE, что предотвращает возможность неопластического роста этих тканей и развития опухоли [773].

2.3. Флавоноиды как хелаторы металлов

Флавоноиды хорошо связывают ионы металлов и образуют с ними комплексы. Поскольку многие металлы, прежде всего металлы переменной валентности, например ионы железа и меди, являются инициаторами перекисного окисления и способствуют образованию свободных радикалов, связывание ионов этих металлов является важным вкладом флавоноидов в защиту организма от окислительного стресса [718;774;775]. Таким образом, антиоксидантное действие флавоноидов определяется не только их способностью удалять свободные радикалы из среды путем непосредственного взаимодействия с ними, но также способностью связывать (хела-

тировать) и удалять из среды ионы металлов, инициирующих появление свободных радикалов.

По мнению многих исследователей, хелатирование металлов является наиболее эффективным путем подавления процессов перекисного окисления флавоноидами [776-778]. Более того, при образовании комплексов с металлами переменной валентности, например Fe(II), Fe(III), Cu(I), Cu(II) и др., способность флавоноидов нейтрализовать свободные радикалы возрастает. Этот эффект достигается благодаря тому, что комплексы флавоноидов с металлами обладают супероксиддисмутазной активностью [743;774;775]. Указанные реакции комплекса флавоноида с металлом и супероксид-анион-радикалом можно записать следующим образом:



где Me – металлы переменной валентности: Fe (n = 2); Cu (n = 1) и др.

Эти процессы были обнаружены не только *in vitro*, но также в экспериментах на животных. Так, комплексы Cu-рутин эффективно защищали от окисления легочную ткань животных, вдыхавших асбестовую пыль [779]. Исследовались также антиоксидантные свойства флавоноидов с другими металлами, например комплексов морина с Pd(II) и Pt(II). Было показано, что при образовании комплексов способность морина связывать супероксид-радикал и препятствовать окислению липидов возрастает. При этом, комплекс с Pt(II) обладал большей активностью, чем комплекс с Pd(II) [780]. Комплексы морина с ионами La(III), Gd(III), Lu(III) проявляют антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, сравнимую с действием пенициллина [781]. Комплексы кверцетина с трехвалентными редкоземельными металлами (La, Nb, Eu, Gd, Tb, Dy, Tm, Y) обладают токсичностью в отношении клеток опухолей. Показана также их способность связываться с молекулой ДНК, что вероятно вносит определенный вклад в антиопухолевую активность этих комплексов [782-784]. Высокая антиоксидантная активность и способность связываться с ДНК была обнаружена также у комплексов нарингенин-2-гидроксibenзоил гидрозона с трехвалентными редкоземельными металлами Y и Eu [785] или комплексов гесперетин-4-бензоил гидразона с трехвалентными лантаноидами, особенно с Nd [786]. Высокую активность на животных, на клетках из различных органов или на субклеточных фракциях обнаруживали металлокомплексы рутина, кверцетина, катехина и других флавоноидов [718;776-778;787], что свидетельствует не только о большой общебиологической значимости этих комплексов, но также открывает перспективы их использования в медицине [788].

2.3.1. Взаимодействие флавоноидов с металлами

Потенциально молекулы флавоноидов могут иметь несколько сайтов связывания металлов, положение которых определяется наличием пар расположенных рядом гидроксильных или карбонильных групп. Так, в связывании могут принимать участие пара 3'- и 4'-гидроксильных групп кольца В. Указанную пару гидроксильных групп часто называют катехольной группой, хотя эта группа присутствует не только в катехинах, но и в некоторых других флавоноидах, например, в кверцетине, таксифолине и др. Кроме того, в связывании металлов могут принимать участие 3-гидроксильная и 4-карбонильная группы кольца С или 5-гидроксильная и 4-карбонильная группы, принадлежащие кольцам А и С соответственно.

Катехольная группа рассматривается некоторыми исследователями как наиболее вероятный центр связывания металлов. Связывание металлов в этом положении может облегчаться в щелочных средах (рН 10) вследствие депротонирования гидроксильных групп. Этот сайт связывания был исследован на примере комплекса кверцетина с ионами Cu(II) [789]. При создании комплекса соотношение кверцетин : медь (II) составляло 2:1 (рис. 51).

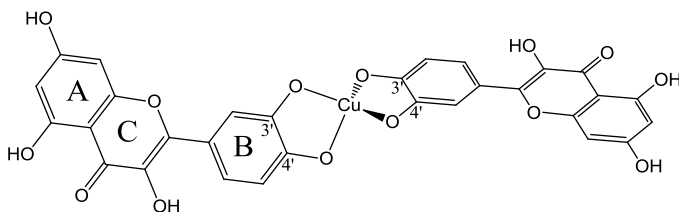


Рис. 51. Комплекс кверцетина с двухвалентной медью. Соотношение кверцетин : медь = 2 : 1. Атом меди взаимодействует с гидроксильными катехольными группами, благодаря чему связывает две молекулы кверцетина [789]. В предложенной схеме молекулы кверцетина располагаются в ортогональных плоскостях.

Не все флавоноиды имеют катехольную группу. Более того, количество гидроксильных групп в молекулах некоторых флавоноидов весьма ограничено, что облегчает анализ структуры комплексов. Например, в комплексе гликозида нарингенина с медью имеется лишь одно место связывания катиона металла в положении 5-гидроксильная и 4-карбонильная группы (рис. 52). Было обнаружено, что образование комплекса с медью повышает антиоксидантные свойства нарингенина. Кроме того, повышается токсичность этого вещества в отношении клеток злокачественных опухолей, усиливается противовоспалительное действие [790].

Однако в некоторых случаях положение атома металла, а также стехиометрию комплексов трудно определить и этот вопрос до сих пор является предметом дискуссий. При взаимодействии кверцетина с ионами железа различной валентности предполагается возможность образования комплексов с различной стехиометрией связывания. Расчеты показывают [791], что из трех возможных сайтов связывания (рис. 53, а–в) наи-

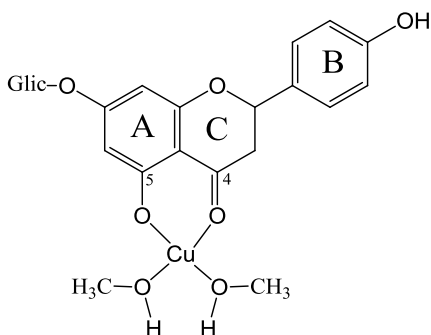


Рис. 52. Комплекс нарингенина с двухвалентной медью. Соотношение нарингенин : Cu(II) = 1:1. Нарингенин растворен в этиловом спирте, поэтому в состав комплекса входят две молекулы этанола. Структура металлокомплекса определена с помощью спектроскопии в инфракрасной, ультрафиолетовой и видимой областях, а также на основании данных ЯМР [790].

большая энергия связывания ионов железа в молекуле кверцетина наблюдается в комплексе с 3-й гидроксильной и 4-й карбонильной группами (рис. 53 а). За ними следуют 4-я карбонильная и 5-я гидроксильная группы (рис. 53 б), а также 3'-я и 4'-я гидроксильные группы (рис.53 в).

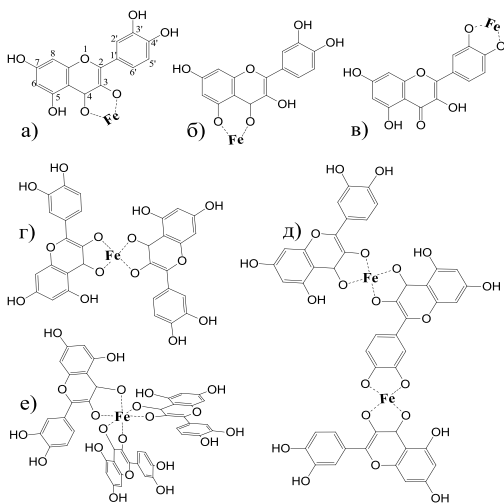


Рис. 53. Предполагаемая структура комплексов кверцетина с атомами железа с различной стехиометрией связывания:

(а–в) – стехиометрия кверцетин/железо 1:1;
 (г) – 2:1;
 (д) – 3:2;
 (е) – 3:1.
 Взято из работ [791;793].

Стехиометрия связывания зависит от валентности железа и может составлять величины 1:1, 1:2, 2:3 и 1:3 для Fe(II) и Fe(III) (рис. 53). Таким образом, теоретически возможно образование комплексов железа с одной, двумя и тремя молекулами кверцетина. Как упоминалось в предыдущих главах, благодаря реакции Фентона, переход между формами железа Fe(II) и Fe(III) значительно облегчается в присутствии перекиси водорода [713;714], которая образуется в клетке в процессе различных окислительно-восстановительных реакций, протекающих в митохондриях и частично в эндоплазматическом ретикулуме [714]. Поэтому в клетке потенциально

могут присутствовать ионы железа с различной степенью окисленности. В то же время, необходимо учитывать, что благодаря наличию восстановительных агентов, таких как НАДН-редуктаза, аскорбиновая и лимонная кислоты, а также тиоредоксин, катионы железа *in vivo* присутствуют большей частью в восстановленной форме (Fe^{2+}), тогда как окисленная форма железа (Fe^{3+}) практически не встречается [792].

2.3.2. Липофильность металлокомплексов

Образование комплексов флавоноидов с катионами железа может оказывать существенное влияние на их липофильность и взаимодействие с фосфолипидным бислоем. Так, расчеты коэффициента распределения молекул в системе октанол/вода ($C \log P$) показывают, что комплекс кверцетин–железо (1:1) менее гидрофобен, чем молекула свободного кверцетина, однако липофильность существенно возрастает в комплексах кверцетин–железо 2:1, 3:2, 3:1 (табл. 6).

Таблица 6. Расчетные величины коэффициента распределения кверцетина и его комплексов с железом в системе октанол/вода ($C \log P$).

Вещество	$C \log P$
Кверцетин	1,30757
Кверцетин/железо (1:1)	0,86626
Кверцетин/железо (2:1)	3,47752
Кверцетин/железо (3:2)	5,5498
Кверцетин/железо (3:1)	6,08878

Примечание. Данные получены с использованием программы Chem3DUltra 9.0 (программный пакет Chemical Office, Cambridge Soft). Величина $C \log P > 1$ свидетельствует о повышенной липофильности вещества.

Расчеты показывают, что образование комплекса кверцетина с железом не препятствует взаимодействию этого флавоноида с фосфолипидным бислоем. В соответствии с расчетами, данное взаимодействие может усиливаться в металлокомплексах с соотношением кверцетин–железо 2:1, 3:2 или 3:1, тогда как липофильность металлокомплекса 1:1 ниже липофильности свободного кверцетина.

Экспериментальные измерения также показывают рост липофильности флавоноидов в присутствии железа, что выражается в росте величины коэффициента распределения этих веществ в системе октанол / вода (рис. 54). Однако получаемые величины $\log P$ существенно меньше расчетных величин $C \log P$, полученных для комплексов кверцетин/железо $> 1:1$.

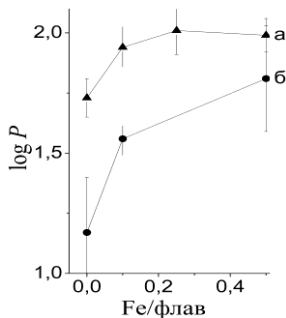


Рис. 54. Зависимость коэффициента распределения ($\log P$) в системе октанол / вода от соотношения железо(II)/флавоноид для кверцетина (а) и таксифолина (б).

2.3.3. Стехиометрия металлокомплексов

Экспериментальные исследования взаимодействия различных комплексов флавоноидов с металлами показывают, что их стехиометрия сильно зависит от концентрации протонов. При слабокислых или нейтральных рН координационное число может быть выше, чем в щелочных средах. Для образования комплексов оптимальным является рН 6 (табл. 7).

Таблица 7. Стехиометрия комплексов флавоноидов с металлами.

Флавоноид	Ион металла	Флав/металл	рН
Рутин	Cu(II)	1:2	6,1
	Zn(II)	1:1	6,2
	Pb(II)	1:2	4,5
	Ni(II)	1:2	6,2
	Co(II)	1:1	5,0
	CoO ₄ ²⁻	1:1	6,3
	WO ₄ ²⁻	1:2	7,0
	Eu(III)	1:2	5,0
	UO ₂ (II)	1:1	6,8
	Pd(II)	1:2	8,2
TiO(C ₂ O ₄) ₂ ²⁻	1:2	6,4	
Кверцетин	Ni(II)	1:1	5,0
	Co(II)	1:1	5,0
	Pd(II)	1:1	6,2
	TiO(C ₂ O ₄) ₂ ²⁻	1:2	6,4
Морин	Cu(II)	1:2	5,8
	Zn(II)	1:2	5,5
	WO ₄ ²⁻	1:2	5,2
	Pd(II)	1:1	5,5
	TiO(C ₂ O ₄) ₂ ²⁻	1:2	4,3
	Va(II)	1:1	4,2
Гесперетин	Cu(II)	1:2	5,7
	UO ₂ (II)	1:2	3,7
	Al(III)	1:1	3,7
	Zr(IV)	1:1	3,6

Примечание. Частично заимствовано из [774].

При высоких концентрациях протонов (рН 3) гидроксильные группы не диссоциируют, что препятствует формированию комплексов с металлами [774]. Образование комплексов кверцетина с железом можно анализировать по спектрам поглощения кверцетина в видимой и ультрафиолетовой областях. Известно, что кверцетин имеет два максимума поглощения: при 373 нм (полоса 1) и при 255 нм (полоса 2). Полоса 1 относится к электронным переходам В-кольца, тогда как полоса 2 связана с переходами А-кольца кверцетина [794]. При титровании кверцетина возрастающими концентрациями железа максимум при 373 нм снижается, но при этом появляется и растет максимум при 425 нм, что связано с появлением металлокомплекса (рис. 55).

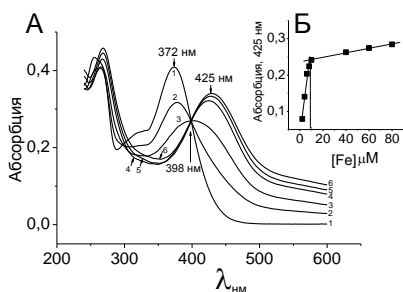


Рис. 55. Определение стехиометрии кверцетин:Fe(II) методом титрования. А – набор спектров кверцетина в концентрации 20 мкМ (1) и комплексов кверцетина с железом в концентрациях 2 мкМ, 4 мкМ, 6 мкМ, 8 мкМ, 10 мкМ (номера 2–6 соответственно). Б – зависимость величины абсорбции при 425 нм от концентрации железа. Излом кривой приходится на 10 мкМ железа, что соответствует стехиометрии кверцетин/железо 2:1.

Полученный набор кривых имеет одну изобестическую точку при 398 нм, что свидетельствует о наличии единого равновесного и обратимого процесса формирования обоих хромофоров [795]. Зависимость величины абсорбции при 425 нм от концентрации железа может быть аппроксимирована к прямой, имеющей излом при концентрации железа 10 мкМ. Учитывая, что в эксперименте концентрация кверцетина была 20 мкМ, мы получаем стехиометрию кверцетин : Fe = 2:1. Спектры комплексов кверцетина с железом (II), полученные при смешивании компонентов в различных молярных отношениях, не имеют изобестической точки, что характерно для указанного способа смешивания компонентов (рис. 56). Полученная зависимость величины поглощения от молярных отношений компонентов имеет максимум при отношении 3:2.

Коэффициент распределения полифенолов в системе вода–октанол ($\log P$), определяющий их липофильность и способность погружаться в гидрофобную область фосфолипидного бислоя биологических мембран, коррелирует с их антиоксидантной активностью и способностью прерывать процессы окисления липидов как в полярной, так и в гидрофобной областях мембраны, в зависимости от степени погружения этих молекул в бислой [796].

Способность флавоноидов погружаться в гидрофобную область мембраны снижается для молекул с большим числом гидроксильных групп [797]. На способность флавоноидов погружаться в бислои может влиять концентрация солей и присутствие отрицательно заряженных липидов в мембране [798]. На примере катехинов было показано, что даже различные стереоизомеры этих молекул способны по-разному влиять на физические свойства бислоя [799].

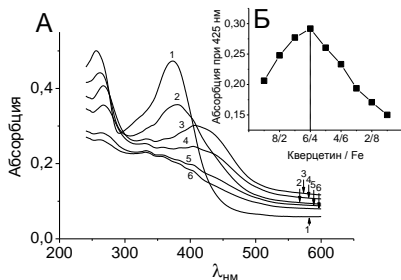


Рис. 56. Определение стехиометрии кверцетин / Fe(II) методом молярных соотношений. А – спектры поглощения кверцетина (1) и комплексов кверцетина с железом, полученных путем смешивания кверцетина и железа в молярных соотношениях 8:2, 6:4, 4:6, 2:8, 1:9 (номера 2–6 соответственно). Б – зависимость абсорбции при 425 нм от соотношения кверцетин/железо. Максимум кривой приходится на соотношение кверцетин/железо 6:4.

2.4. Действие флавоноидов на биологические мембраны

Цитоплазма любой клетки отделяется от окружающей среды клеточной мембраной, которую называют плазматической. Кроме того, у эукариотических клеток мембраны отделяют различные внутриклеточные компартменты, благодаря чему внутри клетки различают такие органеллы, как ядро, митохондрии, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, вакуоли, хлоропласты, лизосомы.

Функции мембран разнообразны, но главная функция – барьерная. Мембраны разделяют две водные среды, например, клеточное окружение и цитоплазму, цитоплазму и карิโอплазму (содержимое ядра), цитоплазму и внутренний просвет вакуоли и т.д. Для поддержания жизнедеятельности клетки важно то, что мембраны являются барьерами, обладающими избирательной (селективной) проницаемостью для различных веществ. Практически все жизненно важные вещества могут проникать через мембраны, но пути и механизмы их проникновения, а также направление их движения различны, и эти различия являются основой клеточного метаболизма. Барьерные свойства мембран позволяют клетке защищаться от проникновения патогенных агентов и направленно транспортировать компоненты метаболических процессов [800-803].

Являясь полупроницаемым барьером для веществ, мембраны также обладают способностью к рецепции и избирательному проведению сигналов с поверхности клетки в цитоплазму, что определяет сигнальную функцию мембран [804;805]. Однако многие процессы жизнедеятельности

непосредственно связаны с самой мембраной и протекают на ее поверхности или в глубине гидрофобной области. Мембрана высоко структурирована, и различные ее участки отличаются не только функционально, но также и по химическому составу. Две противоположные поверхности мембраны тоже существенно различаются, как функционально, так и по химическому составу, что придает векторную направленность процессам переноса веществ через мембраны [806;807].

Имея высокую структурированность, мембраны также являются динамичными жидкокристаллическими образованиями. В основе их организации лежит бислойная структура, образованная фосфолипидами. Известно, что фосфолипиды, как природного происхождения, так и их синтетические аналоги, способны спонтанно образовывать бислойные структуры при гидратации. Наиболее известным фосфолипидом, спонтанно образующим бислойные структуры, обычно в форме липосом, является фосфатидилхолин. Общая фракция фосфолипидов, полученных из некоторых природных источников, например липиды из яичного желтка (яичный лецитин), липиды сои (соевый лецитин), липиды клеток мозга различных животных, тоже могут образовывать липосомы.

Кроме фосфолипидов, структурное разнообразие и функциональная специализация клеточных мембран в значительной степени определяется присутствием в них белков, а также других молекул, прежде всего холестерина. Представление о том, что мембранные белки, прикрепленные к поверхности или интегрированные в бислой фосфолипидов, могут диффундировать в плоскости бислоя как в жидкости, а в некоторых случаях могут собираться вместе в виде «островов» в жидком «озере» липидов, нашло отражение в так называемой «жидкостно-мозаичной» модели мембраны, предложенной Сингером и Николсоном в 1972 г. [808]. Эта модель не потеряла актуальности и в наше время, несмотря на внесенные изменения и дополнения.

В основе структуры биологических мембран лежит бислой, образованный липидами. Именно липиды являются основным строительным элементом, определяющим многие физические свойства мембран и создающим специфические условия для функционирования мембранных белков. Термин «липиды» происходит от греческого «липос» – жир. Они представляют собой большую группу природных органических веществ, которые выделяют из тканей различных организмов с помощью органических растворителей (хлороформ, спирты, ацетон). В соответствии с современной классификацией, липиды разделяют на восемь больших классов: глицеролипиды, глицерофосфолипиды, жирные кислоты, сфинголипиды, стероидные липиды, пренольные липиды, гликолипиды и поликетиды [809]. Большая часть липидов, входящих в состав мембран клеток, принадлежит к классу глицерофосфолипидов, которые часто называют просто фосфолипидами.

Молекулы липидов имеют полярную, способную взаимодействовать с водой (гидрофильную) часть и неполярную, не растворимую

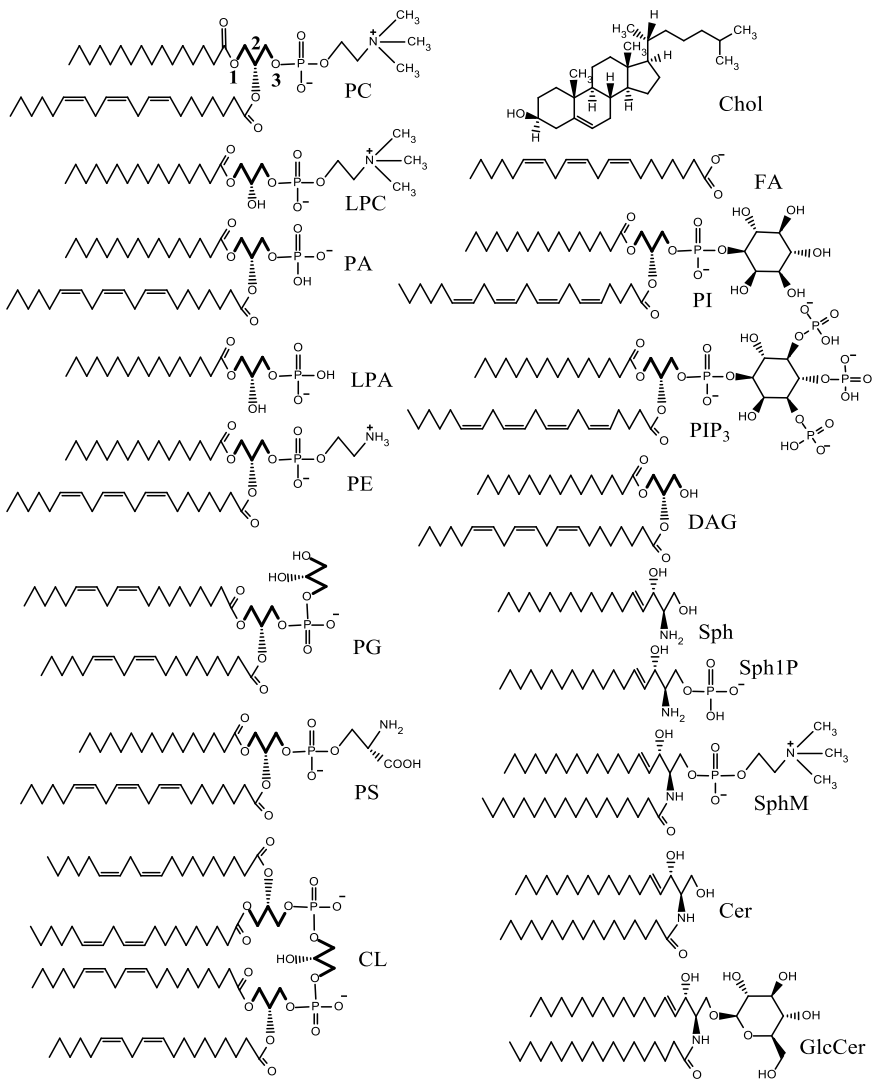


Рис. 57. Липиды, наиболее часто встречающиеся в мембранах эукариот.

PC – фосфатидилхолин, LPC – лизофосфатидилхолин, PA – фосфатидная кислота, LPA – лизофосфатидная кислота, PE – фосфатидилэтаноламин, PG – фосфатидилглицерин, PS – фосфатидилсерин, CL – кардиолипин, Chol – холестерин, FA – жирная кислота, PI – фосфатидилинозитол, PIP₃ – фосфатидилинозитол-трифосфат, DAG – диацилглицерин, Sph – сфингозин, Sph1P – сфингозин-1-фосфат, SphM – сфингомиелин, Cer – церамид, GlcCer – глюкозилцерамид. Остаток глицерина (глицериновый остов) выделен жирным.

в воде (гидрофобную) часть, представленную углеводородными цепочками, которые часто являются остатками жирных кислот (рис. 57). В полярной

части молекулы могут иметь одну или несколько фосфатных групп, несущих отрицательный заряд. Большинство липидов в полярной части молекулы имеют также дополнительные гидрофильные группы, несущие заряды, что определяет суммарный заряд молекулы, который обычно бывает отрицательным или нейтральным, хотя в природе встречаются также положительно заряженные липиды.

Многие из представленных липидов являются глицеролипидами. Часто они имеют также фосфатную группу и поэтому их относят к глицерофосфолипидам. В молекуле фосфатидилхолина (PC), как в большинстве глицерофосфолипидов, имеется глицериновый остов, к которому в положениях 1 и 2 присоединены сложноэфирной связью остатки жирных кислот. Следует заметить, что жирная кислота в положении 2 часто имеет одну или несколько двойных связей в *cis*-конформации. В молекулах сфинголипидов (SphM, GlcCer, PI, PIP₃) в положении 2 углеводородная цепь прикрепляется посредством амидной связи. Полярная часть молекулы PC имеет две заряженные группы: фосфатную с зарядом (-) и холиновую группу с зарядом (+). Таким образом, суммарный заряд фосфатидилхолина равен нулю. Полярная группа молекулы является цвиттер-ионом и проявляет свойства диполя. Такую же полярную группу имеет LPC, который отличается от PC отсутствием остатка жирной кислоты в положении 2. Свойствами цвиттер-иона обладает также молекула SphM, полярная область которой не отличается от PC. Кроме того, имеется ряд нейтральных молекул, не имеющих заряда. К ним относятся Chol, DAG, Cer, GlcCer. Отрицательный заряд, присутствующий на фосфатной группе, часто не компенсируется наличием положительного заряда, вследствие чего общий заряд молекул отрицательный. К таким молекулам относятся PA, LPA, PG, PI, SphIP. Два отрицательных и один положительный заряд присутствует в молекуле фосфатидилсерина (PS), тогда как кардиолипин (CL) имеет две фосфатных группы, и соответственно – два отрицательных заряда. Среди представленных липидов наибольшее число отрицательных зарядов (около пяти) несет молекула PIP₃.

Таблица 8. Липидный состав различных органов крысы.

Липид	Ткань		
	Сердце	Печень	Эритроциты
Chol – эфиры	-	2	-
TAG	4	7	-
DAG	1	-	-
Chol	4	5	30
CL	12	5	-
PE	33	20	21
PI	4	4	3
PS	-	-	3
PC	39	55	32
SphM	2	2	8
LPC	-	-	1

Примечание. Заимствовано из [810].

Меньшая вариабельность характерна как для липидов, присутствующих в больших количествах (РС, РЕ), так и для некоторых минорных липидов, например РІ. Известно, что эритроциты содержат только плазматическую мембрану и поэтому представленные выше данные по эритроцитам интересно сравнить с данными о составе плазматических мембран других клеток (рис. 58).

Анализ липидного состава мембран, полученных из различных источников, обнаруживает существенные вариации (табл. 8). Значительная вариабельность в содержании СL связана с различиями количества митохондрий в клетках разнообразных тканей. Наблюдается также большая вариабельность в содержании Chol и SphM.

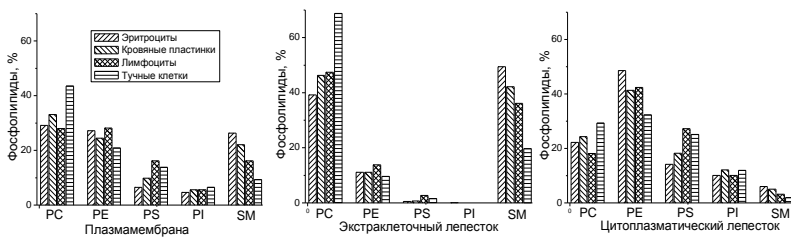


Рис. 58. Фосфолипидный состав и асимметрия распределения фосфолипидов в плазматической мембране клеток из различных тканей человека. Заимствовано с изменениями из [811].

В представленных данных на примере клеток из различных тканей человека видно, что большинстве случаев в составе плазматической мембраны доминирует фосфатидилхолин, хотя, как видно из предыдущей таблицы (табл. 9), это не является универсальным правилом для всех млекопитающих. При этом РС и SphM доминируют во внешнем монослое плазматических мембран всех клеток, тогда как во внутреннем монослое наблюдается значительное преобладание РЕ, PS и РІ.

Таблица 9. Состав фосфолипидов в мембранах гепатоцитов крысы, полученных из разных субклеточных структур [814-816].

Липид	Мембраны (моль % фосфора)				
	Все ткани	Ядро	Митохондрии	Микросомы	Плазмамембраны
CL	5	—	15	2	—
PE	25	26	34	22	20
PI	7	4	7	8	7
PS	3	6	1	4	4
PC	51	57	41	59	43
SphM	4	6	2	4	23
LPC	1	—	1	2	2

Различия состава липидов во внешнем и внутреннем монослоях клеточной мембраны связаны с их биогенезом. Кроме того, различия поддерживаются с помощью ферментов флиппаз, участвующих в АТФ-зависимом процессе транслокации липидов между монослоями. Флиппазы располагаются не только в плазматической мембране, но и в мембранах аппарата Гольджи, где обеспечивают асимметричное расположение липидов и белков в бислоях, которые в форме везикул доставляются к плазматической мембране [812;813].

Асимметричное расположение PS в плазматической мембране клеток играет важную роль во многих биологических процессах. Например, при апоптозе асимметричное расположение PS нарушается и этот липид мигрирует из внутреннего монослоя во внешний. Это является сигналом «съешь меня» для активации фагоцитов, которые удаляют отмирающие клетки [817]. Таким образом, асимметричное расположение PS в плазматических мембранах клеток участвует в регуляции иммунного ответа в отношении мертвых или умирающих клеток, включая клетки раковых опухолей.

Липидный состав клеточных органелл также различается. Главной причиной этих различий являются особенности синтеза липидов и их трафика в клетке. Большая часть липидов, включая главные структурные фосфолипиды, церамиды и холестерин, синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме [818]. Синтезированные липиды транспортируются в другие части клетки. Так, например, хотя холестерин синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), здесь его содержание невелико, поскольку он доставляется к плазматической мембране. Зато ЭР богат такими нетипичными для плазматической мембраны липидами, как DAG, который служит предшественником в синтезе многих липидов. Здесь же присутствует долихол – липид полиизопреновой природы, участвующий в гликозилировании белков и липидов.

Аппарат Гольджи также участвует в синтезе липидов. Он специализируется в синтезе сфинголипидов и производит SM, глюкозилцерамид (GlcCer), лактозилцерамид (LacCer), которые в дальнейшем направляются к плазматической мембране [819].

Поток мембранного материала, а с ним и липидов, движется не только из цитоплазмы на поверхность клетки, но также и в обратном направлении. Плазматическая мембрана доставляет липиды в цитоплазму в процессе эндоцитоза. Ранние эндосомы мало отличаются от плазматической мембраны, но в дальнейшем они, по мере созревания, теряют холестерин и PS, но обогащаются бис-(моноацилглицеро)фосфатом (BMP), который участвует в процессах слияния эндосом и в гидролизе сфинголипидов [820]. В процессе созревания эндосом большую роль играют также фосфоинозитол-фосфаты, с одной или несколькими фосфатными группами, прикрепленными в различных положениях к инозитиду, которые играют важную роль в регуляции процессов эндосомального трафика везикул [821].

Липидный состав митохондрий, особенно внутренней мембраны, образующей кристы, резко отличается от состава остальных частей клетки, но близок к таковому у бактерий [818]. Прежде всего необходимо упомянуть о присутствии в составе внутренней мембраны митохондрий CL, который характерен также для мембран бактериальных клеток. С метаболизмом CL связано также присутствие в мембране митохондрий PA и PG. В мембране практически отсутствуют SphM и PS, но в них высоко содержание PE. Содержание холестерина во внутренней мембране митохондрий обычно мало, хотя исключение составляют клетки, участвующие в синтезе стероидов, у которых холестерин присутствует и в митохондриальных мембранах [822].

2.4.1. Взаимодействие флавоноидов с фосфолипидным бислоем

Для флавоноидов, так же как и для многих других биологически-активных веществ, гидрофобность и, соответственно, способность взаимодействовать с биологическими мембранами является одним из необходимых условий проявления фармакологической активности [823]. Однако молекулы флавоноидов, которые являются полифенолами, располагают значительным числом гидроксильных групп, определяющих полярность молекулы и ответственных за проявление слабых кислотных свойств. Обратная корреляция между числом гидроксильных групп и гидрофобностью флавоноидов была показана экспериментально [824]. Кроме того, в исследованиях методом дифференциальной сканирующей микрокалориметрии (ДСК) были обнаружены существенные различия в способности флавоноидов влиять на процессы плавления липидов (рис. 59).

Так, действие гликозидов флавоноидов, например рутина, на процессы плавления липидов практически не наблюдалось. Это связано с тем, что гликозиды лучше растворимы в воде, чем соответствующие агликоны, и поэтому способны взаимодействовать только с поверхностью липидного бислоя, тогда как их влияние на плавление гидрофобной области незначительно [825;826]. Такое же незначительное влияние на плавление липидов оказывают катехин и мирицетин – флавоноиды, известные как сравнительно гидрофильные соединения, слабо взаимодействующие с фосфолипидным бислоем [827].

Влияние таксифолина и кверцетина на плавление липидов было существенно большим. Увеличивалась ширина перехода, в то время как максимум перехода снижался на несколько градусов. Исследования, проведенные с использованием флуоресцентных красителей, показывают, что влияние кверцетина на плавление липида можно охарактеризовать как увеличение вязкости мембраны [825;829]. Предполагается, что кверцетин локализуется на границе между полярной и неполярной областями бислоя. Действие кверцетина на жидкостные свойства мембраны сопоставимы с действием холестерина [829], и предполагается возможность проник-

новения молекул кверцетина в гидрофобную область бислоя и взаимодействие с углеводородными цепями липида [824].

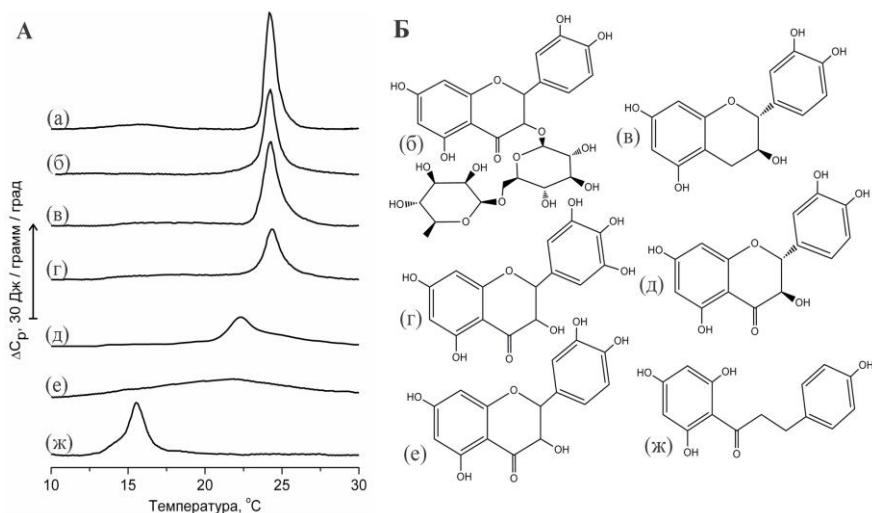


Рис. 59. А – Данные ДСК мультиламеллярных липосом из DMPC, содержащих флавоноиды (флавоноид : липид = 1:1 моль/моль): (а) – контроль DMPC, (б) – липосомы с рутином, (в) – с катехином, (г) – мирицетином, (д) – таксифолином, (е) – кверцетином, (ж) – флоретином. Б – формулы перечисленных флавоноидов. Взято из работы [828].

В соответствии с приведенными термограммами (рис. 59) можно заключить, что действие таксифолина на плавление липидов было меньшим по сравнению с кверцетином. Объяснение обнаруженных различий можно найти при сравнении формы молекул. Предполагается, что плоская молекула кверцетина должна преодолевать меньшие стерические препятствия при проникновении между плотно упакованными углеводородными цепями липида по сравнению с изогнутой молекулой таксифолина.

2.4.2. Локализация флавоноидов в бислое

Сведения о локализации флавоноидов в бислое весьма противоречивы. По мнению некоторых исследователей, они способны проникать глубоко в бислои, однако наличие большого числа гидроксильных групп позволяет молекулам полифенолов образовывать водородные связи с липидами, что способствует их взаимодействию с более полярными областями [830]. В действительности, многое зависит от pH среды, что определяет величину зарядов флавоноидов и липида. Чем ниже величина pH, тем меньше степень депротонирования флавоноидов и тем глубже они способны проникать в бислои [831].

Катехины, имеющие группы галлата (ECG, EGCG), адсорбируются бислоем в большей степени, чем катехины, не имеющие галлатов (EC, EGC). Различные методы исследования взаимодействия катехинов с липосомами показывают следующий ряд изменения сродства этих веществ к бислою липидов: ECG > EGCG > EC > EGC [798;799;832;833]. Указанный ряд коррелирует с липофильностью этих веществ, величина которой определяется как коэффициент распределения ($\log P$) в системе октанол : вода [799].

Многие исследования взаимодействия флавоноидов с мембранами проведены с использованием катехинов. После адсорбции бислоем все катехины проникают в область, находящуюся глубже фосфатных групп, и распределяются в плоскости бислоя благодаря латеральной диффузии. Молекулярное моделирование показывает [834], что в результате проникновения в мембрану происходит возрастание площади бислоя на $0,374 \text{ нм}^2$ на каждую молекулу EGCG. При этом с каждой молекулой EGCG взаимодействует в среднем 10,8 молекул липида. Липиды, примыкающие к молекуле EGCG, плотно упакованы и занимают площадь $0,51 \text{ нм}^2$, что на $0,14 \text{ нм}^2$ меньше, чем для остальных молекул. Все молекулы катехинов склонны к неравномерному распределению в плоскости бислоя и образованию агрегатов. Агрегация катехинов наблюдается как в молекулярных моделях липидного бислоя [39], так и в экспериментах с искусственными мембранами [798]. Появление агрегатов флавоноидов в бислое может приводить к возникновению дефектов бислоидной структуры, нарушению целостности гидрофобного барьера и росту проницаемости мембран [835].

Находясь в бислое, гидроксильные группы катехинов образуют водородные связи с атомами кислорода в молекулах липида. Чем больше гидроксильных групп, тем прочнее взаимодействие. При этом проницаемость мембран для флуоресцентных красителей, например кальцеина, может возрастать [836]. Образование водородных связей между катехольными гидроксильными группами флавоноидов и атомами кислорода пероксидов липидов определяет антиоксидантные свойства катехинов [753]. В целом, предполагается, что образование указанных водородных связей может играть значительную роль в антиканцерогенном и антибактериальном действии катехинов [837-839].

Исследования ЯМР, проведенные с использованием наноразмерных, изотропно вращающихся фрагментов плоского бислоя фосфолипидов, называемых бицеллами, позволяют проследить процесс взаимодействия катехинов с бислоем. Было показано, что катехины взаимодействуют с бислоем фосфатидилхолина (рис. 60), при этом галлоильная группа ECG или EGCG располагаются в непосредственной близости от группы триметиламмония, принадлежащей молекуле фосфатидилхолина [840;842]. Поскольку эта группа обладает положительным зарядом, ЯМР позволяет наблюдать ее взаимодействие с π -электронами галлоильной группы. Указанное взаимодействие между катехинами и катионным зарядом

молекулы фосфатидилхолина (взаимодействие катион–π) имеет большое значение в стабилизации молекулы полифенола в интерфазной области

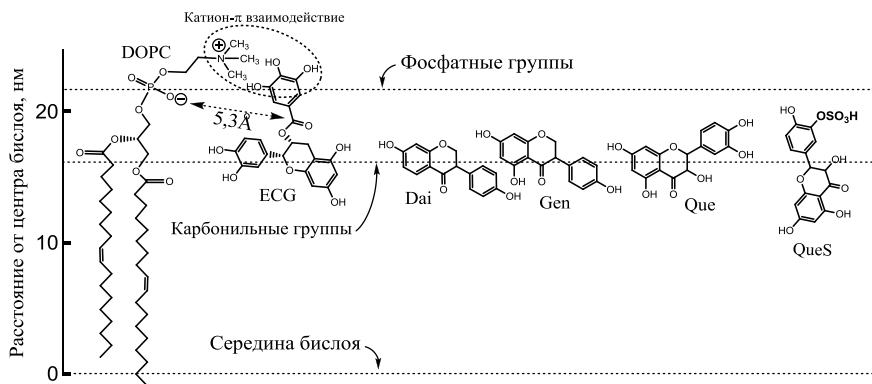


Рис. 60. Расположение различных флавоноидов в фосфолипидном бислое. Для простоты показан монослой DOPC. Положение фосфатных и карбонильных групп показано горизонтальными пунктирными линиями. Показано также предпочтительное расположение в монослое эпикатехин-галлата (ECG) из работы [840], даидзеина (Dai) и генистеина (Gen) из работы [841], а также кверцетина (Que) и протонированной формы сульфата кверцетина (QueS) из работы [664]. Данные получены на основе рентгеновского рассеяния, ЯМР-спектроскопии и молекулярного моделирования.

фосфолипидного бислоя. Ранее аналогичные катион–π взаимодействия между атомами азота фосфатидилхолина и фосфатидилэтанолamina с остатками триптофана мембранных белков исследовались также на примере молекул грамицидина [843;844].

ЯМР-исследования показали также, что молекулы катехинов способны вращаться в бислое вокруг оси, наклоненной к плоскости бислоя под углом приблизительно 55° [840], при этом расстояние от ближайшей фосфатной группы липида до карбонильного углерода катехина составляет $5,3 \pm 0,1 \text{ \AA}$ (рис. 60). Флавоноиды кверцетин, генистеин и даидзеин также располагаются ближе к полярным группам, чем к гидрофобному центру бислоя [664;841]. При этом, в соответствии с данными недавно проведенных исследований, предполагается, что длинная ось молекулы ориентирована предпочтительно параллельно плоскости бислоя, а плоскость колец перпендикулярна плоскости бислоя. Действие флавоноидов на бислой иногда сравнивают с холестерином, но при этом известно, что длинная ось молекулы холестерина располагается преимущественно перпендикулярно плоскости бислоя.

Присутствие флавоноидов изменяет механические свойства бислоя [841]. Так, при максимальной концентрации генистеина 20 % и даидзеина 14 %, являющейся пределом растворимости этих веществ в липиде, величина модуля сжимаемости бислоя POPC снижается на 40 %. При этом площадь бислоя возрастает на 8 % и 12 % соответственно. Возрастает способность бислоя к деформации.

Изменения физических параметров бислоя могут быть существенны в объяснении способности генистеина и даидзеина увеличивать продолжительность открытого состояния трансмембранных белковых каналов благодаря снижению энергетического барьера, необходимого для увеличения размеров молекулы при открывании канала [845]. Недавно проведенные исследования влияния флавоноидов на вязкостные свойства мембран клеток нескольких типов лейкоцитов, измеряемые с использованием мембранотропных флуоресцентных красителей, показали способность кверцетина и EGCG увеличивать анизотропию бислоя и рост трансмембранного потенциала, что предположительно, может быть существенно в проявлении антиоксидантных и регуляторных свойств этих флавоноидов [846].

Известно, что в организме человека и животных флавоноиды могут подвергаться существенным химическим модификациям. В частности, как это более подробно обсуждается в разделе книги, посвященном метаболическим превращениям флавоноидов, молекулы могут метилироваться, сульфатироваться и гликозилироваться. Метилирование одной из гидроксильных групп кверцетина мало влияет на взаимодействие этого флавоноида с фосфолипидным бислоем. Значительно большие изменения наблюдаются при сульфатировании и гликозилировании молекул [664]. Так, в нейтральной среде сульфатированная форма кверцетина менее липофильна, чем кверцетин, и располагается ближе к водной поверхности. Однако в кислых средах наблюдается протонирование сульфогруппы, что способствует проникновению молекулы в бислой. Молекула может также развернуться длинной осью поперек бислоя, если она сульфатирована в 3' или 4' положении (рис. 60). Присоединение глюкуроновой кислоты значительно сдвигает молекулу к периферии бислоя таким образом, что глюкуроновый остаток располагается в водной фазе. Эти изменения могут снижать антиоксидантные свойства флавоноидов в отношении радикалов, располагающихся в глубине бислоя [664].

2.4.3. Проникновение флавоноидов через фосфолипидный бислой

Взаимодействие флавоноидов с биологическими мембранами является важным процессом, определяющим их действие на живую клетку [796]. Флавоноиды способны воздействовать на физические свойства фосфолипидного бислоя, изменять термодинамические параметры плавления липидов, а также влиять на процессы перекисного окисления липидов [847]. Большое значение имеет также способность флавоноидов проникать через мембраны клеток [848] и специфически связываться с рецепторами в цитоплазме. Исследование взаимодействия флавоноидов с мембранами актуально также в связи с возможностью использования липосом в медицине для хранения и доставки этих веществ.

Возникает вопрос, способны ли флавоноиды проникать через фосфолипидный бислой, или для их проникновения через мембраны

требуются специализированные транспортеры белкового происхождения, которые, как известно, во многих случаях необходимы для проникновения различных веществ в цитоплазму? Для ответа на этот вопрос можно исследовать проникновение флавоноидов через множество бислоев мультимеллярных липосом, образованных фосфатидилхолином. Можно предположить, что действие флавоноидов на плавление фосфолипидных мембран будет существенно различаться, если флавоноид был добавлен в раствор липидов в хлороформе, т.е. до формирования липосом (добавка изнутри), в сравнении с экспериментом, в котором флавоноид был добавлен к суспензии предварительно сформированных мультимеллярных липосом (добавка извне). В последнем случае флавоноид будет беспрепятственно взаимодействовать только с наружной мембраной, тогда как для взаимодействия с остальной (бóльшей) частью липида флавоноид должен проникнуть через гидрофобный барьер многочисленных бислоев. Однако было обнаружено, что флавоноид, добавленный к липосомам извне, оказывал примерно такое же действие на плавление липида (рис. 61), как и в случае, когда он был добавлен в хлороформ перед приготовлением липосом, то есть введен в них изнутри.

Приведенные выше данные микрокалориметрических измерений свидетельствуют о том, что таксифолин, добавленный в водный раствор,

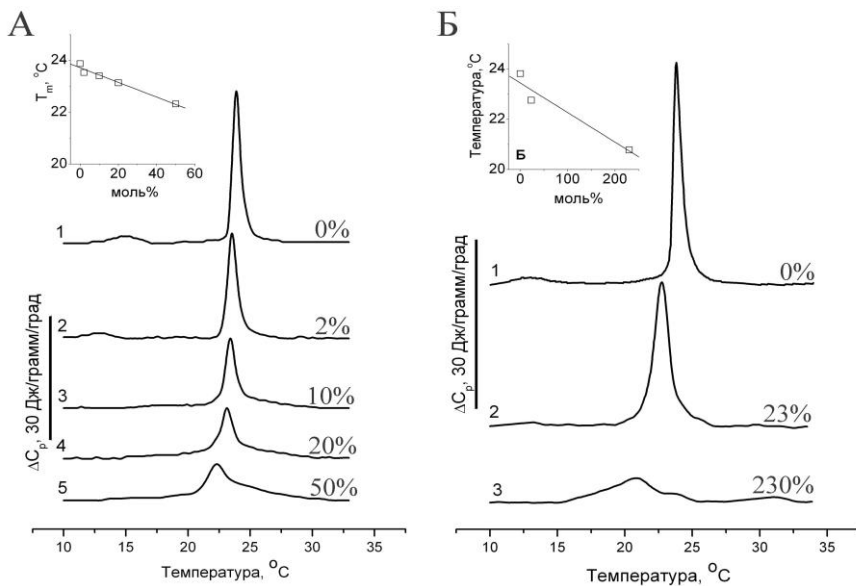


Рис. 61. Термограмма ДСК, показывающая влияние флавоноида таксифолина (дигидро-кверцетина) на плавление липосом из DMPC. А – таксифолин добавлен в раствор липида в хлороформе перед приготовлением липосом («изнутри»). Б – таксифолин добавлен к водной суспензии готовых липосом («извне»). Цифрами указано количество добавленного флавоноида в моль %. Взято из работы [678].

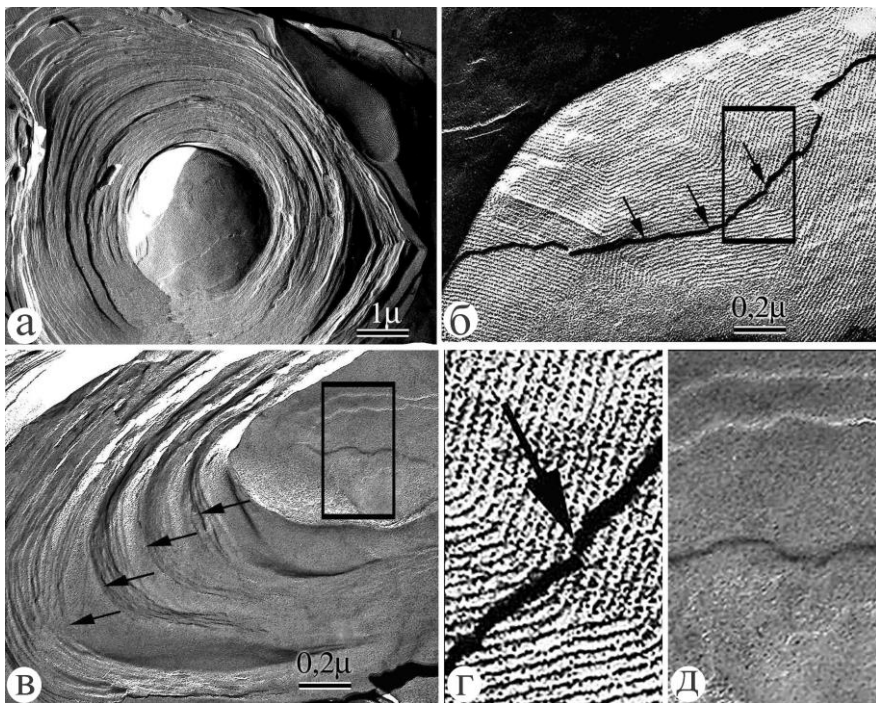


Рис. 62. Электронные микрофотографии DMPG липосом, полученные методом замораживания–скальвания. Все препараты выдерживали при 37°C в течении 1 ч, после чего охлаждали до 18°C перед криофиксацией. (а) – Поперечный скол мультиламеллярных липосом. (б) – Тот же препарат, показаны гидрофобные поверхности скола, содержащие риппл-фазу. Стрелками указана ступенька, отделяющая скол самого внешнего бислоя от поверхности скола следующего бислоя, находящегося ближе к центру. (в) – К суспензии липосом добавлен таксифолин 23 моль %. (г) и (д) – Участки поверхности сколов из (б) и (с) соответственно (выделено рамками), представленные с большим увеличением. Взято из работы [678].

окружающий мультиламеллярные липосомы, способен оказывать влияние на процесс плавления всего липида, независимо от того, входит ли этот липид в состав внешней мембраны липосомы или находится внутри липосомы. Для объяснения наблюдаемого феномена мы можем предложить две гипотезы: 1). Таксифолин разрушает мультиламеллярные липосомы, в результате чего доступность липидов действию таксифолина существенно возрастает. 2). Липосомы сохраняют целостность, но при этом таксифолин способен проникать через бислойные структуры фосфолипидов, благодаря чему он может оказывать влияние на плавление многочисленных мембран, находящихся внутри мультиламеллярных липосом.

Электронная микроскопия замораживания–скальвания (рис. 62) показывает, что в условиях нашего эксперимента в суспензии присутствовали гигантские мультиламеллярные липосомы, как в исходном препарате, так и в присутствии таксифолина. Это свидетельствует о том, что таксифолин

фолин в исследуемых концентрациях, добавленный к предварительно сформированным липосомам, не оказывает разрушающего действия на фосфолипидный бислои. В то же время нами было обнаружено, что морфология поверхности скола мембран существенно изменялась.

Известно, что метод замораживания–скалывания позволяет изучать гидрофобную область фосфолипидного бислоя, поскольку плоскость скола проходит в центре гидрофобной области мембраны между двумя монослоями липидов. При криофиксации от 18–20°C гидрофобная поверхность скола мембран DMPC содержит характерные периодические структуры риппл-фазы. Структуру риппл-фазы можно было наблюдать как на поверхности сколов периферического бислоя, так и на гидрофобной поверхности скола всех бислоев, находящихся внутри везикул (рис. 62).

В присутствии таксифолина, добавленного снаружи к предварительно сформированным липосомам, периодические структуры риппл-фазы не наблюдались, а гидрофобные поверхности скола мембран выглядели гладкими. Такие изменения в равной степени были характерны как для бислоев, находящихся на поверхности, так и для бислоев, находящихся в центральной части мультиламеллярных липосом. Известно, что возникновение риппл-фазы непосредственно связано с физическим состоянием липидов при определенных температурах. Так, в DMPC-липосомах риппл-фаза возникает в интервале температур между предпереходом (13–16°C) и главным фазовым переходом (23–25°C) этого липида [849;850].

Различные агенты, влияющие на процесс плавления липида, такие как холестерин или токоферол, могут модифицировать структуру риппл-фазы, изменять температурные границы ее существования. Представленные данные микроскопии, демонстрирующие исчезновение риппл-структур во всех слоях мультиламеллярных липосом, свидетельствуют о том, что таксифолин действительно может проникать через многочисленные бислоиные структуры фосфолипида и влиять на фазовое состояние и морфологию мембран. При этом, данные микроскопии свидетельствуют о сохранении мультиламеллярной структуры липосом при всех концентрациях таксифолина, используемых в эксперименте. Проникновение таксифолина через мембраны может объясняться хорошей растворимостью этого вещества в органических растворителях и, следовательно, способностью проникать вглубь гидрофобной области бислоя. Об этом свидетельствует также изменение процессов плавления липидов, регистрируемое ДСК, а также изменения морфологии гидрофобной поверхности скола липосом, наблюдаемые под электронным микроскопом.

2.4.4. Влияние на фазовое поведение липидов

Несмотря на то, что флавоноиды обладают значительным числом гидроксильных групп, их растворимость в воде весьма ограничена. Напротив, как упоминалось выше, имеются многочисленные свидетельства

их способности взаимодействовать с биологическими мембранами и проникать в фосфолипидный бислои. С помощью дифференциальной сканирующей микрокалориметрии было показано, что флавоноиды способны также существенно влиять на процесс плавления фосфолипидного бислоя и, предположительно, способны влиять на фазовое поведение и структурную организацию биологических мембран [828]. Недавно нами было обнаружено, что комплексы кверцетина с железом (II) оказывают наибольшее влияние на фазовый переход бислои–гексагональная H_{II} -фаза, характерный для фосфатидилэтаноламина. При этом наблюдается повышение температуры перехода на несколько градусов. Кроме того, комплексы, также как и свободные флавоноиды, снижают температуру плавления и увеличивают ширину перехода фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (рис. 63).

Примечательно, что готовый комплекс кверцетина с железом (II) оказывал слабое влияние на фазовые переходы липидов, что свидетельствует о слабом взаимодействии с фосфолипидным бислоем. Напротив, если вначале к липосомам был добавлен кверцетин, а затем через некоторое время добавлено железо (II), то образующийся комплекс оказывал большее действие, чем кверцетин, что особенно хорошо видно на примере влияния этого комплекса на фазовый переход POPE из бислоиной структуры в гексагональную H_{II} -фазу, наблюдаемый исходно при 69°C (рис. 64, б–г).

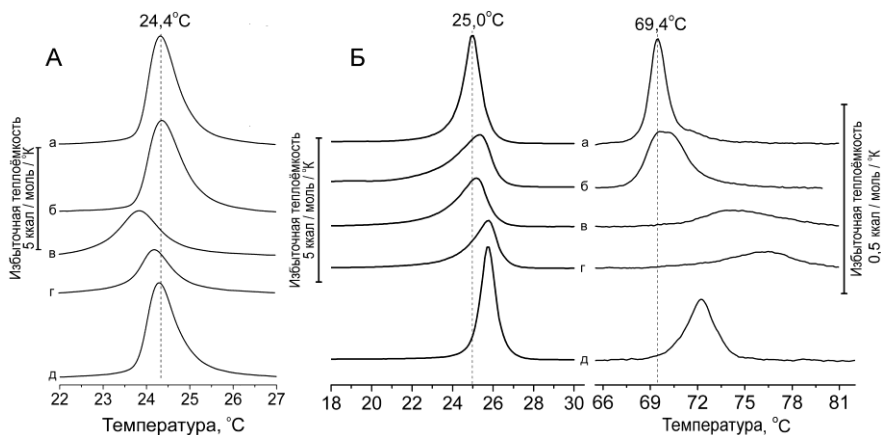


Рис. 63. Действие кверцетина и его комплексов с Fe(II) на фазовые переходы фосфолипидов: димиристоилфосфатидилхолина (DMPC) – А, и пальмитоил-олеоил фосфатидилэтаноламина (POPE) – Б. Исходные липиды (а) плавятся при 24–25°C. Кроме того, при ~ 69°C POPE имеет переход из бислоиной структуры в гексагональную H_{II} -фазу. Показаны изменения кривых плавления липидов при действии кверцетина (б), железа (в), последовательной добавки сначала кверцетина, а затем (через 30 мин) железа (г), или готового комплекса кверцетина с железом (д). В экспериментах соотношение липид/кверцетин/Fe = 100:10:1. Среда: 10 мМ Трис-НСI, pH 7,4. Взято из работы [851].

При этом наблюдалось повышение температуры перехода на несколько градусов. Увеличивалась ширина перехода и снижалась его высота.

Неспособность готовых комплексов кверцетин–железо взаимодействовать с фосфолипидным бислоем связана с формированием нерастворимых в воде частиц. Фотонно-корреляционная спектроскопия показывает, что при смешивании кверцетина с железом (II) в среде присутствуют частицы двух размеров: малые частицы в области 10–15 нм, и более крупные частицы в области 1–5 мкм (рис. 64).

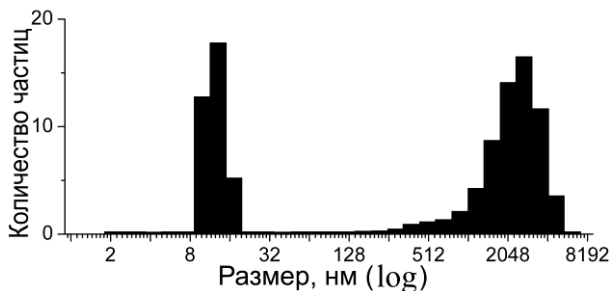


Рис. 64. Анализ размеров частиц комплексов кверцетин/Fe (II) = 10:1 с помощью фотонно-корреляционной спектроскопии.

2.4.5. Агрегация и слияние мембран

Было обнаружено также явление, связанное с действием комплексов флавоноидов и железа на кальций-зависимые процессы агрегации и слияния мембран. Известно, что в присутствии катионов кальция наблюдается агрегация липосом [852;853]. В присутствии флавоноидов агрегация липосом наблюдается также под действием катионов двухвалентного железа. Последовательные добавки железа и кальция показывают, что эффекты агрегации суммируются, как это можно наблюдать по светорассеянию суспензии липосом (рис. 65).

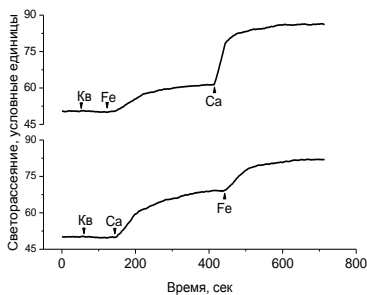


Рис. 65. Влияние кверцетина (Кв), двухвалентного железа (Fe) и катионов кальция (Ca) на светорассеяние суспензии липосом из фосфатидилхолина. Светорассеяние измеряли под углом 90° на спектрофлуориметре. Концентрация фосфатидилхолина $2 \cdot 10^{-4}$ М, кверцетина и железа $1 \cdot 10^{-5}$ М, кальция $1 \cdot 10^{-4}$ М. Исходный диаметр липосом составлял 100 нм.

Взято из работы [854].

Анализ показывает (рис. 66), что при добавлении к липосомам флавоноидов с железом (II) наблюдается лишь незначительное увеличение

размеров частиц, исходный диаметр которых составлял 100 нм, тогда как при добавлении флавоноидов, железа и кальция появляется новая фракция значительно более крупных частиц. Электронная микроскопия замораживания–скальвания обнаруживает, что после добавления флавоноидов, железа и кальция между липосомами возникают контакты, а также появляются гигантские липосомы, что свидетельствует о процессах слияния мембран (рис. 67).

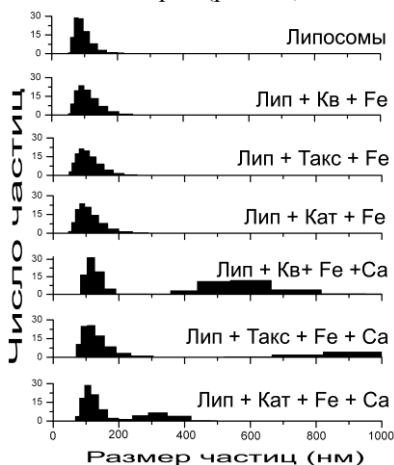


Рис. 66. Анализ размеров липосом с помощью фотонно-корреляционной спектроскопии. К суспензии липосом, диаметром 100 нм, были добавлены флавоноиды: кверцетин (Кв), таксифолин (Такс), катехин (Кат), а также катионы железа (Fe) и кальция (Ca). Концентрация фосфатидилхолина $2 \cdot 10^{-4}$ М, флавоноидов и железа $1 \cdot 10^{-5}$ М, кальция $1 \cdot 10^{-4}$ М.

Взято из работы [854].

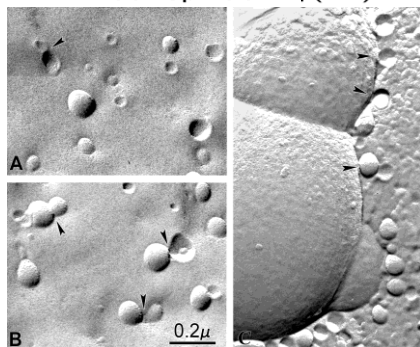


Рис. 67. Электронная микроскопия замораживания–скальвания липосом из фосфатидилхолина (диаметр 100 нм) перед (А) и после (В,С) добавления кверцетина, двухвалентного железа и кальция. Контакты между липосомами указаны стрелками.

Взято из работы [854].

Способности липосом из фосфатидилхолина образовывать агрегаты, обмениваться липидом и сливаться интенсивно исследуются в течение многих лет, поскольку эти явления имеют непосредственное отношение к процессам доставки лекарственных препаратов и генетического материала с помощью липосом [855;856]. Было обнаружено, что после агрегации липосом под действием различных агентов может активироваться процесс их слияния, что зависит от размера липосом и физического состояния липидов. Однако липосомы из фосфатидилхолина диаметром 100 нм, используемые в данном эксперименте, обычно не обладают способностью спонтанно сливаться, тогда как липосомы меньшего диаметра

могут агрегировать и сливаться при температуре выше точки плавления липида, хотя этот процесс занимает многие часы и сутки [857].

Комплексы флавоноидов с железом обладают большей липофильностью, чем молекулы свободных флавоноидов. Это связано с тем, что полярность гидроксильных групп в молекулах флавоноидов снижается, но при этом наиболее полярной частью молекулы становится атом железа [854]. В соответствии с предложенной нами схемой, комплекс флавоноида с железом 2:1 может образовывать мостик между соседними мембранами липосом. При этом молекулы флавоноидов погружаются в гидрофобную область липидов, а полярная часть комплекса, содержащая атом железа, образует мостик (скрепку) между соседними мембранами. Катионы кальция также могут образовывать мостики между мембранами, но посредством взаимодействия с фосфатными группами. Поскольку эти механизмы взаимодействия между мембранами различны и независимы, их действие суммируется. Необходимо отметить, что для достижения сходной величины агрегации в указанных экспериментах концентрация кальция была в десять раз выше, чем железа и флавоноидов.

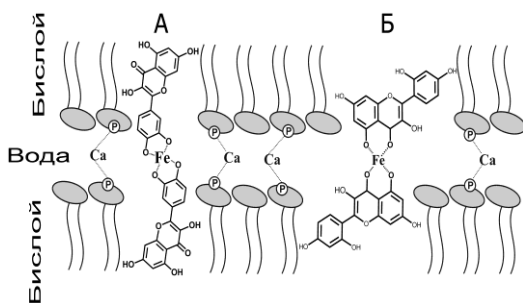


Рис. 68. Модель «металлической скрепки», образуемой комплексом флавоноидов кверцетина (А), морина (Б) и железа (Fe), расположенных между поверхностями двух соседних мембран. Для простоты показано только два соседних монослоя липидов. Показаны также кальциевые мостики между фосфатными группами липидов. Взято из работы [854].

Способность полифенольных соединений, например танинов, инициировать адгезию мембран хорошо известна. Было показано, что молекулы танинов способны взаимодействовать с двумя соседними мембранами и образовывать между ними мостики [858;859]. Эффективность адгезии мембран в присутствии танинов связана с тем, что эти молекулы достаточно велики, чтобы погружаться в гидрофобные области соседних мембран и образовывать мостик между ними. Напротив, молекулы флавоноидов существенно меньше, и образовывать мостик может только димер флавоноидов, образующийся при формировании комплексов с металлами (рис. 68).

2.4.6. Структурная гетерогенность биологических мембран

2.4.6.1. Липидные рафты

Клеточные мембраны являются сложными мозаичными структурами, обеспечивающими работу многих клеточных систем и реагирующими на изменения окружающей среды. Размеры мозаичных элементов могут находиться в пределах 2–200 нм, что часто затрудняет их непосредственное наблюдение в клетке. Различия в составе липидов наблюдаются в мембранах различного происхождения, как это обсуждалось выше. Даже соседние, рядом расположенные участки одной и той же мембраны могут различаться по составу. Это означает существование латеральной гетерогенности мембран и образование липидных доменов (кластеров) в бислое [811;860]. Гетерогенность мембран может наблюдаться даже в искусственных бислойных мембранах, образованных из нескольких липидов, отличающихся температурой плавления, или обладающих способностью предпочтительно взаимодействовать друг с другом [811]. Можно ожидать, что в мембранах живой клетки, имеющих сложный состав белков и липидов, а также разнообразную функциональную специализацию, латеральная гетерогенность липидов еще более выражена, чем в модельных системах. Однако исследование липидных доменов в живой клетке чрезвычайно затруднено в связи с проблемами технического характера.

Одними из наиболее интенсивно исследуемых элементов мозаики являются мембранные рафты, которые впервые наблюдали в апикальных мембранах эпителиальных клеток, обогащенных сфингомиелином и холестерином [861]. В последние годы проведено много исследований гетерогенности плазматической мембраны в поисках структурных доменов, называемых рафтами. Липидные рафты образованы плотно упакованными упорядоченными доменами липида, состоящими из холестерина и насыщенных сфинголипидов, которые плавают в «озере» ненасыщенных и более рыхло упакованных липидов. Углеводородные цепи сфинголипидов, входящих в состав рафтов, несколько длиннее цепочек жирных кислот остальных глицерофосфолипидов. Они имеют более высокую температуру плавления, плотно упакованы и находятся в вытянутом состоянии, образуя твердый гель (s_o -фаза), из-за чего толщина образованного ими монослоя больше, чем в остальной мембране.

Первоначально существование таких структур было обнаружено в связи с их повышенной устойчивостью к действию неионных детергентов, например, Тритона-X100, хотя впоследствии стало очевидно, что существующие в мембранах комплексы холестерина, сфинголипидов и специфических белков нельзя однозначно сравнивать с фрагментами мембран, полученными после обработки детергентами [862]. Недавно был достигнут некоторый прогресс в методах получения рафтов при использовании более мягкого детергента Brij-96, позволяющего, по мнению некоторых исследователей, лучше сохранять нативную гетерогенность бислоя клеточных мембран. Большое значение имеет также присутствие в среде

миллимолярных концентраций Mg^{2+} и K^+ , а также нанолярных концентраций Ca^{2+} [863]. Окончательное определение рафтов как особых областей клеточных мембран, обогащенных холестерином и сфинголипидами, было дано на симпозиуме в Кейстоне [864]. В настоящее время мембранные рафты определяют как «динамические наноразмерные ансамбли мембранных белков и липидов, обогащенных холестерином и сфингомиелином, которые, благодаря слаженным белок-белковым и белок-липидным взаимодействиям, могут переходить из метастабильного состояния покоя в состояние активного функционирования» [865].

Было показано, что липидные рафты могут участвовать в регуляции различных процессов функционирования клеток, включая защиту от инфицирования вирусами, бактериями и паразитическими организмами [866]. Кроме того, рафты участвуют в процессах апоптоза, инициации иммунного ответа, клеточной сигнализации, транспорта веществ и межклеточной коммуникации [867]. Липидные рафты ответственны за многочисленные патологии, связанные с мембранами [868], включая процессы воспаления [869], нарушения иммунного ответа [870;871], патологии клеток печени [872] и сердечно-сосудистой системы [873], атеросклероза [874] и нейродегенерации [875], развитие вирусной [876;877] и бактериальной инфекции [878], инвазии паразитами, например, малярийным плазмодием [879].

Неспособность липидов смешиваться друг с другом является одной из важнейших причин гетерогенности мембран и образования рафтов [865;880;881]. Простейшее объяснение этого явления связано со способностью липидов подвергаться температурно-зависимому фазовому переходу, называемому плавлением. Этот процесс может быть описан как фазовый переход фосфолипидного бислоя из твердого упорядоченного состояния (S_o) в состояние жидкое и неупорядоченное (L_d). Холестерин способен влиять на процесс плавления фосфолипидов и инициировать формирование промежуточного состояния, известного как жидкое упорядоченное состояние (L_o). Предполагается, что плоская молекула холестерина способна внедряться между молекулами липида, нарушать кристаллическую упаковку углеводородных цепей и инициировать возникновение состояния L_o , в котором латеральная подвижность молекул липида близка к жидкому состоянию, тогда как конформационная подвижность углеводородных цепей липида ограничена и близка к подвижности, характерной для упорядоченного состояния. Этот эффект зависит от молярной концентрации холестерина и от химической природы липида. В присутствии 25–30 моль % холестерина бислоиные структуры липидов, образованные из фосфатидилхолина, фосфатидилсерина или фосфатидилэтаноламина, могут образовывать состояние L_o , особенно если углеводородные цепи липида насыщены и достаточно длинны (18–22 атомов углерода). Однако сфингомиелин взаимодействует с холестерином существенно сильнее, чем другие липиды, и обладает способностью сегрегировать в плоскости бислоя и образовывать домены липида (рис. 69), находящегося в состоянии L_o ,

которые окружены липидом в состоянии L_d . Такая способность липидов к латеральной сегрегации, зависящая от температуры плавления и избирательности взаимодействия, является теоретической и экспериментальной основой для объяснения формирования рафтов [865;882].

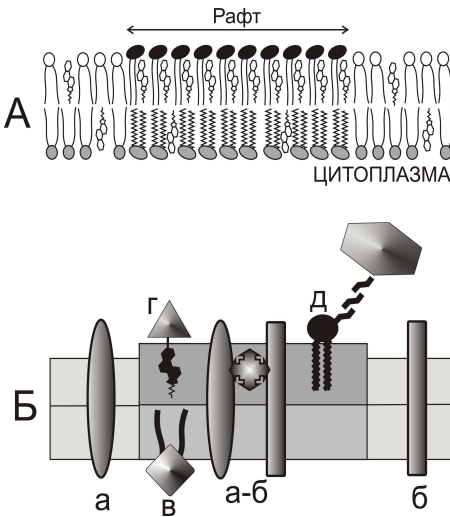


Рис. 1. Структура рафтов. А – организация липидов в рафте. На внешней поверхности плазматической мембраны рафт изображен, как комплекс сфингомиелина (полярные головы черные) и холестерина. Состав монослоя со стороны цитоплазмы, возможно, также отличается от окружающих липидов. Б – организация белков в рафте. Показан тот же участок мембраны. Трансмембранные белки «а» и «б» образуют олигомер и проникают в область рафта. Периферические белки «г» и «д» прикрепляются к молекулам холестерина и гликофосфолипидов (гликофосфатидилинозитола или гликофинголипидов), находящихся в рафте. На цитоплазматической стороне белки присоединяются к рафту благодаря прикреплению пальмитиновой кислоты «в».

Рафты представляют собой области бислоя, богатые различными мембранными белками. Характерной особенностью этих структур является присутствие белков, заякоренных на молекулах гликофинголипидов или гликофосфатидилинозитолов, находящихся во внешнем монослое плазматической мембраны. Их обозначают как GPI-AP (Glycophosphatidylinositol anchored proteins). Находясь в бислое, содержащем холестерин, эти белки склонны образовывать короткоживущие димеры, время существования которых составляет около 200 мсек. При повышении концентрации молекулы GPI-AP олигомеризуются в более крупные структуры и обособляются в рафты [883]. Кроме того, многие белки, входящие в состав рафтов, ковалентно связаны с пальмитиновой кислотой (пальмитилированы). Экспериментально показано, что именно пальмитилирование может быть причиной скопления некоторых белков в рафтах [884], хотя в клетке далеко не все пальмитилированные мембранные белки входят в состав рафтов. Кроме того, в составе рафтов находятся белки, прикрепленные к мембране (заякоренные) через холестерин [865].

В состав рафтов входят разнообразные белки, участвующие в точной регуляции. Среди них можно назвать рецепторы различных веществ [885] и каналобразующие белки [886]. Важным компонентом рафтов может быть также сигнальный белок Hh (Hedgehog – ежик), прикрепляющийся к мембране благодаря пальмитилированию или холестеринированию [887]. Кластеры этого белка в мембране являются элементами

клеточной сигнализации, особенно важной в эмбриогенезе [888;889]. Одна из форм этого белка, SHh (Sonic Hedgehog), может служить мишенью для терапевтического воздействия при повреждениях тканей мозга [890], в лечении различных форм рака [891-895], сердечно-сосудистых заболеваний [896].

Компонентом рафтов может быть также рецептор фактора некроза опухолей, TNF-рецептор, обозначаемый как FasR (или как CD95 – cluster of differentiation 95), являющийся частью системы клеточного апоптоза DISC (death-including signaling complex). Показано, что олигомеры этого белка скапливаются в рафтах [897].

2.4.6.2. Кавеолы и кавеоларный эндоцитоз

Кавеолы являются особой группой мембранных рафтов, широко распространенных в плазматической мембране клеток эндотелия, гладкой мускулатуры, фибробластов и адипоцитов. Кавеолы участвуют в процессе захвата клетками различных веществ, называемом кавеолин-зависимым эндоцитозом. Кавеолы выглядят как углубления плазматической мембраны диаметром 60–80 нм (рис. 70). Они образуются благодаря полимеризации

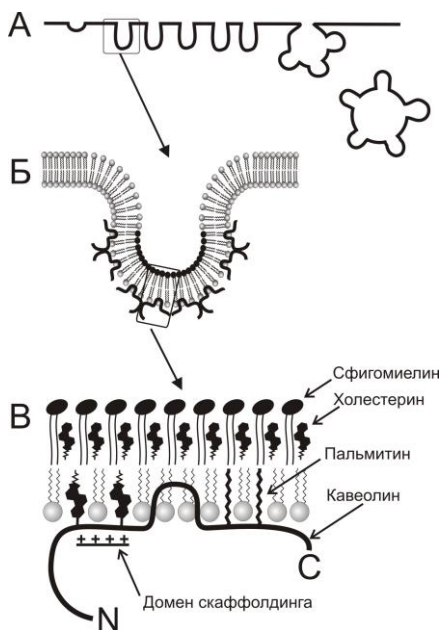


Рис. 70. Схематическое изображение кавеол и их структурной организации. А – на поперечном срезе плазматической мембраны кавеолы выглядят как одиночные углубления или более сложные собрания углублений, образующих грозди, которые проникают в цитоплазму посредством кавеолин-зависимого эндоцитоза. Б – на цитоплазматической поверхности кавеолы прикреплены молекулы кавеолина. В – более детальное изображение показывает, что экстраклеточная поверхность мембраны кавеолы образована комплексом сфингомиелина и холестерина как липидный рафт. Молекула кавеолина, прикрепленная с внутренней стороны, имеет гидрофобный домен, который погружается в бислой в форме шпильки. Кроме того, этот белок крепится к мембране благодаря ковалентно связанным остаткам пальмитиновой кислоты и холестерина. Последние крепятся к белку в специализированном участке, называемом доменом скаффолдинга (scaffolding domain), который имеет избыточный положительный заряд.

белков кавеолинов, прикрепленных к мембранным рафтам. Соответственно, в липидном составе кавеол наблюдается повышенное содержание холестерина и сфинголипидов, характерное для рафтов. Кроме кавеолина, эти структуры содержат также белок кавин (называемый также PTRF-Cavin или

Сав-р60), присутствующий в зрелых кавеолах и необходимый для их функционирования. Предполагается, что кавин необходим для интеграции кавеолина в кавеолах [898].

2.4.7. Регуляторные процессы в рафтах и кавеолах

Попадая в кровь, флавоноиды взаимодействуют с клетками эндотелия, обладающими наиболее высоким содержанием кавеол, через которые происходит регуляция не только метаболизма отдельных клеток, но также различных органов и всего организма. Имеется несколько механизмов осуществления такой регуляции [899]. Так, в кавеолах содержится фермент эндотелиальная синтаза окиси азота (eNOS – endothelial nitric oxide synthase), продуцирующая окись азота из аргинина. Образующийся NO является важной сигнальной молекулой, регулирующей секрецию инсулина [900], работу гладкой мускулатуры, и соответственно, перистальтику органов пищеварительного тракта [901], желчевыводящих и мочевыводящих путей [902], поддерживающей тонус кровеносных сосудов и кровяное давление [903]. Избыточная продукция окиси азота может вызывать развитие воспалительных процессов [904]. Показано, что eNOS может непосредственно взаимодействовать с кавеолином-1, при этом наблюдается ингибирование ферментативной активности eNOS. Таким же действием обладает синтетический пептид, соответствующий участку молекулы кавеолина, называемому «домен скаффолдинга» [905;906]. Недавно совместная локализация eNOS и кавеолина-1 в плазматической мембране и мембранах аппарата Гольджи была показана с помощью конфокальной микроскопии эндотелиальных клеток [907], что является прямым свидетельством существования связи между этими белками в живой клетке.

С кавеолином взаимодействует также белок теплового шока Hsp70 (70 kilodalton heat shock protein). Было показано, что eNOS также может связываться с Hsp70. При этом ферментативная активность eNOS повышается и уровень окиси азота растет. Таким образом, в кавеолах существует баланс комплексов eNOS/кавеолин-1 и eNOS/Hsp70, определяющий уровень окиси азота в тканях. Этот баланс можно регулировать, используя лекарственные препараты статины, которые восстанавливают нормальный уровень окиси азота, повышая содержание комплексов eNOS/Hsp70 путем повышения экспрессии eNOS и Hsp70 [908] и снижения экспрессии кавеолина-1 [909]. Напротив, при патологиях, связанных со значительным снижением экспрессии кавеолина-1, происходит активация eNOS, повышается уровень окиси азота, что вызывает повышение кровяного давления [910].

В кавеолах находится также рецептор эстрогена ER α (Estrogen receptor alpha). Его локализация совпадает с кавеолином-1. Именно кавеолин способствует доставке ER α на плазматическую мембрану. Показано, что при активации рецептора ER α посредством 17 β -эстрадиола сигнал передается на кавеолин, который активирует регуляторный путь фосфа-

тидилинозитол-3-киназы (PI3 kinase), что приводит к активации eNOS и повышению производства NO [911].

Активация eNOS, наблюдающаяся при недостатке кавеолина-1, может приводить к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях и повышению уровня перекиси водорода [912]. При этом кавеолин инициирует образование кластеров цитохром-*b*₅-редуктазы, которая образует комплексы с молекулами кавеолина, что можно отнести к наиболее ранним проявлениям окислительного стресса, приводящего к апоптозу [913]. Было также обнаружено, что гиперпродукция кавеолина, наблюдающаяся в раковых клетках, может служить защитой от окислительного стресса в процессе канцерогенеза [914].

В кавеолах могут находиться также другие ферменты и сигнальные белки, которые во многих случаях взаимодействуют с доменом скаффолдинга кавеолина-1. К ним относятся G-белки, аденилатциклаза, фосфатидилинозитол-3-киназа, протеинкиназы A, C, Src, H-Rac [915]. В кавеолах присутствует также множество рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs – G protein coupled receptors). Среди них следует назвать рецептор эндотелина ET_B [916;917], рецептор ангиотензина II [918;919].

В кавеолах присутствует также рецептор фактора некроза опухолей TRAF-2 (TNF-receptor associated factor). TRAF-2 активируется фактором некроза опухолей TNF- α , связывается с кавеолином-1, после чего происходит активация ядерного фактора NF- κ B, регулирующего транскрипцию ДНК и участвующего в развитии воспалительных процессов [920], инфекции вирусами [921;922] и бактериями [923].

Кавеолы участвуют также в регуляторных процессах с участием продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Так, в кавеолах присутствует фосфолипаза A₂, высвобождающая арахидоновую кислоту из соответствующих фосфолипидов. Этот процесс может участвовать в продукции фактора гиперполяризации эндотелия EDHF (endothelial-derived hyperpolarizing factor), малоизученного агента, участвующего в релаксации гладкой мускулатуры [924]. В кавеолах присутствует также циклооксигеназа-2 (COX-2), преобразующая арахидоновую кислоту в простагландины (PG), также находящиеся в кавеолах. Кроме того, COX-2 участвует в канцерогенезе и процессах воспаления. Содержание COX-2 в кавеолах может существенно повышаться в раковых клетках [925]. Было также показано, что в клетках рака прямой кишки снижение содержания кавеолина сопровождается повышением содержания COX-2. Предполагается, что кавеолин связывает COX-2 и способствует эндоцитозу и деградации этого фермента в цитоплазме [926].

В исследовании кератиноцитов было обнаружено, что в кавеолах присутствуют фосфолипаза D2 и аквапорин. Предполагается, что комплекс аквапорина и фосфолипазы D2 может участвовать в работе кератиноцитов. При недостатке содержания аквапорина в мембранах кератиноцитов может наблюдаться нарушение целостности кожных покровов, повышение их проницаемости для токсических веществ. Комплекс аквапорина и фосфо-

липазы D2 может участвовать в метаболизме биоактивного липида фосфатидилглицерина, необходимого для нормального функционирования кератиноцитов [927].

Кавеолы и липидные рафты участвуют в регуляции содержания Ca^{2+} в цитоплазме. Предполагается, что в рафтах происходит образование кластеров кальциевых каналов, позволяющих регулировать их проводимость и, благодаря этому, контролировать содержание кальция в цитоплазме [928]. В кавеолах находится целый ряд белков, участвующих в регуляции транспорта кальция через мембрану. К ним относятся кальциевые каналы L-типа, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (NCX1), Ca^{2+} -насос плазматической мембраны. Регуляция этих белков, возможно, осуществляется с участием кавеолина [929]. В скелетных мышцах комплекс, ответственный за высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула ассоциирован с кавеолином-3 [930]. В гладких мышцах регуляция входа кальция осуществляется с участием кавеолина-1 [931]. В гладких мышцах дыхательных путей внутриклеточный кальций участвует в процессах мышечного сокращения. Повышенная реактивность гладких мышц может приводить к развитию астмы. Развитие патологических процессов связано с нарушением регуляции уровня кальция в клетках с участием кавеолина-1, содержание которого в мембранах регулируется цитокином TNF- α , причем рецептор TNF- α также находится в кавеолах [932]. В кардиомиоцитах содержание внутриклеточного кальция регулируется с участием фосфолипазы C β -G α , которая находится в кавеолах, где присутствует комплекс кавеолин-3/G α (g). Эксперимент показывает, что наблюдающиеся в кардиомиоцитах волны кальция подавляются при разрушении этого комплекса, что свидетельствует о его роли в регуляции содержания кальция в кардиомиоцитах [933].

2.4.8. Взаимодействие флавоноидов с рафтами и кавеолами

В крови флавоноиды транспортируются альбуминами и липопротеинами, которые взаимодействуют с плазматической мембраной клеток эндотелия и могут попадать в рафты, а также образующиеся из рафтов кавеолы. Действительно, в литературе имеется много свидетельств участия кавеол в эндоцитозе и трансцитозе липопротеинов низкой плотности (LDL) [47;701;934] и альбуминов [696-698], что свидетельствует о возможности доставки флавоноидов непосредственно в эти области мембраны. Попадая в область липидных рафтов или кавеол, флавоноиды могут влиять на функционирование регуляторных систем, находящихся в этих мембранах, о которых упоминалось выше. В последние несколько лет было выдвинуто много предположений относительно того, что именно делают флавоноиды в мембранах. Большинство работ было сделано с использованием катехинов зеленого чая, влияние которых на клетку наиболее выражено. Это прежде всего относится к эпигаллокатехин-галлату (EGCG).

Способность EGCG взаимодействовать с мембранными рафтами и влиять на клеточную сигнализацию с участием кавеол исследовалась во многих лабораториях, поскольку указанные процессы могут участвовать в подавлении воспалительных процессов в клетках эндотелия. В частности, снижая экспрессию кавеолина-1 и циклооксигеназы COX-2, EGCG подавляет активность клеток эндотелия, вызванную действием линолевой кислоты. Этот эффект связан с ингибированием киназы ERK1/2 сигнальной системы MAPK и киназы Akt [935]. Способностью ингибировать экспрессию кавеолина-1 и активировать в кавеолах сигнализацию через киназы PI3K и Akt, ответственные за развитие апоптоза и различные формы канцерогенеза, обладает также флавоноид даидзеин [936].

Рафты содержат рецептор ламинина – гликопротеина, присутствующего в составе структурного каркаса, окружающего клетки большинства тканей. В клетках раковых опухолей содержание рецептора ламинина повышено, что способствует росту метастазирования и инвазивной активности этих клеток. Было обнаружено, что EGCG зеленого чая влияет на структуру мембранных рафтов, препятствуя связыванию фактора роста эпителия (EGF) с рецептором этого белка (EGFR), находящегося в мембранных рафтах. Избыточная активность последнего может вызывать рак. Влияние флавоноидов на рафты может иметь огромное значение, поскольку в этих доменах мембраны содержатся киназы семейства MAP, ответственные за регуляцию клеточного апоптоза и развитие канцерогенных процессов.

На клетках множественной миеломы было показано, что EGCG может вызывать апоптоз раковых клеток, не влияя на жизнедеятельность здоровых клеток, благодаря взаимодействию с рецептором ламинина 67RL, количество которого существенно возрастает в клетках миеломы в сравнении с нормальными мононуклеарными клетками крови. В результате взаимодействия с 67RL происходила кластеризация липидных рафтов. Кроме того, EGCG инициировал перенос на плазматическую мембрану кислой сфингомиелинидазы (aSMase) и фосфорилирование протеинкиназы C Δ (PKC Δ) в области Ser664. Благодаря этому включался специфический механизм внутриклеточной сигнализации, что впоследствии приводило к апоптозу клеток миеломы [937].

Процесс кластеризации белков рафтов под действием EGCG или суммарного экстракта флавоноидов зеленого чая наблюдался также в клетках аденокарциномы прямой кишки человека. Однако в этом случае исследователи с удивлением обнаружили рост жизнеспособности клеток. Указанный эффект исчезал при удалении холестерина из мембран, что свидетельствует о роли рафтов в этом процессе. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в данном случае наблюдалась активация сигнального пути через митоген-активируемые протеинкиназы MEK и ERK1/2, ответственные за пролиферацию и дифференциацию клеток [938].

Защитное действие EGCG против атеросклероза связано с подавлением процессов воспаления клеток эндотелия. Ключевую роль в этом процессе играет гемоксигеназа-1 (HO-1), которая концентрируется в кавеолах эндотелия. Было обнаружено, что EGCG способен накапливаться в кавеолах, что приводит к вытеснению кавеолина с внутренней поверхности мембраны в цитоплазму. Это может приводить к увеличению продукции ядерного фактора транскрипции Nrf2 (Nuclear factor 2), который известен как компонент первичной защиты клетки от окислительного стресса. В результате была обнаружена экспрессия факторов защиты от окислительного стресса, таких как гемоксигеназа (HO-1) и билирубин, что свидетельствует об активации защитных механизмов и снижении интенсивности воспалительных процессов в клетках эндотелия [939].

Белковые агенты: фактор роста гепатоцитов (HGF – hepatocyte growth factor) и его рецептор с-Met, обладающий активностью тирозинкиназы, являются элементами регуляторной системы, участвующей в инвазии и метастазировании большинства видов рака человека. Было обнаружено, что EGCG способен предотвращать фосфорилирование тирозинов рецептора с-Met. Аналогичной активностью обладал также эпикатехин-галлат (ECG), но не эпигалакатехин (EGC) или эпикатехин (EC) зеленого чая. Было показано, что в клетках рака простаты с-Met попадает в рафты только после фосфорилирования. Таким образом, катехины, обладающие галлоиловой группой, предотвращают активацию рецептора с-Met, что приводит к нарушению структуры и функционирования липидных рафтов [940]. Активностью в отношении с-Met обладает также флавоноид лютеолин, который блокирует HGF-зависимое фосфорилирование с-Met в рафтах [941].

Желчные кислоты образуются из холестерина путем окисления с участием цитохрома P450. Вместе с желчью они попадают в двенадцатиперстную кишку, а затем реадсорбируются в подвздошной кишке с участием транспортера ASBT (apical sodium bile acid transporter). EGCG, но не другие катехины зеленого чая, ингибирует работу ASBT, что приводит к снижению содержания холестерина в организме в результате нарушения его реадсорбции в кишечнике. Происходит снижение скорости процесса транспорта желчных кислот (V_{max}) и снижение содержания ASBT во фракции липидных рафтов, тогда как общее содержание ASBT в мембранах кишечного эпителия (клеток Caco) не изменялось. Таким образом, было показано, что гипохолестеринемический эффект EGCG зеленого чая связан с действием этого агента на липидные рафты, приводящим к нарушению функционирования транспортера ASBT [942].

В условиях ишемии мозга важна доступность лекарственных веществ к пораженному участку. Этому препятствует гематоэнцефалический барьер (BBB), образованный эндотелием сосудов мозга. Было показано, что полифенолы зеленого чая повышают проницаемость BBB в области поражения, вследствие чего существенно улучшается состояние пораженных тканей. Исследования показали, что причиной повышения проницаемости BBB является снижение экспрессии кавеолина-1, приводящее к уменьшению

содержания этого белка в плазматической мембране клеток эндотелия. Наблюдается также повышенная экспрессия и рост уровня фосфорилирования присутствующих в рафтах киназ ERK1/2, регулирующих пролиферацию клеток [943].

Угнетающее действие полифенолов зеленого чая на экспрессию кавеолина-1 может защищать клетки аорты от патологических изменений, связанных с потреблением жирной пищи. Указанное действие можно объяснить влиянием этих флавоноидов на мембранные рафты, сопровождающимся активацией киназы ERK1/2 и ингибированием митоген-активируемой протеинкиназы p38 MAPK, что свидетельствует о подавлении аутоиммунных и воспалительных процессов [944].

Кверцетин также может влиять на регуляторные системы, расположенные в кавеолах. Противовоспалительное действие кверцетина связано не только с его антиоксидантной активностью и ингибированием продукции окиси азота, но также со способностью разрушать рафты и вследствие этого подавлять регуляторные функции различных киназ, среди которых можно назвать c-Jun, p38, Akt, Src, JAK-1, Tyk2, NF-κB. Кроме того кверцетин оказывает ингибирующее действие на серин/треониновые и тирозиновые фосфатазы [945]. Так, кверцетин блокирует способность токсичных полихлорированных дифенилов (ПХД) стимулировать кавеолин-зависимые сигнальные системы, инициирующие воспалительные процессы и развитие атеросклероза. Известно, что в кавеолах присутствует рецептор ПДХ (рецептор ариловых гидрокарбонатов AHR), активация которого инициирует экспрессию кавеолина, окислительный стресс и экспрессию цитохрома P450 1A1 (или CYP1A1). Кверцетин способен блокировать эти изменения и приводить к снижению экспрессии кавеолина и цитохрома P450. Наблюдается также блокирование индукции молекул клеточной адгезии (VCAM-1), селектинов E и C. Таким образом, защитное действие кверцетина непосредственно связано с его влиянием на кавеолы [946]. Однако действие кверцетина нельзя сводить только к процессам разрушения рафтов. Так, на клетках рака прямой кишки было показано, что кверцетин способен перемещать в рафты рецепторы клеточной смерти DR4 и DR5, что способствует их взаимодействию с цитокином TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) и активирует апоптоз клеток рака [947]. Способность восстанавливать экспрессию кавеолина-1 и рецепторов ангиотензина AT-1 была обнаружена также при действии флавоноидного фитоэстрогена генистеина на организм крыс с экспериментально вызванной гипертензией после овариоэктомии [948].

2.5. Влияние флавоноидов на сигнальные системы клетки

Сигнальные системы клетки участвуют в передаче химических сигналов с поверхности клетки в цитоплазму, благодаря чему клетка

способна реагировать на изменения окружающей среды. Для этого клетки имеют на поверхности плазматической мембраны специализированные рецепторы, способные распознавать присутствие в среде определенных молекул, называемых внеклеточными сигнальными молекулами. Другие молекулы различной природы, называемые вторичными мессенджерами, относящиеся к белкам, пептидам, липидам, нуклеотидам, катионам металлов и др., передают этот сигнал внутрь клетки. При этом может наблюдаться «усиление сигнала», заключающееся в росте числа молекул, участвующих в процессе. В результате этого одна сигнальная молекула может вызывать множество разнообразных ответов [949].

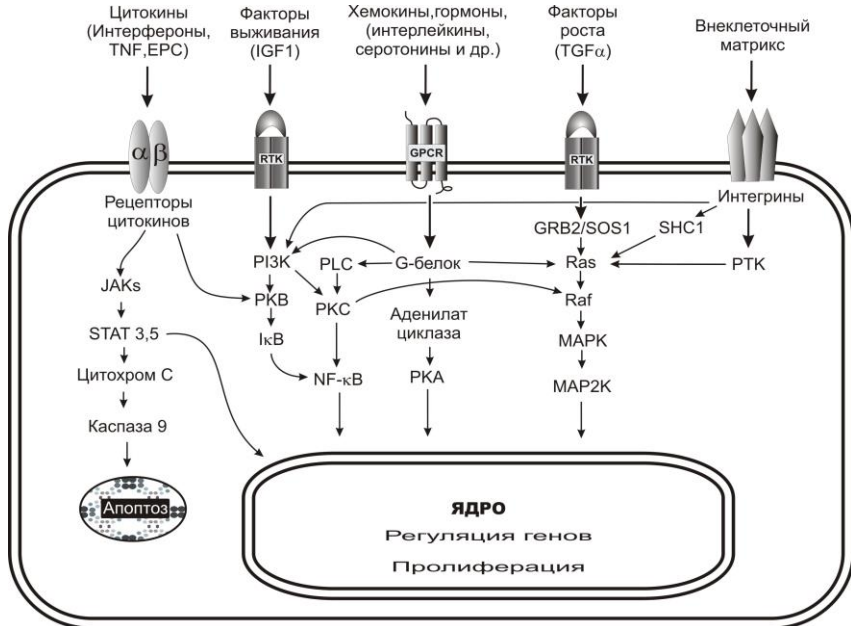


Рис. 71. Упрощенная схема клеточной сигнализации, показывающая некоторые пути передачи сигнала от поверхности клетки к ядру, на которые оказывают влияние флавоноиды. Кроме движения от поверхности к ядру, сигнал может распространяться в «горизонтальном» направлении, вовлекая в процесс другие сигнальные системы. Результатом передачи сигнала может быть изменение экспрессии генов, пролиферация или гибель клеток, изменения подвижности и адгезивных свойств клеток. JAK – тирозинкиназа Януса, STAT – переносчик сигналов и активатор транскрипции, RTK – рецептор тирозинкиназы, PKB – протеинкиназа B, IκB – ингибитор ядерного фактора каппа-B, PKA – протеинкиназа A, GPCR – рецептор, связывающий G-белки, GRB2 – фактор роста, SOS1 – мембранный белок, участвующий в передаче сигналов и адгезивных свойств клеток, Ras – белки семейства малых ГТФ-аз, Raf – протонкоген, MAPK и MAP2K – митоген-активируемые протеинкиназы, PTK – тирозинкиназа, SHC1 – белок-регулятор апоптоза. Частично заимствовано из [949].

Растительные полифенольные соединения способны влиять на функционирование рецепторов цитокинов, рецепторов тирозинкиназы (RTK), рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) и широкого

класса трансмембранных белковых переносчиков сигналов, названных интегринами (рис. 71). Молекулярные механизмы этого влияния и пути распространения сигналов изучены недостаточно. В последние годы появились лишь разрозненные сведения, свидетельствующие об изменениях активности или экспрессии белков той или иной сигнальной системы в присутствии некоторых полифенолов.

2.5.1. Рецепторы цитокинов

Цитокины – это небольшие молекулы, относящиеся к белкам, пептидам или гликопротеинам, участвующее в процессах коммуникации между клетками и определяющие рост, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток различных тканей. Известно более 30-ти различных цитокинов (интерлейкинов, лимфокинов, хемокинов и интерферонов), являющихся иммуномодуляторами воспалительных процессов. В тканях их концентрация может составлять 10^{-12} М, но при развитии воспалений, связанных с травмой или инфекцией, концентрация цитокинов может возрастать до 10^{-9} М. На поверхности клеток имеются специфические рецепторы цитокинов, которые начинают каскад внутриклеточных процессов сигнализации, регулирующих экспрессию определенных генов.

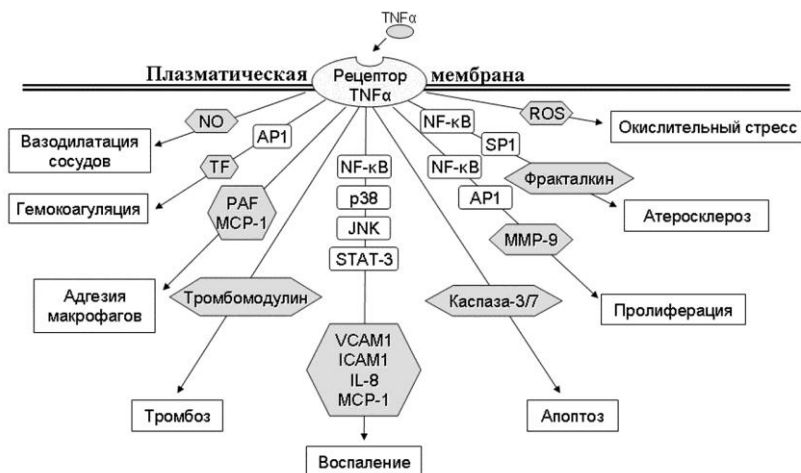


Рис. 72. Показано участие рецептора цитокина TNF- α в различных физиологических процессах [950]. NO – окись азота, AP1 – белок-активатор, фактор транскрипции, TF – фактор транскрипции, PAF – фактор активации тромбоцитов, MCP-1 – белок хемотаксиса моноцитов, NF- κ B – ядерный фактор транскрипции каппа-B, p38 – митоген-активируемая протеинкиназа, JAK – тирозинкиназа Януса, STAT-3 – переносчик сигналов и активатор транскрипции, VCAM1 – васкулярный белок клеточной адгезии, ICAM1 – молекула клеточной адгезии, IL-8 – интерлейкин 8, MCP-1 – белок хемотаксиса моноцитов, MMP-9 – металлопептидаза матрикса, ROS – реактивные формы кислорода.

Так, например, белковый цитокин, называемый фактором некроза опухолей TNF- α , продуцируется макрофагами и некоторыми другими клетками, переносится кровью и лимфой в различные органы и служит сигналом к развитию воспаления и апоптоза. Взаимодействуя со своим рецептором на поверхности различных клеток, TNF- α может участвовать в регуляции многих процессов (рис. 72).

В настоящее время известно, что растительные полифенольные соединения могут влиять на функционирование рецепторов таких цитокинов, как фактор некроза опухолей (TNF), или рецепторов некоторых интерлейкинов (IL), что может быть использовано в терапии раковых, иммунных и других заболеваний. Так, кверцетин и нарингенин способны защищать бета-клетки поджелудочной железы от действия цитокинов, вызывающих апоптоз [951]. Защитное действие может быть связано с активацией Akt и Bad, относящихся к сигнальному пути киназы PI3-K. Кверцетин также способен препятствовать развитию контактного дерматита благодаря блокированию высвобождения тучными клетками цитокинов воспаления IL-8 и TNF, что достигается путем повышения концентрации внутриклеточного кальция и активации NF- κ B [952]. Кверцетин подавляет продуцирование цитокинов воспаления TNF- α и IL-1 β в бронхо-альвеолярной жидкости экспериментальных животных [953]. В защите клеток от ультрафиолетовой радиации действие кверцетина не сводится к простому экранированию от проникающих лучей. В значительной степени защита клеток обеспечивается благодаря подавлению продукции цитокинов воспаления, что приводит к снижению связывания ядерного фактора NF- κ B с ДНК, снижению продуцирования цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α [954].

EGCG – один из самых активных флавоноидов зеленого чая, обладает способностью нормализовать многие клеточные процессы благодаря нейтрализации повреждающего действия высоких концентраций цитокинов, возникающих в процессе воспаления. Так, при действии на инсулин-продуцирующие β -клетки поджелудочной железы EGCG защищал от действия IL-1 β и TNF- α и восстанавливал способность клеток продуцировать инсулин под действием глюкозы. При этом снижалось содержание в цитоплазме продуктов окисления и активных форм кислорода, восстанавливался потенциал на мембранах митохондрий, прекращался выход цитохрома *c* из митохондрий в цитоплазму, снижалась концентрация окиси азота в цитоплазме за счет подавления экспрессии генов синтазы окиси азота под действием цитокинов [955]. В модельных экспериментах на крысах было показано, что EGCG нормализовал уровень TNF- α и оказывал вазодилаторное действие в ответ на ацетилхолин [956]. Наблюдалось также снижение уровня фракталикина вследствие подавления экспрессии ядерного фактора NF- κ B [957], наблюдалось ингибирование хемоаттрактанта моноцитов MCP-1 и повышение активности белка AP-1 в клетках эндотелия сосудов [958].

Апигенин, лютеолин, кемпферол, кверцетин и некоторые другие флавоноиды способны снижать адгезию моноцитов на эндотелиальных клетках плаценты человека (HUVEC) благодаря нормализации уровня белка адгезии I и экспрессии E-селектина, инициированных повышенным содержанием TNF- α [959;960]. Фенольный экстракт из масла оливы (*Olea europea* L.) также оказывает положительное влияние на β -клетки поджелудочной железы благодаря снижению токсического действия цитокинов IL-1 β и TNF- α . При этом снижается концентрация активных форм кислорода в цитоплазме и восстанавливается продукция инсулина [961]. EGCG способен также влиять на функционирование Т-лимфоцитов путем подавления экспрессии рецепторов интерлейкинов IL-7 и IL-15, ответственных за гомеостаз Т-лимфоцитов [962]. Комбинация EGCG и цитостатика метотрексата обладает противовоспалительным действием и препятствует развитию артрита благодаря подавлению экспрессии цитокинов IL-6 и TNF- α . При этом проявляется также существенное антиоксидантное действие вследствие повышения концентрации каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы [963]. В исследовании защитного действия EGCG зеленого чая и ресвератрола винограда, которым богаты красные вина, было обнаружено, что снижение концентрации цитокина TNF- α сопровождается резким снижением концентрации продуктов окисления липидов, о чем можно судить по содержанию малонового диальдегида в среде [964]. Флавоноиды, экстрагированные из полыни (*Artemisia herba alba*), способны оказывать положительное влияние на течение мультисистемного воспалительного заболевания (болезнь Бехчета) за счет регулирования продукции цитокинов Т-хелперными клетками Th1 и Th2. Кроме того, они препятствуют повреждающему действию окиси азота [965].

2.5.2. Рецепторы тирозинкиназы

Рецептор тирозинкиназы (RTK) играет существенную роль в регуляции процессов, связанных с пролиферацией или гибелью клеток.

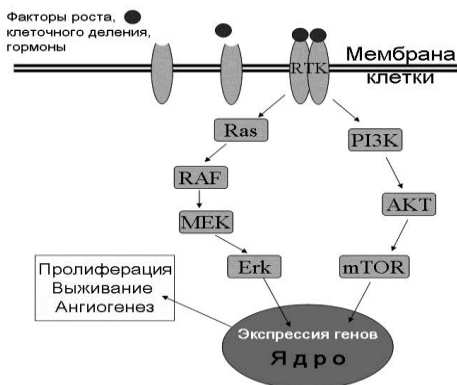


Рис. 73. Регуляция различных процессов через рецептор тирозинкиназы (RTK). После взаимодействия с лигандом рецептор образует димер и передает сигнал в ядро. Показано два пути передачи сигнала, через:

- 1). GTP-азы RAS, серин/треонин-протеинкиназу RAF, митоген-активируемую протеинкиназу MEK и протеинкиназу Erk.
- 2). Фосфатидилинозитол-3-киназу, серин/треонин-протеинкиназу АКТ и рапамидин-чувствительный белок mTOR.

Кроме того, этот рецептор является молекулярной мишенью для многих лекарственных веществ, применяемых в лечении рака. Рецептор представляет собой трансмембранный белок, с которым взаимодействуют различные факторы роста, клеточного деления и некоторые гормоны (рис. 73). Соответственно, различают около 20 различных видов RTK. К ним относятся рецептор инсулина, рецепторы фактора роста эпидермиса, фибробластов, васкулярного эндотелия, гепатоцитов, рецептор эфрина – белка, регулирующего межклеточные взаимодействия и миграции клеток, рецептор ангиопоэтина, ответственного за ангиогенез, и др.

Полифенольные соединения зеленого чая, и в частности катехины, могут оказывать терапевтическое действие на многие типы раковых клеток, а также на развитие опухолей животных в модельных экспериментах, благодаря подавлению сигналов RTK [43]. Находясь в плазматической мембране, этот рецептор чувствителен к изменению физических свойств липидов, на которые могут влиять флавоноиды. Среди них катехины чая, возможно, являются одними из наиболее эффективных антиканцерогенных агентов среди растительных полифенолов [966;967]. Одно из возможных объяснений их активности предполагает, что флавоноиды являются миметиками адениновой части молекулы АТФ и способны блокировать АТФ-связывающие сайты рецепторов протеинкиназ. Кроме того, обращает внимание их способность влиять на латеральную сегрегацию липидов плазматической мембраны и образование липидных рафтов, что нарушает функционирование мембранных рецепторов, таких как RTK или рецептор фактора роста эпителия EGFR. Так, флавоноид EGCG препятствует связыванию фактора роста эпителия с соответствующим рецептором и ингибирует функционирование других RTK, что определяет антиканцерогенное действие этих полифенолов [968]. Аналогичное действие на RTK, вероятно, оказывает также флавоноид силибинин [969].

EGCG зеленого чая оказывает влияние и на другие компоненты сигнальной цепи RTK, находящиеся в цитоплазме, включая сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы MAPK. EGCG блокирует ДНК-связывающую активность NF-κB, накопление в цитоплазме ряда интерлейкинов, экспрессию провоспалительных генов, индуцируемых присутствием липополисахаридов бактериальных клеток [970]. Причем, именно фосфорилирование белков сигнальной системы MAPK, включая белки MEK, Raf и др., лежит в основе ингибирующего действия катехинов чая. Фосфорилирование подавляется вследствие блокирования действия инсулиноподобных факторов роста IGF-I и IGF-II [971]. На сигнальную систему MAPK действуют и другие полифенолы, например кверцетин, ресвератрол, феруловая, ванильная и танниновая кислоты [972–975].

2.5.3. Интегрины

Интегрины – поверхностные клеточные рецепторы, передающие в цитоплазму сигналы об изменениях химического состава матрикса,

окружающего клетки. Интегрины присутствуют на поверхности клеток большинства многоклеточных организмов, от губок до млекопитающих, и обычно состоят из двух субъединиц α и β , которые образуют 24 различные димерные молекулы [976]. Каждая субъединица имеет трансмембранный сегмент, экстраклеточный и цитоплазматический домены. Интегрины могут служить для прикрепления патогенных агентов к поверхности клеток, например, вирусов [977;977–979], они участвуют в инвазии бактерий [980;981]. Большое значение интегрины имеют в регуляции межклеточного взаимодействия, адгезии клеток и их миграции [982]. Интегрины принимают участие в различных заболеваниях [983–985], включая развитие опухолей и процессы метастазирования [986–988]. Соответственно, интегрины служат мишенями для терапевтического воздействия различных лекарственных веществ [989–991].

Обнаружено, что катехины зеленого чая, и прежде всего, наиболее активный из них EGCG, способны снижать подвижность и адгезивные свойства макрофагов крови – моноцитов, играющих важную роль в развитии иммунного ответа и развитии процессов воспаления. Это связано со способностью EGCG ингибировать активность интегрин $\beta 1$, что позволяет рассматривать этот флавоноид как перспективное противовоспалительное средство [992]. Кверцетин и катехины способны влиять на экспрессию циклооксигеназы COX-2, а также интегрин $\beta 2$ благодаря чему снижается провоспалительный ответ моноцитов [993]. EGCG способен влиять на адгезивные свойства и миграцию мастоцитов (тучных клеток) и их способность активировать моноциты благодаря снижению экспрессии интегрин $\alpha 5\beta 3$, что существенно в регуляции роста и метастазирования опухолей [994]. EGCG может ингибировать миграцию и способность к адгезии В-лимфоцитов, также принимающих участие в развитии иммунного ответа путем блокирования экспрессии интегрин CD11b [995]. EGCG способен также подавлять экспрессию рецептора фактора роста эпидермиса благодаря действию на интегрин $\alpha 5\beta 1$, что имеет большое значение в развитии карциномы человека [996]. Имеются также данные о влиянии EGCG на подвижность и миграцию фибробластов благодаря подавлению экспрессии интегрин $\alpha 2\beta 1$, что может иметь значение в противоопухолевой активности этого катехина [997].

Другие флавоноиды также могут оказывать влияние на экспрессию интегрин, что препятствует росту и метастазированию опухолей. Так, апигенин, присутствующий во многих лекарственных травах (ромашка, фиалка, адонис, мелисса и др.) может блокировать интегрин $\beta 5$ в клетках рака молочной железы [998]. Кемпферол, флавоноид из тмина, чая, калины и др., подавляет TNF- α -индуцируемую экспрессию интегрин $\beta 2$ эозинофилов, что препятствует их инфильтрации в дыхательный эпителий у мышей с аллергической астмой [999]. Глабридин, флавоноид из солодки (лакрицы), подавляет экспрессию интегрин $\alpha \text{п} \beta 3$, что наряду с подавлением активности некоторых других компонентов сигнальной системы

(FAC/Src, Akt, RhoA) препятствует миграции, инвазии и ангиогенезу клеток опухоли легких [1000].

2.5.4. Пероксисомы и PPAR

Полиненасыщенные жирные кислоты, а также продукты их окисления простагландины и лейкотриены, образующиеся с участием липооксигеназ, могут участвовать в регуляции экспрессии генов. Один из наиболее изученных путей такой регуляции начинается со взаимодействия этих веществ с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом (PPAR – Peroxisome proliferator-activated receptors), находящимися в ядре. Эти рецепторы способны функционировать в качестве факторов транскрипции и участвовать в развитии и дифференцировке клеток, оказывая влияние на метаболизм белков, липидов, углеводов (рис. 74).

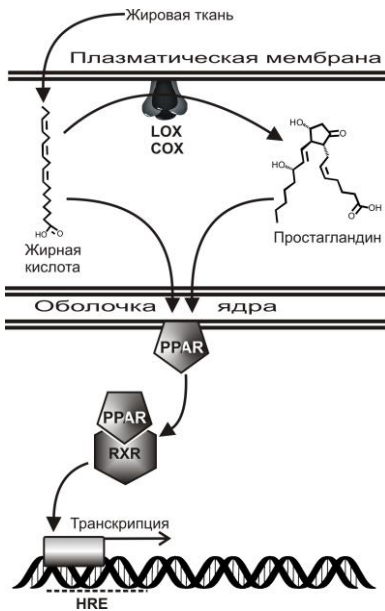


Рис. 74. Регуляция генов жирными кислотами, простагландинами и лейкотриенами через рецептор PPAR. Растворенные в крови жирные кислоты проникают в клетку и связываются с PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor), находящимся в ядре. С PPAR взаимодействуют также продукты ферментативного окисления липидов с участием липооксигеназы (LOX) или циклооксигеназы (COX). После активации PPAR соответствующим цитокином образуется гетеродимер PPAR/RXR (Retinoid X receptor), который связывается с HRE-последовательностью ДНК (Hormone response element), благодаря чему осуществляется транскрипция определенных генов.

Рецептор, после связывания молекулы жирной кислоты с участием рецептора PPAR- α или простагландина с участием PPAR- β , образует гетеродимер с RXR (Retinoid X receptor), после чего взаимодействует со специфической последовательностью ДНК, отвечающей за гормональную регуляцию (HRE – hormone response element). HRE является промотором генов, связывающим рецепторы определенных гормонов и им подобных регуляторов, с экспрессией соответствующих генов.

Было обнаружено, что изофлавоны являются агонистами PPAR. Благодаря этому они проявляют противовоспалительную активность,

предотвращают развитие метаболического синдрома, атеросклероза и других заболеваний, связанных с воспалительными процессами [1001]. Способность активировать PPAR была показана в исследовании суммарной метанольной фракции изофлавонов семян сои, которые содержали даидзин, даидзеин, глицитин, генистин, малонилдаидзин, малонилглицитин, генистеин. Указанная фракция способствовала повышению транскрипции PPAR. При этом в экспериментах *in vitro* активность флавоноидов в отношении PPAR была выше активности лекарственного препарата безафибрата, используемого в лечении метаболического синдрома [1002]. Спиртовой экстракт изофлавонов из растения *Pterocarpus marsupium*, используемого в народной медицине Индии для лечения диабета, также проявлял активность в отношении PPAR. Одна из фракций этого экстракта снижала уровень глюкозы в крови сопоставимо с инсулином или антидиабетическим лекарственным препаратом розиглитазоном, селективным агонистом PPAR [1003]. Ранее в экспериментах на мышах было показано, что изофлавоны сои также проявляют антидиабетическое действие, благодаря активации рецепторов PPAR [1004]. Действие изофлавонов, например генистеина, на рецепторы PPAR может оказывать благоприятное влияние в лечении болезни Альцгеймера. При этом противовоспалительный эффект генистеина был сравним с действием эстрадиола [1005]. Защитный эффект байкалеина на нервные клетки в условиях ишемии и реперфузии объясняется подавлением экспрессии белка PPAR этим флавоном [1006]. Активация экспрессии PPAR наблюдается также при действии экстрактов флавоноидов из корней софоры (*Sophora flavescens*) [1007], или из цветков бузины черной (*Sambucus nigra*) [1008], которые обладают противовоспалительным и антидиабетическим действием.

Однако не все флавоноиды, эффективные против ожирения и инсулинорезистентности, способны действовать через сигнальную систему PPAR. Например, кверцетин способен повышать секрецию адипонектина, не оказывая влияния на PPAR [1009]. Однако в другом исследовании на клетках рака легких было показано, что кверцетин подавляет деление клеток благодаря действию на сигнальную систему PPAR [1010].

Нарингенин из винограда также способен активировать PPAR. Благодаря этому нарушается сборка частиц вируса гепатита С. В экспериментах на клеточных культурах действие нарингенина было сравнимо с действием интерферона [1011].

2.5.5. Ядерный фактор NF-κB и медиаторы воспаления

Воспаление является основным механизмом восстановления тканей после повреждения или стресса, инициированного патогенами. Этот механизм включает каскад клеточных реакций на присутствие внешних или внутренних агентов, которые распознаются организмом хозяина как «чужие». Каскад воспалительных процессов включает повышение проницаемости капилляров, миграцию клеток иммунной системы в область повреж-

дения, высвобождение медиаторов воспаления, клеточный апоптоз, удаление погибших в результате апоптоза клеток посредством фагоцитоза, и наконец, рост новой ткани и кровеносных сосудов [1012].

Существует несколько различных сигнальных путей, участвующих в развитии воспалительных процессов. При этом, центральное место в их регуляции занимает молекула ядерного фактора NF-κB. Этот путь начинается от провоспалительных цитокинов, например, таких как фактор некроза опухолей TNF-α и интерлейкин 6 (IL6), проходит через NF-κB и ведет далее по сигнальному пути арахидоновой кислоты (рис. 75). Таким образом, NF-κB становится важной мишенью для противовоспалительных лекарственных веществ [1013-1015].



Рис. 75. Сигнальный путь ядерного фактора транскрипции NF-κB – белкового комплекса, регулирующего развитие воспалительных процессов путем высвобождения эйкозаноидов. TNF-α – фактор некроза опухолей α; IL-6 – интерлейкин 6; Akt – фосфатидил-инозитол-3-киназа; Stat 3 – трансдуктор и активатор транскрипции; IKK – ингибитор каппа-B-киназы; iNOS – индуцируемая форма синтазы оксида азота; PLA2 – фосфолипаза A2; COX – циклооксигеназа; LOX – липоксигеназа.

Далее следует путь арахидоновой кислоты, который подлежит регуляции со стороны провоспалительных цитокинов, таких как Akt, TNF-α и IL-6 [1016;1017]. Арахидоновая кислота (AA) является липидным медиатором, образующимся в результате действия фосфолипазы A₂ на мембранные липиды. В дальнейшем AA подвергается окислению ферментами циклооксигеназой и липоксигеназой, в результате чего образуются вещества, принадлежащие к группе эйкозаноидов [1018], которые являются медиаторами воспаления (рис. 76).

Эйкозаноиды являются сигнальными молекулами, образующимися в процессе ферментативного окисления полиненасыщенных незаменимых жирных кислот с длиной углеводородной цепи C₂₀, принадлежащих к омега-3 (ω-3) и омега-6 (ω-6)-группам. К числу жирных кислот, являющихся предшественниками эйкозаноидов, относятся эйкозапентаеновая кислота (EPA) – ω-3 кислота, имеющая пять двойных связей; арахидоновая кислота (AA) – ω-6 кислота с четырьмя двойными связями, и дигомо-гамма-

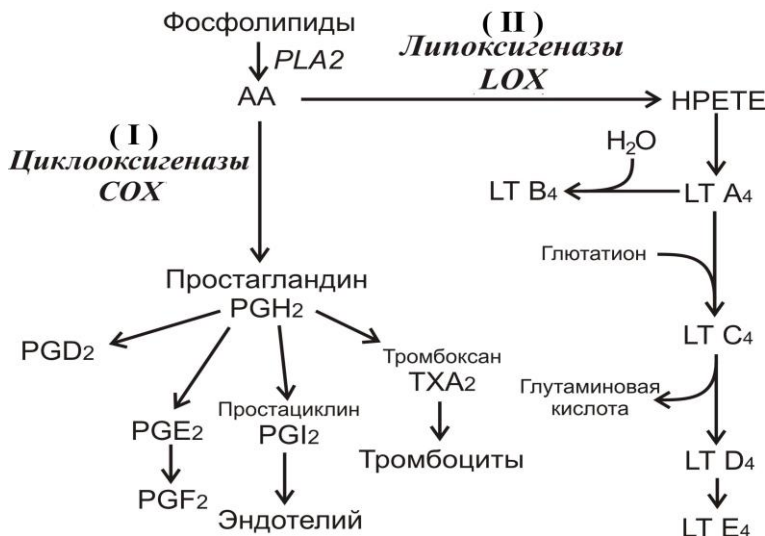


Рис. 76. Пути биосинтеза эйкозаноидов из арахидоновой кислоты (AA), которая отщепляется от молекул фосфолипидов под действием фосфолипазы A₂ (PLA₂). На схеме показано наличие двух путей синтеза эйкозаноидов: (I) – с участием циклооксигеназы (COX) образуются простагландины (PG) и тромбоксаны (TX); (II) – с участием липоксигеназы (LOX) образуется HETE – гидроперокси-эйкозотетраеновая кислота, а затем лейкотриены (LT).

линоленовая кислота – ω-6-кислота с тремя двойными связями. Эйкозаноиды, принадлежащие к группе ω-6, являются более активными инициаторами воспаления, чем ω-3. Существуют четыре группы эйкозаноидов:

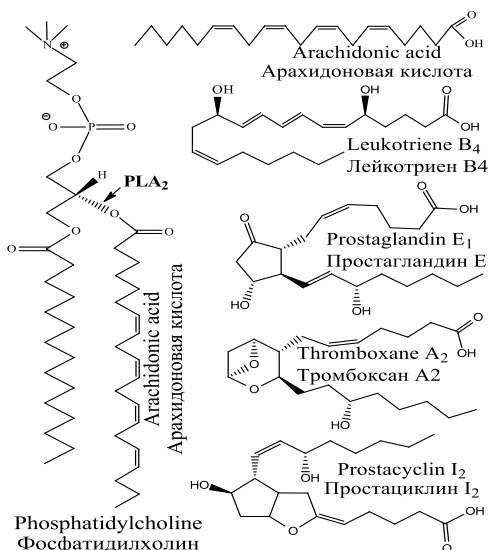


Рис. 77. Примеры эйкозаноидов. Показана молекула фосфатидилхолина, содержащая остаток арахидоновой кислоты, которую отщепляет фосфолипаза A₂ (PLA₂). Свободная арахидоновая кислота окисляется соответствующими оксидазами, в результате чего образуются лейкотриены, простагландины, тромбоксаны и простациклины.

простагландины, простацклины, тромбоксаны и лейкотриены. Эти группы, в свою очередь, подразделяются на две или три подгруппы, происходящие от ω -3 или ω -6 жирных кислот [1019;1020].

Синтез эйкозаноидов активируется под действием различных стимулов, к числу которых следует отнести механические травмы, действие цитокинов и некоторых гормонов. При этом активируется фосфолипаза A₂, способная отщеплять жирные кислоты от молекул фосфолипидов клеточных мембран (рис. 77).

Среди растительных полифенолов имеется большое число веществ, способных ингибировать активность фосфолипазы A₂, а также ферментов LOX и COX, участвующих в синтезе эйкозаноидов. Некоторые полифенольные ингибиторы COX-1 действуют при концентрациях менее 1мкМ и могут быть более эффективны, чем ацетилсалициловая кислота (аспирин), мишенью которой также является COX-1, поскольку суточные дозы ее потребления составляют от десятков миллиграммов до нескольких граммов, при том что это лекарство обладает нежелательными побочными эффектами [1021–1023].

Таблица 10. Некоторые примеры полифенольных (большей частью флавоноидных) ингибиторов ферментов сигнальной цепи арахидоновой кислоты.

Фосфолипаза A2	IC₅₀	Циклооксигеназа 2	IC₅₀	12-липоксигеназа	IC₅₀
Kampferol	7,50	Gambogenic acid	13,60	Anadanthoflavone	13,00
Morelloflavone	0,60	Genistein	15,00	Artonin E	2,30
Quercertin	6,50	Glycitein	2,50	Baicalein	0,64
Циклооксигеназа 1		Tectorigenin	3,00	Cirsiliol	1,00
Artonin E	2,50	Ohenethyl ferulate	4,35	Fisetin	0,25
Chrysin	5,00	Rosmarol	2,50	5-липоксигеназа	
Isoliquiritigenin	8,00	Baicalein	1,00	Artonin E	0,36
Kurarionone	0,60	Resveratrol	50,00	Cirsiliol	0,10
Kuraridin	0,60			Ginkgetin	0,33
Morusin	1,60			Kenusanone A	0,50
Quercetin	8,00	15-липоксигеназа		Luteolin	0,10
Sophoraflavanone G	0,10	Apigenin	4,00	Quercertin	0,30
Sophoraflavanone A	5,00	Baicalein	1,60	Gingerol	0,00
Catechin	0,11	Fisetin	1,50	Ginkgetin	0,33
Baicalein	0,67	Luteolin	0,60	Baicalein	7,00
Resveratrol	15,00	Mousin	3,30	Resveratrol	1,37

Примечание. Представлены наиболее эффективные ингибиторы. Концентрации полифенолов, достаточные для ингибирования указанных ферментов на 50 % (IC₅₀), представлены в мкМ. Более подробные сведения можно найти в работе [1012].

Кроме того, как следует из представленной таблицы (табл. 10), растения содержат также большое число высокоэффективных ингибиторов сигналов воспаления, действующих на различные мишени, эффективность которых еще предстоит исследовать. Так, эффективность наиболее изученных флавоноидов, например кверцетина, в подавлении аллергических процессов представляется довольно скромной в сравнении с активностью ресвератрола и, особенно, байкалеина, способных действовать одновременно на COX- и LOX-зависимые сигнальные пути.

2.5.6. Рецепторы, сопряженные с G-белком

Эйкозаноиды действуют на рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs, G-protein coupled receptors), известные также как семиспиральные трансмембранные рецепторы, участвующие в передаче сигнала через мембрану эукариотических клеток, включая клетки млекопитающих и человека, с поверхности в цитоплазму. Лиганды, связывающиеся с этими рецепторами, чрезвычайно разнообразны: молекулы пахучих веществ, гормоны, нейромедиаторы, и даже кванты света в рецепторах зрения. Эти рецепторы участвуют в таких сигнальных путях, как циклоаденозин-монофосфатный и глутаматный. Однако наибольшее количество белков принадлежит к родопсиноподобным рецепторам. В сумме эти рецепторы кодируются примерно 800-ми генов, составляют 4 % генома человека или около 10 % мембранных белков. Белки семейства GPCR являются важными мишенями для терапевтического воздействия в лечении таких заболеваний, как рак, воспалительные процессы, заболевания иммунной, нервной, сердечно-сосудистой и выделительной систем. Эти белки служат мишенями более чем 40 % лекарственных препаратов [1024-1027].

Количество и соотношение этих групп эйкозаноидов имеет непосредственное отношение к развитию различных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, аллергии, астма и рак. Так, ревматоидный артрит связан с инфильтрацией клеток иммунной системы (таких как лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги) в синовиальную жидкость суставов, где эти клетки высвобождают медиаторы воспаления, в результате чего происходит разрушение хряща. В этих процессах доминирующую роль играют Т-хелперные клетки первого типа (Th1), индукция которых осуществляется провоспалительными цитокинами TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 [1028]. Напротив, Т-хелперные клетки второго типа (Th2), индуцируемые цитокинами IL-4 и IL-13, участвуют в развитии аллергии и астмы [1029]. Соответственно, соотношение количества Th1/Th2 имеет большое значение в определении характера иммунного ответа [1030;1031].

Одним из наиболее перспективных путей в лечении иммунных заболеваний является контроль содержания цитокина IL-23, который является ключевым в развитии иммунного ответа. Было показано, что IL-23 участвует в активации Т-хелперов 17-го типа (Th-17). В этих процессах также участвует ряд других интерлейкинов, а также TNF- α . Использование

антител к этим интерлейкинам, и прежде всего, к ИЛ-23, позволяет успешно лечить некоторые виды аллергических заболеваний, например, псориатический артрит [1032;1033]. Кроме того, в снижении иммунной реакции большое значение имеет использование ингибиторов активности фосфолипазы А₂, в результате чего снижается концентрация свободной арахидоновой кислоты [1034].

Белок NF-κB играет существенную роль на завершающих стадиях воспалительных процессов, поскольку способствует экспрессии противовоспалительных генов и регулирует апоптоз лейкоцитов. Этот белок, присутствующий в клетках всех тканей, способен взаимодействовать с молекулой ДНК и является наиболее универсальным фактором, регулирующим транскрипцию. Его активация является первым «быстрым» ответом клетки на повреждающее воздействие. Индукторами активности NF-κB являются активные формы кислорода, окись азота, ионизирующая радиация, TNF-α, некоторые интерлейкины, липополисахариды бактериальных стенок и многие другие токсические агенты [1035;1036]. Подавление активности NF-κB может быть эффективным путем в лечении многих иммунных заболеваний [1037;1038]. Кроме того, блокирование сигнальных путей на определенных стадиях может иметь существенное значение в лечении болезней. Так, подавление продукции простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов может оказывать благотворное влияние на купирование болевых проявлений остеоартрита [1039]. Контролирование продукции простаноидов (простагландинов и тромбоксанов) или блокирование рецепторов к этим агентам имеет большое значение в лечении различных аллергических и иммунных заболеваний, включая различные виды дерматитов, астмы, ревматоидного артрита, энцефаломиелиита, рассеянного склероза [1040;1041].

2.5.7. Адипокины и метаболический синдром

Метаболический синдром включает набор нарушений, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа. Наиболее очевидным признаком метаболического синдрома является накопление жира в области живота и увеличение размеров талии. Кроме того, нарушается метаболизм глюкозы и жиров, повышается кровяное давление [1042]. Хотя в настоящее время представления о причинах и механизмах возникновения метаболического синдрома весьма противоречивы, большинство исследователей полагают, что отложения жира на внутренних органах, особенно отложения жира в печени, могут быть причиной нарушения инсулин-зависимой регуляторной системы, которая является движущей силой всех последующих нарушений метаболизма [1043]. Таким образом, нарушение регуляции метаболизма сахаров, связанное с повышением устойчивости к инсулину, называемое преддиабетическим синдромом, непосредственно следует за метаболическим синдромом и является фактором риска возникновения сердечно-

сосудистых заболеваний [1044;1045]. Их развитие начинается с разрушения клеток эндотелия и приводит к нарушениям всей артериальной системы, сопровождающееся эрозией и тромбозами. Это связано с активацией лейкоцитов, вызывающих окислительный стресс, а также с активацией экспрессии металлопротеаз, разрушающих белки внеклеточного матрикса коллаген, фибронектин и ламинин [1046]. Наблюдается также развитие воспалительных процессов, аллергических реакций и разрушение тканей, связанное с активацией иммунных клеток соединительной ткани мастоцитов, что приводит к высвобождению в кровь гистамина, цитокинов, хемокинов и протеаз (химаз и триптаз) [1047]. Метаболический синдром может быть причиной не только сердечно-сосудистых заболеваний, но также и большого числа других дисфункций, связанных с процессами воспаления, накопления в тканях активных форм кислорода и аллергических реакций. Так, повышается риск неврологических нарушений, включая инсульт, болезнь Альцгеймера, депрессии [1048], сексуальные дисфункции [1049]. Возможно развитие простатита [1050], нефрологических дисфункций [1051;1052] и парадонтозов [1053].

Для более полного понимания развития метаболического синдрома необходимо рассмотреть анатомические и физиологические особенности жировой ткани. Жировая ткань является рыхлой соединительной тканью, содержащей адипоциты, в цитоплазме которых присутствуют жировые капли [1054]. Кроме того, жировая ткань содержит фибробласты, макрофаги и клетки эндотелия. Она также пронизана мелкими кровеносными сосудами. У человека жировая ткань располагается в виде жировых отложений под кожей (подкожный жир), вокруг внутренних органов (висцеральный жир), в мышечной ткани (внутримышечный жир), в костном мозге, в тканях молочной железы. Биохимический состав и физиологические особенности, а также локализация жировой ткани в различных органах различаются.

У молодых женщин жир откладывается в области ягодиц и бедер, что определяется гормонами. При достижении менопаузы и снижении уровня эстрогенов жир мигрирует в область талии и откладывается преимущественно в животе. Аналогичное расположение жира в области живота характерно и для мужчин. Жир в области живота (абдоминальный жир) может располагаться поверхностно, но обычно большая его часть находится в виде отложений на внутренних органах (брыжеечная, окологепаточная, окологепаточная жировая ткань). Абдоминальное ожирение коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом второго типа, инсулинорезистентностью, определенными видами рака и артритами [1055]. Непосредственно под поверхностью кожи также находятся значительные отложения жира. Считается, что подкожный жир в меньшей степени, чем висцеральный, может служить причиной сердечно-сосудистых заболеваний и, предположительно, может даже оказывать защитное действие на организм [1056].

Адипоциты призваны поддерживать в крови необходимую концентрацию свободных жирных кислот и триглицеридов, а также регулировать инсулинорезистентность. Абдоминальный жир способен повышать инсулинорезистентность и развивать гипертонию [1057]. Накопление абдоминального жира увеличивается при стрессе и может служить причиной гормональных сдвигов, приводящих к нарушению здоровья [1058]. Это связано с тем, что жировая ткань является одним из важнейших органов эндокринной системы. В жировой ткани продуцируются цитокины, называемые адипокинами, которые участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы, в регуляции процессов воспаления и иммунных реакций, свертывании крови, метаболизме липидов, ангиогенезе, канцерогенезе и многих других процессах.

Таблица 11. Адипокины и их влияние на метаболические процессы.

Адипокин	Процессы	Заболевания и факторы риска
Адипонектин	Повышает чувствительность к инсулину, антиатерогенный эффект	Сахарный диабет второго типа, ишемическая болезнь сердца [1060-1062]
Апелин	Гипотензивный эффект, стимуляция сердечных сокращений, подавление секреции вазопрессина, повышение резистентности к инсулину	Заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет второго типа и ожирение [1063;1064]
Висфатин	Созревание В-лимфоцитов, апоптоз нейтрофилов, ускорение пролиферации нормальных клеток, предотвращение апоптоза раковых клеток, гипергликемический эффект	Диабет второго типа [1065;1066], ревматоидный артрит [1067], заболевания сердечно-сосудистой системы [1068], онкогенез [1069], воспаление и иммунитет [1070], болезнь Альцгеймера [1071]
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)	Уменьшение фибринолиза, ингибирование активности металлопротеаз матрикса	Ишемическая болезнь сердца, геморрагический диатез, рак, метаболический синдром, фиброз [1072]
Интерлейкин (IL-6)	Воспаление, иммунный ответ, дифференцировка клеток	Онкологические заболевания, кардиоваскулярные заболевания, диабет [1073-1075]
Лептин	Подавление аппетита, снижение активности щитовидной, поджелудочной, половых желез	Анорексия, геморрагический васкулит, тромбоз сосудов, ожирение, рак [1076-1078]
Фактор некроза опухоли (TNF- α)	Подавление развития некоторых опухолей, апоптоз клеток, системные воспаления, регуляция иммунного ответа	Инфекционные заболевания, лечение рака, ревматоидный артрит, системная волчанка [1079-1082]
Резистин (ADSF)	Воспалительные процессы, энергетический гомеостаз, функция эндокринной системы, резистентность к инсулину	Ожирение, сахарный диабет второго типа, сердечно-сосудистые заболевания [1083;1084]

К настоящему времени обнаружено более 600 адипокинов, являющихся белковыми биомаркерами метаболического синдрома, которые оказывают различное влияние на организм, хотя функции лишь немногих адипокинов подробно изучены [1059]. Было обнаружено, что нарушения секреции адипокинов, наблюдающиеся при ожирении, могут вызывать различные заболевания (табл. 11).

В целом, ожирение связано с избыточным потреблением калорийной пищи и недостаточным расходом энергии. Большой вклад в развитие ожирения вносят генетические и гормональные факторы. Снижение потребления пищи не всегда эффективно против ожирения, если расход энергии низок и организм стремится сохранить массу тела [1085]. Поэтому для похудения могут использоваться различные лекарственные препараты [1086;1087]. Растительные полифенольные соединения также могут быть эффективны в борьбе с ожирением и в профилактике развития различных заболеваний, связанных с ожирением. Исследования показывают, что механизм их действия может различаться.

Так, исследование действия кверцетина и ресвератрола на секрецию адипокинов у животных показало, что эти флавоноиды способны снижать секрецию висфатина, но ни один из указанных флавоноидов не оказывал влияния на секрецию лептина и адипонектина [1088]. Кверцетин и ресвератрол в ряду из более 20-ти исследованных флавоноидов оказались наиболее эффективными в нормализации уровня TNF- α в крови, что приводило также к нормализации уровня факторов воспаления: некоторых интерлейкинов, хемоаттрактанта моноцитов (MPC-1), киназы c-Jun-NH(2), PPAP- γ и др., регулируемых TNF- α [1089;1090]. Таким образом, кверцетин и ресвератрол являются мощными ингибиторами процессов воспаления, связанных с ожирением [1091]. Исследования рутина на организм крыс показали, что этот флавоноид способен возвращать к норме течение многих хронических процессов, связанных с метаболическим синдромом, таких как толерантность к глюкозе, нарушения функций печени и сосудистой системы, окислительный стресс и воспаление [1092]. Экстракт шелухи лука, богатый кверцетином и его производными, также может использоваться в лечении метаболического синдрома [1093]. Примечательно, что экстракт шелухи лука оказывал более эффективное действие на организм животных, чем очищенный препарат кверцетина [1094].

Иной механизм влияния на метаболический синдром был обнаружен в исследованиях действия нарингина у мышей, находящихся на высококалорийной диете. Было показано, что нарингин способен активировать АМФ-зависимую протеинкиназу (АМПК- α) посредством инициации фосфорилирования этого белка, что приводило к снижению инсулинорезистентности и подавлению окислительного стресса [1095]. Наряду с нарингином (или его агликоном нарингенином), способность снижать уровень глюкозы в крови была обнаружена в исследованиях даидзеина (daidzein) [1096].

В профилактике метаболического синдрома, генистеин (genistein) оказался эффективным в предотвращении развития неалкогольного стеатогепатита [1097]. Известно, что метаболический синдром сопровождается накоплением триглицеридов в печени, что приводит к активации свободно-радикального окисления, стимуляции воспалительных процессов, фиброобразованию вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1098]. Под действием генистеина в тканях печени и плазме крови наблюдалось снижение концентрации TNF- α и IL-6, ингибирование фосфорилирования I κ B- α и активация киназы JNK [1099]. Возможно, что главной мишенью генистеина является мембрана митохондрий адипоцитов, нарушение которой приводит к снижению уровня АТФ в клетке. Нарушение метаболической активности митохондрий наблюдается также при действии ресвератрола [1100]. В результате этого, происходит подавление роста и дифференцировки адипоцитов, снижение массы жировой ткани и снижение концентрации адипокинов в тканях. При этом снижается уровень глюкозы в крови [1101]. Нарушение дифференциации адипоцитов наблюдалось также при действии даидзеина, хотя механизмы действия этих флавоноидов несколько различаются [385].

Катехин зеленого чая EGCG обладает выраженным действием против ожирения. Этот флавоноид подавляет адипогенез путем приостановки клеточного деления адипоцитов. Наблюдается ингибирование экспрессии генов, ответственных за превращение фибробластов в адипоциты: C/EPB- α и PPAR- γ [1102]. При этом усвоение липидов пищи снижается и растет содержание липида в фекалиях [1103]. В митохондриях скелетных мышц экспрессируются гены, ответственных за окисление жирных кислот, т.е. активируются процессы «сжигания» жиров организмом [1104], хотя по данным других исследователей эффект окисления жиров, скорее, можно отнести к действию кофеина, а не EGCG [1105]. Полифенолы зеленого чая могут быть эффективны в нормализации уровня глюкозы, триглицеридов и холестерина в крови. Они снижают содержание в плазме продуктов перекисного окисления липидов, повышают антиоксидантный статус плазмы: увеличивают концентрации супероксиддисмутазы и других ферментов антиоксидантной системы [1106].

Большое количество работ посвящено исследованию участия полифенольных соединений винограда и продуктов виноделия в профилактике метаболического синдрома. Так, было обнаружено, что проантоцианидины виноградных косточек снижают концентрацию маркеров воспаления у животных, находящихся на диете, богатой жирами и углеводами. Снижается уровень TNF- α , IL-6, маркеров макрофагов, повышается экспрессия адипонектина [1107]. При этом наблюдается снижение процессов липогенеза в печени, экспрессируется ряд генов, участвующих в гликогенезе, гликолизе и липидном обмене в печени [1108].

Экстракты полифенолов, которыми особенно богата кожура красных сортов винограда, также могут оказывать влияние на метаболизм липидов у человека и животных, находящихся на диете, богатой жирами

Таблица 12. Влияние растительных полифенолов и полифенол-содержащих растительных продуктов на метаболический синдром.

Полифенолы или их источник	Механизм действия	Ссылка
Яблочный сок (неосветленный)	Снижение веса тела испытуемых после 4 недель приема по 750 мл/день. Осветленный сок не обладает этим действием.	[1115]
Флавоноиды цитрусовых	Подавление экспрессии генов стеарил-КоА-десатуразы-1, снижение содержания липидов и сахара в крови (регуляция через PPAR- α и PGC1- α). Возможно применение для профилактики атеросклероза	[1116;1117]
Мандариновый сок	Защита от окислительного стресса	[1118]
Полифенолы корицы	Экспрессия белков семейства TTP, оказывающих противовоспалительный эффект	[1119]
Полифенолы кожуры граната	Стимуляция роста бифидобактерий в кишечнике, снижение уровня холестерина в крови	[1120]
Антоцианины черного риса	Снижение агрегации тромбоцитов, снижение концентрации триглицеридов в крови, снижение веса тела	[1121]
Масло семян рапса	Экспрессия белков антиоксидантной системы, профилактика атеросклероза	[1122]
Флавоноиды плаунка (<i>Selaginella tamariscina</i>)	Антидиабетическая активность: снижение уровня глюкозы в крови, триглицеридов, холестерина, жирных кислот. Экспрессия белков антиоксидантной системы	[1123]
Экстракт батата (<i>Ipomoea batatas</i>)	Снижение секреции лептина, подавление экспрессии факторов воспаления и синтеза липидов, активация факторов липолиза	[1124]
Полифенолы черники	Снижение инсулинорезистентности, экспрессия PPAR, снижение веса печени, снижение веса тела и массовой доли жира, снижение содержания триглицеридов в крови	[1125;1126]
Различные части растения гранат (<i>Punica granatum</i>)	Противовоспалительная, антиоксидантная, противоопухолевая активность	[1127]
Полифенолы какао	Подавление адипогенеза и ожирения. Действует на рецептор инсулина, ингибирует IR-киназу и компоненты соответствующего сигнального пути	[1128]
Полифенолы фасоли (<i>Vigna angularis</i>)	Нормализация метаболизма липидов, снижение содержания липидов в печени, удаление избытка липидов с калом, снижение триглицеридов в крови, активация глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы	[1129]
Экстракт ореха (<i>Semecarpus apacardium</i>)	Существенное снижение (нормализация) концентрации глюкозы в крови, рост концентрации ферментов антиоксидантной системы	[1130]
Абакоптерин А из <i>Abacopteris penangiana</i>	Гиполипидемическое и противовоспалительное действие посредством ингибирования экспрессии NF- κ B	[1131]
Флавоноиды из <i>Litsea Coreana</i>	Повышение чувствительности к инсулину, рост концентрации супероксиддисмутазы, снижение в крови уровня свободных жирных кислот и триглицеридов, нормализация функций печени.	[1132]

Продолжение таблицы 12

Антоцианины морковного сока	Антиоксидантное и противовоспалительное действие. Снижение толерантности к глюкозе, нормализация функций печени	[1133]
Земляника	Снижение в крови концентрации триглицеридов, холестерина, снижение содержания окисленных продуктов в липопротеинах низкой плотности	[1134]
Флавоноиды из <i>Potentilla discolor</i>	Гипогликемическое и гиполипидемическое действие, повышение уровня антиоксидантных ферментов, защита β -клеток поджелудочной железы	[1135]
Экстракт из <i>Dodonaea viscosa</i>	Снижение резистентности к инсулину, подавление окислительного стресса, нормализация содержания липидов в крови	[1136]
Плод, мука и масло ананаса	По данным клинических испытаний, существенное снижение холестерина в плазме и липопротеинах высокой плотности	[1137]
Изофлавоны сои	Предотвращение ожирения путем регуляции функции гипоталамуса	[1138]
Флавоноиды лотоса <i>Nelumbo nucifera</i>	Снижение веса тела и массы жира. Регуляция активности ферментов липидного обмена печени	[1139]
Экстракт стебля <i>Cissus quadrangularis</i>	Повышение чувствительности к инсулину, восстановление функций печени. Действие сравнимо с препаратом метформин	[1140]
Экстракт оливкового масла	Нормализация функций сердечно-сосудистой системы и печени. Нет влияния на гипертензию	[1141]
Флавоноиды из масла солодки <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Снижение абдоминального ожирения, регуляция в печени ферментов PPAR- α и SREBP-1c	[1142]
Флавоноиды из Купены аптечной (<i>Polygonatum odoratum</i>)	Повышение чувствительности адипоцитов к инсулину	[1143]
Флавоноиды облепихи (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	Существенное снижение веса тела, жира в печени и висцеральных жировых отложений, снижение уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови.	[1144]
Водный экстракт плодов шелковицы (<i>Morus alba</i>).	Снижение веса тела и содержания жира в печени, нормализация жирового обмена, повышение уровня ферментов, защищающих от окислительного стресса	[1145;1146]
Полифенолы из зерен кофе	Снижение накопления жиров в печени и нормализация активности ферментов липогенеза	[1147]
Флавоноиды пилеи (<i>Pilea microphylla</i>)	Антидиабетический эффект: предотвращение ожирения, защита островковых клеток поджелудочной железы, предотвращение гипертрофии гепатоцитов, повышение уровня антиоксидантов в крови.	[1148]
Спиртовой экстракт Гибискуса (<i>Abelmoschus manihot</i>)	Снижение аккумуляции триглицеридов в адипоцитах, снижение уровня триглицеридов и свободных жирных кислот в крови, регуляция факторов транскрипции PPAR- γ , SREBP- α , ap2	[1149]

Примечание. В таблице не упомянуты наиболее изученные полифенолы, действие которых подробно описано выше. Большинство данных получено в экспериментах на животных, если не указано иное.

и сахарами. Наблюдается снижение содержания триглицеридов в мышцах, повышается экспрессия инсулин-зависимого транспортера глюкозы GLUT4, что снижает инсулинорезистентность и концентрацию глюкозы в крови, экспрессируются ферменты окисления жиров в митохондриях, например, экспрессируется ген митохондриальной гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы. Снижается транспорт жирных кислот и накопление жиров в мышцах [1109].

Кроме того, полифенолы винограда подавляют воспалительные процессы, действуя как антиоксиданты и активируя экспрессию белков-антиоксидантов. Полифенолы также блокируют экспрессию провоспалительных цитокинов, киназ и транскрипционных факторов, участвующих в развитии воспалительных процессов, и наоборот, активируют экспрессию генов, препятствующих воспалению [1110-1112]. Обогащение экстрактов виноградных косточек катехинами [1112] или использование смесей экстрактов красного винограда, изофлавонов сои и L-карнитина [1113], может усиливать профилактическое действие препаратов.

Полифенолы различных растительных продуктов, используемых в пищу или в качестве лекарственных препаратов, могут оказывать положительное влияние на течение метаболического синдрома и проявлений диабета второго типа. Однако механизмы их действия мало изучены и, вероятно, очень разнообразны (табл. 12). Большинство представленных исследований проведены на животных (мышьях и крысах), тогда как наблюдается огромный недостаток полноценных клинических испытаний действия этих веществ на организм человека. Это заставляет с осторожностью относиться к широко распространенному использованию указанных растительных материалов в качестве биодобавок.

Необходимо также отметить, что взаимодействие полифенольных соединений с белками, вероятно, может снижаться при длительном повышении уровня глюкозы в крови. Это связано с образованием ковалентных сшивок глюкозы с белками посредством неферментативного процесса, называемого гликозилированием. Было обнаружено, что связывание полифенолов с гликозилированными белками плазмы крови может снижаться в десять и более раз в сравнении с негликозилированными белками [1114]. Если данное явление достаточно универсально при взаимодействии полифенолов с различными рецепторами на поверхности клеток, то можно ожидать снижения эффективности действия полифенолов при хронических нарушениях метаболизма.

2.5.8. Фактор апоптоза TRAIL и антиканцерогенное действие

Апоптоз, или программируемая гибель клеток, является основной целью большинства терапевтических подходов в борьбе с раком. Поэтому фактор апоптоза цитокин TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), принадлежащий к суперсемейству белков TNF, привлекает внимание исследователей с момента его открытия в 1995 г. до настоящего времени [1150;1151]. В литературе белок TRAIL иногда называют также кластером

дифференциации CD253 (cluster of differentiation 253) [1152], или APO2-L [1153], или TRAIL/Apo2L.

Физиологическая роль TRAIL изучена недостаточно, однако было показано, что этот белок играет определенную роль в формировании памяти Т-лимфоцитов, в процессах гематопоеза, в развитии аутоиммунных заболеваний и множестве других явлений [1154;1155]. TRAIL играет значительную роль в антиопухолевой активности Т-лимфоцитов и клеток натуральных киллеров – NK-клеток [1156;1157]. Таким образом, через TRAIL осуществляется регулирование роста и метастазирования опухолей, что является важной частью иммунной защиты организма от развития канцерогенеза [1158;1159].

Этот белок содержит 281 аминокислоту и представляет гомотример, объединяющий три одинаковых молекулы. TRAIL находится на поверхности некоторых иммунных клеток (Т-клетки, NK-клетки). Существует также водорастворимая форма белка TRAIL. Растворимая форма TRAIL проявляет меньшую токсичность в отношении печени, чем форма, связанная с мембраной [1160], и может использоваться для инициации апоптоза опухолевых клеток. Циркулирующая в крови молекула TRAIL связывается с трансмембранными рецепторами клеточной смерти DR4 (TRAIL-R1) или DR5 (TRAIL-R2), находящимися на плазматической мембране раковых клеток (рис. 78), в результате чего запускается каскад химических процессов, приводящий к апоптозу.

Фактор апоптоза TRAIL продуцируется иммунными клетками (Т- и NK-лимфоцитами), прикрепляется к рецепторам клеточной смерти DR4/DR5 на поверхности раковых клеток, после чего формируется комплекс DISC, в котором участвуют также адапторный белок FADD и прокаспаза-8 или -10. Образующаяся далее каспаза-8 или -10 активирует каспазу-3 (возможно также -6 или -7), которая является эффектором апоптоза. Этот путь называется внешним. На него может оказывать влияние регулятор апоптоза белок с-FLIP (имеет также название CASP8). Возможна также активация каспазы-3 через митохондрии (MTX). В этом случае каспаза-8 или -10 активирует агонист апоптоза белок Bid (другое обозначение BH3), который через белки Вах и/или Вак действуют на мембраны митохондрий, в результате чего во внешней мембране митохондрий образуются поры, через которые высвобождается цитохром *c* (Cyt C). Последний через каспазы способен инициировать апоптоз. Действие белка Вах регулируется ассоциированными с ним регуляторными белками апоптоза Bcl-2, Dcl-XL и индуцибельным белком дифференциации клеток миелоидной лейкемии Mcl-1 (Induced myeloid leukemia cell differentiation protein). Действие каспазы-9 и каспазы-3 может модулироваться ингибиторами апоптоза XIAP, cIAP и Survivin, которые регулируются митохондриальным активатором каспаз SMAC (известен также, как Diablo). Повреждение митохондрий может быть вызвано также супрессором опухолей белком p53, действие которого проявляется в присутствии активных форм кислорода (ROS) или протеинкиназы Akt,

которая, в свою очередь, активируется фосфоинозитид-3-киназой (PI3K). На схеме показано, что Akt участвует также в регуляции клеточного деления через циклин-зависимые ингибиторы киназ p21, p27, или в регуляции выживания клеток через киназу ИКК и ядерный фактор NF-κB.

Таблица 13. Действие растительных полифенолов на молекулярные мишени путей апоптоза, индуцированных TRAIL (с изменениями и дополнениями из обзора [1169]).

Молекулярная мишень	Полифенол	Тип рака	Ссылки
Повышение экспрессии рецепторов клеточной смерти DR4/DR5	Кверцетин, кемпферол, апигенин, лютеолин, байкалеин, EGCG, силибин	Рак прямой кишки, поджелудочной железы, простаты, шейки матки, легких, лейкемия, меланома, глиома	[1172-1179]
Снижение экспрессии c-FLIP	Ресвератрол, кверцетин, мирицетин, генистеин	Меланома, глиома	[1180-1183]
Активация каспазы-8	Кверцетин, кемпферол, мирицетин, апигенин, лютеолин, EGCG, генистеин, силибин, ресвератрол	Рак прямой кишки, поджелудочной железы, печени, простаты, шейки матки, лейкемия, глиома	[1184;1184-1191]
Экспрессия, активация Bid	Кверцетин, апигенин, лютеолин, генистеин, силибин	Рак прямой кишки, печени, простаты, шейки матки, лейкемия, глиома	[1190;1192-1195]
Повышение экспрессии Bак	Кверцетин, ресвератрол	Рак простаты, нейробластома, лимфома	[1196;1197]
Повышение экспрессии Вах	EGCG, ресвератрол	Рак желудка, простаты	[1198;1199]
Снижение экспрессии Bcl-2	Кемпферол, мирицетин, EGCG, генистеин, даидзеин, ресвератрол	Рак печени, простаты, шейки матки, глиома	[1166;1181;1199;1199-1202]
Снижение экспрессии Bcl-XL	Кемпферол, EGCG, ресвератрол	Рак печени, простаты, шейки матки, меланома	[947;1166;1200;1203;1204]
Высвобождение цитохрома c	Кверцетин, ресвератрол	Рак прямой кишки, простаты	[947;1204]
Снижение экспрессии Akt	Кверцетин, кемпферол, EGCG, генистеин	Рак простаты, легких, глиома	[1200;1205;1206]
Снижение экспрессии сурвивина	Кверцетин, кемпферол, EGCG, силибин, ресвератрол	Рак простаты, легких, глиома, нейробластома	[1183;1196-1198;1200;1207]
Снижение экспрессии c-IAP	Флавопиридол	Лейкемия	[1208]
Снижение экспрессии XIAP	Лютеолин, ресвератрол, флавокавин, лютеолин	Рак простаты, шейки матки	[1172;1207;1209;1209;1210]
Активация каспаз-8,-3	Кверцетин, EGCG, генистеин, силибин, ресвератрол	Рак прямой кишки, поджелудочной железы, печени,	[1167;1177;1211]

TRAIL индуцирует апоптоз опухолевых клеток не только *in vitro*, но также на целом организме, как это было показано в доклинических исследованиях раковых заболеваний, проводимых на экспериментальных животных. По неизвестным пока причинам, активация сигнального пути TRAIL не оказывает токсичности в отношении нормальных клеток [1161], что отличает указанный фактор от TNF или FasL. Последние также могут запускать процессы апоптоза, но их использование в медицине весьма проблематично, поскольку эти белки проявляют высокую токсичность в отношении здоровых клеток различных органов, особенно в отношении клеток печени [1162;1163].

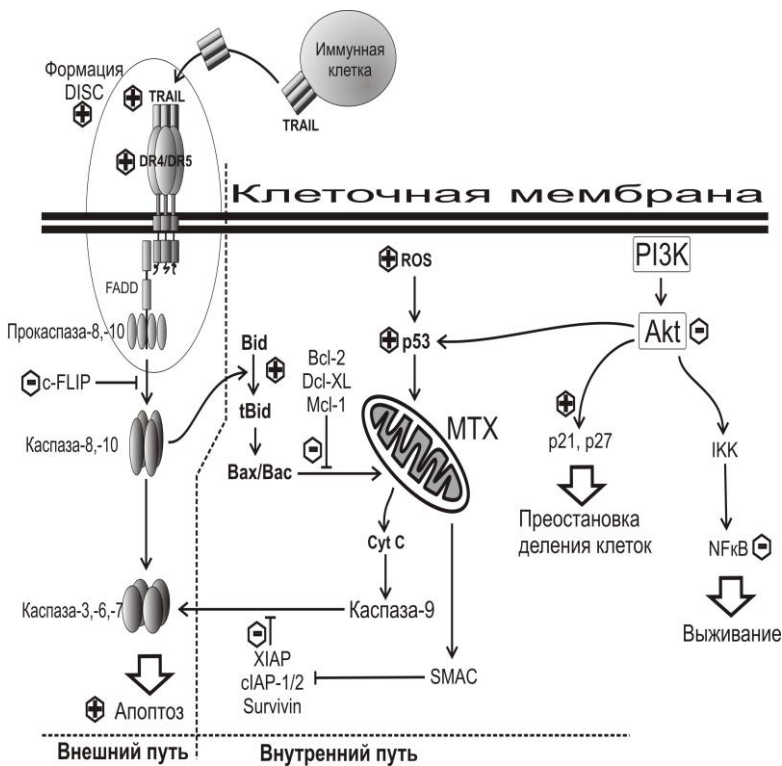


Рис. 78. Влияние полифенолов на сигнальные пути апоптоза. Заимствовано с изменениями из обзоров [1151;1153;1169]. Знаками (+) и (-) выделены компоненты сигнального пути, на которые полифенолы оказывают положительное или отрицательное влияние. DISC – сигнальный комплекс, индуцирующий гибель клеток, с-FLIP – регулятор апоптоза, Bid – белок апоптоза, Mcl-1 - индуцибельный белок дифференциации клеток миелоидной лейкемии, Cyt C – цитохром c, PI3K – фосфоинозитид-3-киназы, Akt – протеинкиназа B, p21 и p27 – ингибиторы клеточного деления на стадии G₁, IKK – ингибитор киназы каппа-B.

Клинические испытания с использованием рекомбинантного человеческого TRAIL в сочетании с обычной химиотерапией показали обнадеживающие результаты [1164;1165]. Однако некоторые раковые клетки обнаруживают устойчивость к активации сигнального пути TRAIL. Преодоление этой устойчивости и повышение способности клеток к апоптозу может существенно помочь в лечении различных видов рака [1153].

Многие полифенольные соединения, в большинстве случаев флавоноиды, обнаруживают синергическое действие с TRAIL, оказывая влияние на различные белки, участвующие в регуляции апоптоза, выживаемости или скорости деления клеток опухоли. Так, Нишикава первым обнаружил, что эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) зеленого чая способен усиливать действие TRAIL на клетки гепатокарциномы человека, посредством отрицательного регуляторного воздействия на белки Bcl-2а и Dcl-XL [1166]. Аналогичный механизм действия через белки Bcl-2, Dcl-XL и ряд других белков (не указаны на схеме) был обнаружен при действии EGCG и TRAIL на клетки карциномы простаты [1167]. Позже была показана эффективность действия кемпферола и TRAIL в отношении глиобластом, где указанный флавоноид инициировал деградацию сурвивина (survivin, рис. 78) и ингибирование Akt, что приводило к гибели клеток карциномы простаты [1168].

Кверцетин может усиливать действие TRAIL благодаря дефосфорилированию Akt и активации каспаз на клетках аденокарциномы человека. При этом не было обнаружено цитотоксичности в отношении нормальных клеток [1170]. Этими же авторами было показано, что кверцетин способен активировать каспазы-3, -8 и -9. Была обнаружена также способность кверцетина взаимодействовать с промотором сурвивина и препятствовать экспрессии этого белка [1171]. Сведения о действии флавоноидов и родственных соединений на различные компоненты сигнальной системы TRAIL-зависимого апоптоза приведены в таблице (табл. 13).

2.5.9. Профилактика нейродегенеративных заболеваний

В течение многих столетий традиционная медицина использует растительные материалы для лечения различных заболеваний нервной системы. Широко известны некоторые алкалоиды, которые могут взаимодействовать с различными рецепторами центральной нервной системы [1212]. Однако в последние годы было обнаружено, что растительные полифенолы также способны оказывать разнообразное действие на нервную систему, взаимодействовать со специфическими рецепторами на поверхности нейронов и клеток микроглии, защищать нервные клетки от окислительного стресса [1213-1219].

2.5.9.1. Проникновение через гематоэнцефалический барьер

Для того чтобы оценить возможность различных полифенольных соединений оказывать влияние на центральную нервную систему (ЦНС), прежде всего необходимо рассмотреть способность этих веществ проникать через гематоэнцефалический барьер (рис. 79).

Капилляры мозга характеризуются рядом отличий от капилляров других органов. Одним из таких отличий является образование плотных контактов между клетками, что существенно снижает проницаемость стенки капилляров для некоторых веществ. Эта функциональная особенность получила название гематоэнцефалический барьер (BBB).

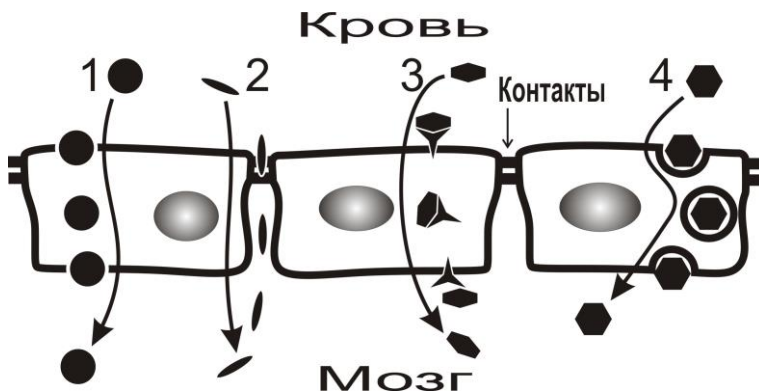


Рис. 79. Упрощенная схема транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер (BBB). Показан слой клеток эндотелия, выстилающего капилляры мозга. В отличие от эндотелия в других органах, между клетками эндотелия мозга имеются плотные контакты, образованные преимущественно белками окклюдина и клаудином. Плотные контакты затрудняют транспорт веществ в промежутках между клетками, присутствующий в капиллярах других органов. Хотя это ограничивает возможности переноса веществ через эндотелий, вещества продолжают транспортироваться из крови в ткани мозга путем пассивной диффузии через мембраны клеток (1) и через плотные контакты (2) с участием специализированных белковых рецепторов и транспортеров (3) или посредством транцитоза, включающего последовательные процессы эндо- и экзоцитоза (4).

Наличие барьера не предполагает снижение потока питательных веществ через стенки капилляров. Напротив, мозг является самым энергопотребляющим органом в теле человека и требует постоянной доставки источников энергии и удаления продуктов метаболизма. BBB необходим для строгого контроля этих потоков и препятствует проникновению веществ, которые могли бы нарушить или изменить работу мозга. Аналогичные барьеры существуют не только в головном, но также в спинном мозге и в капиллярах сетчатки глаза.

Благодаря наличию плотных контактов между клетками эндотелия большинство веществ не могут свободно диффундировать в межклеточных промежутках, что создает условия для высокоизбирательного транспорта

Таблица 14. Действие потребления (большой частью перорального) флавоноидов и флавоноид-содержащих растительных продуктов на когнитивные функции и внутриклеточные сигнальные системы мозга.

Вещество	Действие	Ссылки
Отвар какао, эпикатехин какао	Улучшение памяти и обучаемости, снижение риска болезни Альцгеймера и инсульта, повышение жизнеспособности нейронов при интоксикации, повышение синаптической пластичности	[1226-1229]
Экстракты флавоноидов из листьев гинкго (<i>Ginkgo biloba</i>)	Повышение уровня внеклеточного дофамина и ацетилхолина	[1230]
Соки или флавоноиды из черники и земляники (клубники), ежевики, винограда, сливы	Уменьшение риска снижения когнитивных функций у пожилых людей, положительное действие на когнитивные функции грызунов, повышение активности микроглии. Активация NF-κB и MAPK	[1231-1236]
EGCG зеленого чая или отвар зеленого чая	Нейропротекторная активность, улучшение когнитивных функций, улучшение внимания, транквилизаторное и анксиолитическое действие, действие на холинэргическую систему, систему глутатиона, системы CREB и Vcl-2, защита от окислительного стресса	[1237-1242]
Проантоцианидины винограда	Улучшение памяти, синаптической пластичности, способности к обучению, снижение риска болезни Альцгеймера	[1243;1244]
Антоцианидины пальмы акаи	Защитное действие на клетки микроглии, снижение COX-2, p38, TNF-α, NF-κB	[973]
Полифенолы красного батата	Улучшение когнитивных функций, усиление биогенеза митохондрий нейронов гиппокампа	[1245]
Нарингенин (Naringenin), нарингин (Naringin)	Транквилизаторное и анксиолитическое действие, улучшение переносимости стресса обездвиживания, нейропротекторное, противовоспалительное, антиоксидантное действие, взаимодействие с сайтом связывания диазепама, рецептора GABA, защита митохондрий, повышение уровня TNF-α в мозге	[1246-1248]
Пикногенол (<i>Pycnogenol</i>) из сосны приморской	В исследовании на студентах обнаружено улучшение внимания, памяти, исполнительности и настроения. У пожилых женщин облегчение симптомов менопаузы	[1249;1250]
Спиртовой экстракт плодов моринды цитрусолистной (<i>Morinda citrifolia</i> L.)	Улучшение памяти, рост церебрального потока крови, ингибирование окислительного стресса и ацетилхолин-эстеразной активности	[1251]
Генистеин (Genistein)	Улучшение памяти и обучаемости, долговременное улучшение когнитивных функций при болезни Санфилиппо	[1252-1254]

Продолжение таблицы 14

Силимарин (Silymarin)	Защита от окислительного стресса, хелатирование Mn, активация ацетилхолинэстеразы, улучшение состояния при болезни Альцгеймера	[1255;1256]
Силибинин (Silibinin)	Улучшение памяти, снижение окислительного стресса в мозге мышей, больных диабетом, действие на холин-эргическую систему, улучшение энергетического обмена мозга, ингибирование агрегации бета-амилоида	[1257-1260]
Оливковое масло высокой чистоты (Extra virgin)	Улучшение памяти и обучения у пожилых мышей, снижение проявлений болезни Альцгеймера	[1261]
Грецкие орехи	После 8 недель потребления студенты колледжа улучшили результаты вербального теста по логике на 11,2 %. Изменений невербального теста по логике, памяти и настроения не обнаружено	[1262]
7,8-дигидроксифлавонон	Агонист рецептора тирозинкиназы B (TrkB), участвующего в патогенезе Альцгеймера. Молекула проходит через гематоэнцефалический барьер	[1263]
Лютеолин (Luteolin)	Антидепрессант. При концентрации 1–10 мкМ предотвращает гибель нейронов и влияет на экспрессию белков стресса в гиппокампе	[1264]
Ликуритигенин (Liquiritigenin)	Улучшение памяти и способности к обучению, ингибирование астроцитов гиппокампа и сигнального пути Notch-2, относящегося к болезни Альцгеймера	[1265]
2'-метокси-6-метилфлавонон	Седативное и анксиолитическое действие. Активатор и модулятор рецептора GABA(A)	[1266]
Морин	Терапия болезни Альцгеймера, снижение фосфорилирования τ -белка и образования клубков филаментов в гиппокампе	[130]
Кверцетин, рутин	Улучшение памяти и способности к обучению у животных после интоксикации, защита нейронов гиппокампа	[1267;1268]
Гесперидин (Hesperidin)	Анксиолитическое действие, улучшение памяти после интоксикации	[207;1269]
Глабридин (Glabridin)	Сохранение памяти и способности к обучению при диабете у крыс	[1270]
Изофлавоны сои	Улучшение памяти и способностей к обучению в экспериментах на животных (на людях данные противоречивы). Защита от воспаления индуцированного бета-амилоидом при болезни Альцгеймера, подавление экспрессии NF- κ B и Toll-подобного рецептора, повышение энергетики митохондрий тканей мозга	[1271-1275]
Байкалеин (Baicalein)	Седативный и анксиолитический эффекты, действие на систему GABA	[1276]

Апигенин (Apigenin)	Защита мозга от токсического действия бета-амилоида	[1277]
Троксерутин	Защита мозга мышей от повышенного содержания холестерина, проявлений диабета и болезни Альцгеймера, защита нейронов от апоптоза	[1278]
Икариин (Icariin)	Нейропротекторное действие от окислительного стресса и нейродегенерации, активация MAPK, защита нейронов при болезни Альцгеймера у мышей, лечебное действие у пациентов с небольшими когнитивными нарушениями	[1279;1280]
Абакоптерин E (Abacopterin E) из папоротника (<i>Abacopteris penangiana</i>)	Защита нейронов от окислительного стресса, улучшение памяти и обучаемости у животных	[1281]
Даидзеин, даидзин (daidzein, daidzin)	Нормализация когнитивных функций животных при нарушениях холинэргической системы	[1282]
Фисетин (fisetin)	Нейропротекторное действие у животных с болезнью Хантингтона, действие на протеинкиназы каскада ERK	[1283]
Нобилетин (nobiletin) из цитрусовых	Улучшение памяти, антидепрессант, действие на норадренергическую и дофаминовую системы	[1284]

Примечание. Большая часть экспериментов проведена на животных (грызунах). Эксперименты на человеке указаны в тексте.

веществ [1220–1222]. Считается, что только небольшие полярные молекулы, такие как вода, глицерин или мочевины, способны проникать в области контактов. Свободная диффузия веществ через мембраны клеток эндотелия также весьма ограничена благодаря гидрофобному барьеру фосфолипидного бислоя мембран. Через гидрофобный барьер могут проникать, в основном, вещества мало растворимые в воде, но растворимые в жирах. Многие вещества транспортируются с помощью специализированных белковых переносчиков. Оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера для жирорастворимых веществ является сложной задачей и производится экспериментально, как на клеточных моделях, так и на животных.

Биодоступность полифенольных соединений для тканей мозга очень мала. Например, прямое введение в желудок больших количеств EGCG в течение суток позволяла получить очень высокие концентрации этого вещества в плазме крови, но при этом его концентрация в мозге составляла 5–10 % от концентрации в крови. Таким образом, для достижения терапевтических концентраций EGCG в мозге было необходимо повышать его концентрацию в крови до чрезмерно высоких значений [1223]. Исследование других флавоноидов показало, что кверцетин плохо проникает через BBB, но проникнув, накапливается в таких отделах мозга, как гиппокамп, полосатое тело (стриатум), мозжечок, где его концентрация может достигать 1 мг на

грамм белка ткани мозга. Кемпферол и изорамнетин проникают лучше и средняя концентрация этих веществ в мозге может достигать нескольких сот наногرامмов на грамм белка [1224]. В настоящее время появились сомнения относительно адекватности оценок степени проникновения полифенольных соединений в мозг, а также эффективности действия малых концентраций этих веществ [1225], поскольку, несмотря на кажущееся низкое содержание этих веществ в тканях нервной системы, имеется много экспериментальных свидетельств их эффективного действия на поведенческие реакции и когнитивные функции животных и человека (табл. 14).

Кроме того, было обнаружено, что после проникновения в ткани мозга флавоноиды могут подвергаться значительной модификации. Так, катехины конъюгируют с гликозидами и присутствуют в форме глюкуронидов, которые также обладают способностью защищать клетки от окислительного стресса [1285] и могут хелатировать катионы железа [1286]. Более того, химическая модификация флавоноидов и других растительных полифенолов может быть использована для доставки этих веществ в мозг, где они могут проявлять высокую активность. Так, предлагается использовать полностью ацелированную форму EGCG в качестве предшественника лекарства. Было показано, что при этом активный EGCG высвобождается в цитоплазме клеток благодаря действию внутриклеточных эстераз [1287–1289]. Использование флавоноидов в качестве строительных блоков для создания веществ, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и проявлять лекарственную активность в клетках мозга, является одной из наиболее перспективных стратегий исследования [1290].

2.5.9.2. Влияние флавоноидов на рецепторы нейронов

Влияние флавоноидов на деятельность мозга определяется не только антиоксидантной активностью, способностью хелатировать катионы металлов переменной валентности, влиять на активность протеинкиназ. Обнаружено также специфическое для нервной ткани действие этих веществ, поскольку некоторые флавоноиды способны оказывать влияние на рецепторы ацетилхолина и GABA. Так, цветы ромашки аптечной (*Matricaria recutita*) обладают успокаивающим действием благодаря присутствию апигенина [1291]. Цветы пижмы (*Tanacetum parthenium*), также богатые апигенином, используются в традиционной медицине для лечения мигрени и эпилепсии. Это действие может объясняться способностью апигенина влиять на рецепторы GABA, являющиеся главными тормозными медиаторами нервной системы [1292]. Успокаивающее действие цветов липы объясняют присутствием кверцетина и кемпферола, обладающих седативным эффектом [1293]. Успокаивающее действие вереска также объясняют высоким содержанием кверцетина [1294] и его способностью ингибировать активность моноаминоксидазы (MAO-A).

Рецепторы GABA

GABA (gamma-aminobutyric acid, или ГАМК – гамма-амномасляная кислота) является основным тормозным медиатором позвоночных животных и человека [1295]. GABA является агонистом соответствующих рецепторов GABA. Различают ионотропные GABA_A- и метаболотропные GABA_B-рецепторы. Ионотропные GABA_A-рецепторы являются лиганд-зависимыми ионными каналами, тогда как рецепторы GABA_B являются рецепторами, сопряженными с G-белком. Рецепторы GABA_A являются членами суперсемейства лиганд-зависимых ионных каналов, находящихся в мембранах, представляют собой пентамерные белковые структуры, в состав которых входят различные комбинации субъединиц, содержащих четыре трансмембранных домена каждая. Один из доменов (TM2) участвует в образовании канала для хлора. Их структура имеет сходство с никотиновыми рецепторами ацетилхолина [1296]. Рецепторы образуются из комбинации субъединиц $\alpha 1$ – $\alpha 6$, β – $\beta 3$, $\gamma 1$ – $\gamma 3$, δ . Хотя теоретически комбинаций может быть очень много, было обнаружено только 10 комбинаций, причем в мозге доминирует всего несколько комбинаций [1297].

Фармакология рецепторов GABA_A сложна и не до конца исследована. Известно, что эти рецепторы активируются гамма-аминомасляной кислотой и избирательно блокируются алкалоидом бикакуллином (bicuculline). Рецептор GABA_A содержит большое число различных сайтов аллостерического регулирования, способных модулировать работу этого рецептора. Среди них следует назвать бензодиазепины, барбитураты, нейростероиды, общие анестетики, антиконвульсанты и седативные агенты.

К числу агентов, способных влиять на рецептор GABA_A, следует отнести также флавоноиды [1215]. Флавоноиды взаимодействуют с GABA_A-рецепторами в тех же сайтах, что и бензодиазепины – одни из наиболее часто используемых лекарственных препаратов. Известно, что при взаимодействии с аллостерическими сайтами GABA_A, так называемыми бензоадепиновыми сайтами, увеличивается поступление хлора в цитоплазму, повышается тормозной постсинаптический потенциал и снижается возбудимость нейронов. Благодаря этому, бензодиазепины и соответствующие флавоноиды действуют как антиконвульсанты, обладают седативным, снотворным и анксиолитическим эффектом [1298].

Флавоноиды, в большинстве случаев принадлежащие к флавонам, а также их синтетические аналоги способны взаимодействовать с различными сайтами рецепторов GABA_A и благодаря этому влиять на их функционирование (рис. 80).

Такие природные флавоны, как апигенин из ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*) [1291] и пижмы девичьей (*Tanacetum parthenium*) [1292] способны взаимодействовать с сайтами бензодиазепинов с константой диссоциации $K_i = 4 \mu\text{M}$. 6-метилапигенин из валерианы (*Valeriana officinalis*) взаимодействовал с константой диссоциации 495 нМ [1299], что предполагает действие апигенина в качестве агониста

GABA. Динатин (dinatin), скрофулеин (skrofulein) и гиспидулин (hispidulin), выделенные из полыни (*Artemisia herba-alba*) действовали на рецепторы GABA_A с величинами полумаксимальной концентрации ингибирования IC₅₀ 1,3 мкМ, 23 мкМ, 104 мкМ и 8 мкМ соответственно [1300].

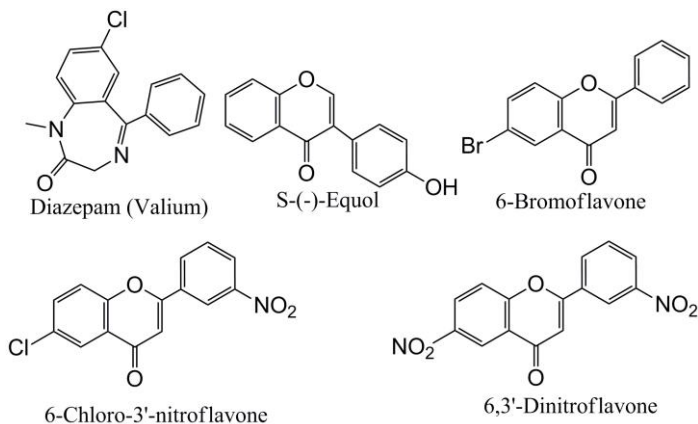


Рис. 80. Модулятор GABA_A-рецепторов диазепам, известный под торговым названием валиум, а также флавоноиды, способные взаимодействовать с GABA_A-рецепторами в сайтах связывания бензодиазепинов, подобных валиуму. Представлен природный флавоноид S(-)-эквиол и синтетические флавоноиды 6-бромовалон, 6-хлоро-3'-нитрофлавонон и 6,3-динитрофлавонон. Рисунок составлен по материалам обзора [1215].

Кризин (chrysin), полученный из страстоцвета (*Passiflora coerulea*), взаимодействовал с константой диссоциации $K_i = 3$ мкМ и проявлял выраженные свойства антиконвульсанта [1301]. Флавонон байкалин из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), обладает выраженным анксиолитическим и седативным эффектом. Было обнаружено, что этот агент взаимодействует предпочтительно с определенными субтипами GABA_A-рецепторов, содержащих субъединицы α_2 и α_3 , в отличие от бензоадепинов, не обладающих подобной специфичностью [1302].

Синтетические производные флавонов могут обладать высокой активностью в отношении GABA_A-рецепторов, существенно превышающей активность их природных аналогов. Некоторые из них обладают выраженной специфичностью в отношении определенных подтипов рецепторов GABA_A, что предполагает возможность тонкого регулирования их действия на различные аспекты психической деятельности. Так, недавно полученные 3-Alkyl- и 3-amido-isothiazoloquinolin-4-ones обладали величиной сродства с рецепторами GABA_A $K_i = 2,8$ нМ [1303]. Другой недавно полученный синтетический флавонон 3-Гидроxy-2'-methoxy-6-methylflavone обладал величиной EC₅₀ = 1,4–2,5 нМ и проявлял анксиолитическое действие на мышцах в количестве 1–100 мг/кг веса животного. При этом не наблюдалось седативного или миорелаксантного действия.

Было показано, что этот агент обладает способностью к позитивному аллостерическому модулированию строго определенного типа рецептов ($\alpha 3\beta 2/3\gamma 2L$) и прямой активацией рецептора $\alpha 4\beta 2/3\delta$ [1304]. Полученный в этой же лаборатории 2'-Methoxy-6-methylflavone взаимодействовал с другим сайтом на поверхности GABA_A-рецептора и был способен непосредственно активировать проницаемость ионного канала у рецепторов, содержащих субъединицы $\alpha 2/\gamma 2$. В экспериментах на животных этот агент проявлял анксиолитическое и седативное действие, зависящее от дозы [1266]. Недавно проведенное исследование эфиров флаван-3-олов обнаружило их способность к позитивной модуляции работы GABA_A рецепторов, что проявляется в действии, аналогичном действию общих анестетиков. Производное, обозначенное как Fa173, блокировало потенциацию GABA_A-рецепторов в ответ на высокие, но не низкие, концентрации диазепама [1305]. Примечательно, что производные ретрохалконов, полученные путем метилирования и галогенирования определенных сайтов, также способны к положительной аллотропной модуляции GABA_A-рецепторов [1306].

Рецепторы глутамата

Флавоноиды способны влиять на функционирование рецепторов глутамата. Рецепторы глутамата располагаются на постсинаптической мембране и широко распространены в нервной системе. Они участвуют в постсинаптическом возбуждении нейронов. Их нормальное функционирование важно в формировании памяти и способности к обучению. Нарушение функции глутаматных рецепторов может быть причиной многих нейродегенеративных заболеваний. Известно несколько типов глутаматных рецепторов. Так, ионотропные рецепторы образуют трансмембранный канал, который открывается, когда глутамат связывается с рецептором. Классификация ионотропных глутаматных рецепторов основана на способности некоторых веществ связываться с рецептором более специфично, чем глутамат, что приводит к открыванию канала (действие агонистов). Так, часть глутаматных рецепторов, агонистом которых является *n*-метил-D-аспартат (N-methyl-D-aspartate), называются NMDA-рецепторами. Глутаматные рецепторы, агонистом которых является производное пропионовой кислоты (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid – AMPA) называются рецепторами AMPA.

Известно, что чрезмерная активация этих рецепторов индуцирует вход Ca²⁺ в цитоплазму (дисгомеостаз кальция), что через сигнальную цепь может активировать ферменты, ответственные за продукцию свободных радикалов и другие процессы, приводящие к повреждению и гибели нейронов [1307-1309]. Поэтому блокирование этих рецепторов широко используется в терапии когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний. В частности, при появлении чувства страха вследствие нарушений функционирования подкоркового ядра – миндалевидного тела (corpus amygdaloideum) и префронтальной коры мозга могут использоваться

блокаторы NMDA-рецепторов [1310;1311]. В лечении эпилепсии или других психических нарушений, например страшных воспоминаний, могут быть эффективны блокаторы или модуляторы AMPA-рецепторов [1312;1313].

Имеются свидетельства способности некоторых полифенольных соединений модулировать или блокировать работу AMPA- и NMDA-рецепторов или компонентов цепи передачи сигналов от этих рецепторов, что позволяет предотвращать апоптоз нейронов и нормализовать их функционирование (рис. 81).

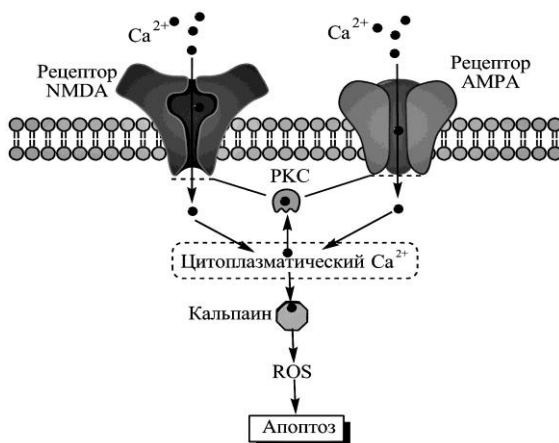


Рис. 81. Схематическое изображение регуляции процессов апоптоза нейронов через глутаматные рецепторы NMDA и AMPA. При действии глутамата или соответствующих агонистов (NMDA или AMPA) трансмембранные каналы рецепторов открываются, в результате чего в цитоплазму проникают катионы кальция, которые могут увеличивать активность протеиназы кальпаина, что инициирует процессы апоптоза нейронов путем высвобождения активных форм кислорода (ROS) из митохондрий [1324;1325]. Возможна также активация протеинкиназы C (PKC), которая изменяет (обычно увеличивает) проникновение кальция в цитоплазму путем фосфорилирования определенных аминокислот и увеличения времени открытого состояния каналов [1326;1327]. Полифенольные соединения способны влиять на активность компонентов сигнальной системы [20].

Наибольшее число работ посвящено изучению действия катехинов чая, прежде всего, действия EGCG на рецепторы NMDA, в результате которого наблюдается ингибирование избыточного входа кальция в клетку, снижается содержание активных форм кислорода и азота в цитоплазме и предотвращается нарушение функционирования и апоптоз нейронов [1314–1317]. Подобно катехинам чая, на систему NMDA могут влиять кверцетин [1318], троксерутин [1319], мангиферин, морин [1320], ресвератрол [1321] и байкалеин, которые способствуют восстановлению гомеостаза кальция и снижению концентрации ROS. Имеются также немногочисленные сведения о действии флавоноидов через рецептор AMPA. К ним относятся морин [1322] и ресвератрол [1323].

Роль холинэргической системы в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, хорошо известна [1328–1330]. В работе холинэргической системы ведущую роль играют рецепторы ацетилхолина (холинэргические рецепторы) и ацетилхолинэстераза. Известно два типа рецепторов ацетилхолина: никотиновые (nAChR) и мускариновые (mAChR), для которых агонистами являются никотин и мускарин соответственно.

Никотиновые рецепторы находятся преимущественно в преганглионарных синапсах центральной нервной системы, а также симпатической и парасимпатической нервных систем, в нервно-мышечных синапсах, в мозговом веществе надпочечников. Эти рецепторы обладают свойствами трансмембранных ионных каналов для Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и участвуют в деполяризации постсинаптической мембраны, необходимой для передачи сигнала возбуждения. Мускариновые рецепторы не являются каналами, но обладают метаболотропными свойствами и сопряжены с G-белками. Никотиновые рецепторы ацетилхолина находятся на постсинаптической мембране (рис. 82), и их функционирование зависит от присутствия ацетилхолина, который выбрасывается в синаптическую щель пузырьками пресинаптической терминали и удаляется из синаптической щели ацетилхолинэстеразой, находящейся на постсинаптической мембране. Активность этого фермента призвана прерывать передачу химического сигнала. Таким образом, регуляция синаптической передачи может осуществляться веществами, способными влиять как на рецепторы ацетилхолина, так и на работу ацетилхолинэстеразы.

Многие полифенольные соединения способны ингибировать ацетилхолинэстеразную активность, способствуя, таким образом, передаче сигнала в синапсе [20]. В настоящее время известно более сотни флавоноидов, обладающих способностью ингибировать ацетилхолинэстеразную активность, и их число быстро растет [1331].

Исследования на людях показывают, что диета, богатая растительными полифенольными соединениями, многие из которых принадлежат к флавоноидам, может быть эффективна в предупреждении развития нейродегенеративных заболеваний, возрастных изменений мозга и деменции. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что EGCG [1332], кверцетин [1333], богатые полифенолами экстракты черники [1334] могут облегчать течение когнитивных заболеваний, улучшать память и способность к обучению.

Было показано, что EGCG способен формировать докинг-комплекс с соответствующими сайтами на молекуле ацетилхолинэстеразы, благодаря чему осуществляется регуляция холинэргической передачи нервного импульса [1237]. Более того, наблюдается синергическое действие EGCG с некоторыми лекарственными веществами, используемыми в лечении болезни Альцгеймера, действие которых также направлено на ацетилхолинэстеразную активность. Например, такой синергизм был обнаружен

в отношении ингибитора ацетилхолинэстеразы алкалоида гуперцина А (huperzine A), что позволяет существенно снизить лекарственные дозы токсичного алкалоида [1335] и увеличить время ингибирующего действия этого агента [1336]. Способность EGCG подавлять активность ацетилхолинэстеразы, а также оказывать на клетки разнообразное действие, способствующее их выживанию и функционированию, включая подавление окислительного стресса, снижение концентрации цитокинов (TNF- α), интерлейкинов, снижение экспрессии NF- κ B, каспазы-3, может существенно улучшать функционирование мозга после действия отравляющих веществ. Например, ежедневное потребление EGCG

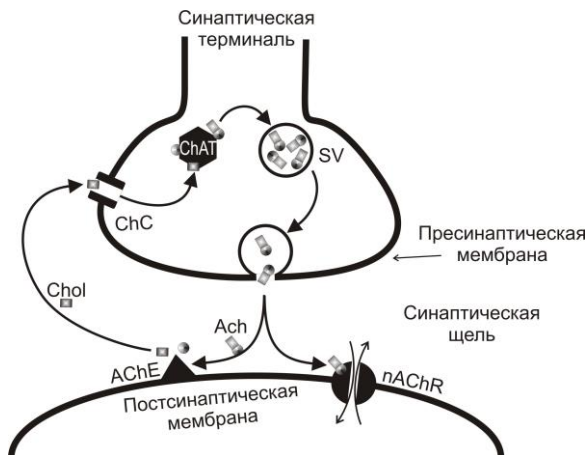


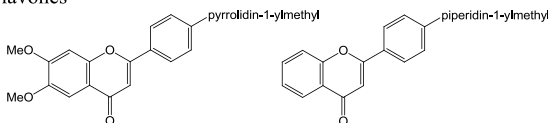
Рис. 82. Схематическое изображение синаптической передачи сигнала с помощью ацетилхолина. Ацетилхолин (ACh) находится в синаптических везикулах нервного окончания аксона нервной клетки. При деполяризации синаптической терминали синаптические пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной и высвобождают ацетилхолин в синаптическую щель. Ацетилхолин достигает постсинаптической мембраны, находящейся на дендритах или теле другой нервной клетки, где может взаимодействовать с никотиновым ацетилхолиновым рецептором (nAChR), в результате чего в молекуле рецептора открывается канал для катионов, что вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны, необходимую для передачи нервного импульса. Часть ацетилхолина взаимодействует с ацетилхолинэстеразой и расщепляется, образуя ацетат и холин. Холин возвращается в синаптическую терминаль с помощью переносчика холина (ChC), вновь ацетилируется с участием фермента холинацетилтрансферазы (ChAT). Образовавшийся ацетилхолин возвращается в синаптические пузырьки.

в количестве 50–100 мг на кг веса тела эффективно устраняет долгосрочные поведенческие отклонения и улучшает биохимические параметры мозга у животных после внутриутробного алкогольного отравления [1337]. Существенной ингибирующей активностью в отношении ацетилхолинэстеразы обладает также кверцетин, который в сравнительном исследовании оказался эффективнее (ингибирование на 76 %), чем флавоноиды генистеин, биоханин А, нарингин, силибинин, апигенин, лутеолин-7-О-галактозид, кемпферол-3-О-галактозид, диосмин и силимарин [1338]. Высокая активность кверцетина была показана также

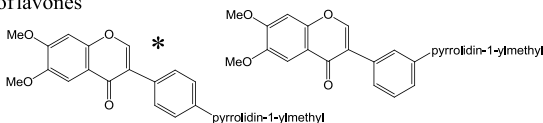
в сравнении с тамариксетином (tamarixetin) и гликозидами мирицетина [1339]. Кверцетин (потребление 50 мг/кг в день) способен защищать нейроны гиппокампа от окислительного стресса, вызванного действием полихлорированных дифенилов, которые известны как высокотоксические загрязнители окружающей среды [1340].

Производные изофлавонов рассматриваются как наиболее многообещающие ингибиторы ацетилхолинэстеразной активности (рис. 83). Большой интерес представляют также флавоны и халконы. Для повышения активности в молекулах должны присутствовать ОМе-группы в положениях С6 и С7. Присутствие пиперидиновых, пирролидиновых или аминотетилловых групп в положениях С3' или С4' также повышает ингибирующие свойства флавоноидов [1331]. Для сравнения с наиболее активными синтетическими флавоноидами следует упомянуть также IC_{50} некоторых распространенных природных флавоноидов. Так, для кверцетина, по данным различных исследований, приведенным в обзоре [1331], IC_{50} находится в пределах 20–350 мкМ, апигенина около 120 мкМ, лютеолина 25–65 мкМ, кемпферола 3–93 мкМ, что свидетельствует о том, что их активность в тысячи раз ниже, чем активность указанных синтетических производных.

Flavones



Isoflavones



Chalcones

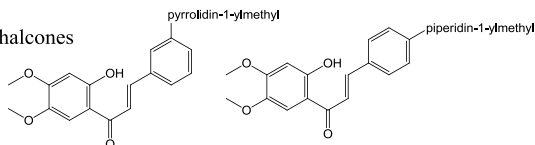


Рис. 83. Наиболее активные ингибиторы ацетилхолинэстеразы ($IC_{50} < 100$ нМ). Все представленные соединения являются синтетическими производными природных продуктов. Звездочкой выделено наиболее активное соединение из всех известных в настоящее время ($IC_{50} < 4$ нМ). Данные взяты из обзора [1331].

2.5.10. Флавоноиды в преодолении устойчивости к лекарствам

Пациенты, принимающие лекарственные препараты, со временем могут обнаружить снижение эффективности их действия. Это явление получило название лекарственной устойчивости. Более того, после приема одного лекарства можно наблюдать одновременное снижение эффективности целого ряда лекарственных веществ, иногда химически различных, что называется множественной лекарственной устойчивостью. Снижение эффективности лекарств может быть связано как с изменениями, происхо-

дьями в организме пациента, так и с изменениями источника инфекции (бактерий, вирусов, грибов, паразитов) в случае инфекционных заболеваний, или изменениями в клетках опухоли в случае онкологических болезней. Было обнаружено, что некоторые природные соединения, включая флавоноиды, способны восстанавливать эффективность лекарственных препаратов, преодолевая таким образом барьер лекарственной устойчивости.

Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости многообразны. Среди них можно упомянуть: 1) повышение скорости выведения лекарственного вещества из цитоплазмы клеток источника патогенеза (клеток бактерий, грибов, опухолей и т.д.); 2) химическую модификацию лекарственного вещества в организме человека или животного, снижающую его токсическое действие на клетки источника патогенеза; 3) снижение аффинности молекулярных мишеней к лекарству или снижение их доступности для лекарства; 4) снижение зависимости жизнедеятельности клеток источника патогенеза от изменений или повреждений молекулярных мишеней, вызванных действием лекарства; 5) повышение жизнеспособности клеток источника патогенеза или снижение их склонности к развитию апоптоза [1341]. В частности, интерес представляют механизмы лекарственной устойчивости клеток различных органов человека, связанные с функционированием транспортных систем плазматической мембраны, называемых ABC-транспортёрами, которые участвуют в удалении лекарственных веществ из цитоплазмы.

Таблица 15. Основные группы ABC-транспортёров человека.

Группа	Основная функция
ABCA	Транспорт холестерина и липидов
ABCB	В митохондриях печени: транспорт компонентов желчи. В гематоэнцефалическом барьере: удаление токсинов и лекарств
ABCC	Секреция токсинов, транспорт ионов
ABCD	Присутствуют в пероксисомах
ABCE/ABCF	Немембранные белки, участвующие в экспрессии генов и синтезе белков
ABCG	Транспорт липидов, лекарств, компонентов желчи, холестерина и других стероидов

ABC-транспортёры принадлежат к группе АТФ-связывающих транспортёров (АТФ-binding cassette transporters), являющихся представителями большого и одного из наиболее древних семейств белков, присутствующих у про- и эукариот. В животном мире большинство ABC-транспортёров являются трансмембранными белками, использующими энергию гидролиза АТФ для удаления лекарственных и токсических веществ из цитоплазмы [1342;1343]. У человека обнаружено 48 ABC-транспортёров, которые можно разделить на семь групп (табл. 15)

и несколько подгрупп, но только 12 из них способны участвовать в транспорте лекарственных веществ [1344–1346].

У человека и млекопитающих наиболее изучены следующие ABC-транспортеры: Р-гликопротеин (Р-гр), принадлежащий к семейству ABCB1, белок лекарственной устойчивости рака молочной железы (BCRP – breast cancer resistance protein), обозначается также ABCG2, и белок множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2 multidrug resistance-associated protein, обозначается также ABCC2) [1347;1348]. Эти белки присутствуют в апикальных мембранах эпителия кишечника, печени и почек. Благодаря этому они способны ограничивать биодоступность лекарств, принимаемых перорально. Кроме того, они могут способствовать выведению лекарств из крови с мочой или с желчью, или производить экскрецию веществ через кишечный эпителий и далее удалять их с калом [1349]. Эти белки также участвуют в селективной проницаемости гематоэнцефалического барьера [1350;1351]. Подавление активности ABC-транспортеров является важным этапом повышения эффективности доставки лекарственных веществ в организм [1352].

Р-гр транспортеры

Функция этой группы ABC-транспортеров не ограничивается удалением лекарственных веществ из цитоплазмы. Главной функцией Р-гр является транспорт липидов. Этот белок способен транспортировать холестерин и фосфолипиды клеточных мембран: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, сфингомиелин, церамиды [1353]. Он участвует в транспорте через мембрану кортизола, дексаметазона и других кортикостероидов клетками кишечного эпителия [1354] или клетками эндотелия гематоэнцефалического барьера [1355].

Природные полифенольные соединения, такие как флавоноиды, способны влиять на функционирование ABC-транспортеров. Предполагается, что они способны действовать на АТФ-связывающий домен этих белков, но могут также проникать в гидрофобную часть липидного бислоя и влиять на трансмембранные домены белка. Было показано, что байкалеин [1356, 1357], некоторые флавоны [1358], кверцетин [1359], мирицетин [1360], процианидин [1361] являются эффективными ингибиторами Р-гр. Наиболее специфическим ингибитором Р-гр, известным в настоящее время, по-видимому, является производное десмосдумотина (desmosdumotin) – флавоноид из кустарникового растения *Desmos dumosus*, произрастающего в Китае [1362]. В исследовании действия различных флавоноидов на способность Р-гр удалять из цитоплазмы цитотоксические лекарственные вещества, используемые в химиотерапии, показали корреляцию между способностью флавоноидов влиять на АТФ-азную активность Р-гр и лекарственной устойчивостью клеток к действию вибратина и даунорубина [1363].

Сравнение молекулярного строения различных флавоноидов или их производных позволяет выявить некоторые закономерности, определяющие

активность этих веществ в отношении Р-гр-транспортеров. Было обнаружено, что модификации, при которых гидрофобность флавоноидов увеличивается, сопровождаются увеличением их способности ингибировать удаление лекарственных веществ [1364;1365]. В некоторых случаях значительное увеличение способности флавоноидов блокировать транспортные возможности Р-гр наблюдается при метилировании нескольких гидроксильных групп [1366;1367]. При этом благоприятным фактором, способствующим активности флавоноидов, является наличие гидроксильных групп в положении 7 на А-кольце, и положении 5' на В-кольце, а также наличие двойной связи в положении С2–С3 на С-кольце, что способствует поддержанию плоской структуры молекулы [1368]. Большое значение может иметь способность флавоноидов связываться с NBD2-субъединицей Р-гр транспортера, ответственной за гидролиз АТФ. Было показано, что аффинность флавоноидов к NBD2-субъединице падает в ряду дегидросилибин > халкон > флавонол > флавонол > изофлавонол > флавонон [1364]. Для обеспечения аффинности к NBD2-субъединице флавоноиды должны иметь ОН-группы в положениях 3 и 5 на кольце А, карбонильную группу в положении 4 и двойную связь в положении С2–С3 [1369].

Недавние работы по молекулярному моделированию позволяют определить положение различных групп в пространстве, необходимое для оптимизации связывания флавоноидов с NBD2-субъединицей [1358;1370]. В NBD2-субъединице сайт связывания АТФ располагается рядом с сайтом связывания стероидов. Вначале предполагалось, что флавоноиды взаимодействуют с АТФ-связывающим сайтом. При некоторых модификациях молекулы флавоноида возможно также связывание с сайтом стероидов [1364]. Действительно, в экспериментах с флавоноидом верапамилом было показано наличие корреляции между нарушением транспорта лекарственных веществ (вимбластин, даунорубицин или колхицин) и АТФ-азной активностью Р-гр [1363]. Однако молекулярное моделирование показало, что сайт связывания флавоноида не соответствует точно АТФ-связывающему сайту, но создается при проникновении молекулы флавоноида в гидрофобный карман, находящийся в этой области. Кроме того, было обнаружено, что димеры флавоноидов также могут взаимодействовать с NBD-субъединицей, при этом их активность в подавлении транспортных функций Р-гр может быть выше, чем мономеров [1371].

Предполагается, что для ингибирования работы АВС-транспортеров необходимо, чтобы агент либо препятствовал взаимодействию молекулы транспортера с транспортируемым субстратом, либо блокировал процессы взаимодействия, гидролиза или использования энергии АТФ для перемещения субстрата через мембрану. Возможно также, что ингибитор производит изменения в липидном бислое, препятствующие нормальному функционированию транспортной системы [1372]. Сравнительный анализ различных флавоноидов показал, что для эффективного ингибирования Р-гр необходимы: 1) достаточно высокая

липофильность молекулы ($\log P > 2,92$); 2) длинная ось молекулы должна составлять не менее 18 атомов углерода; 3) молекула должна содержать хотя бы один четвертичный амин, способный образовывать катион при нейтральных рН [1373]; 4) молекула должна иметь хотя бы один акцептор водородной связи и достаточно большую гидрофобную область [1374]. Предполагается, что молекула ингибитора (флавоноида), взаимодействуя с белком, образует несколько водородных и ионных связей, что приводит к нарушению третичной структуры молекулы белка [1375].

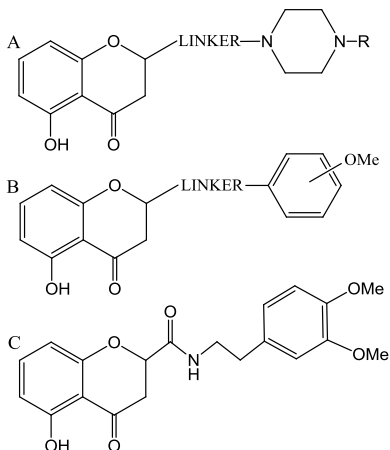


Рис. 84. Аналоги флавоноидов, способные эффективно ингибировать транспортеры ABCG2. А, В – общие формулы предполагаемых ингибиторов. С – пример высокоэффективного ингибитора [1377].

В исследовании ингибиторов фактора лекарственной устойчивости рака молочной железы (BCRP) было показано, что молекула флавоноида предпочтительно должна содержать гидроксильную группу при атоме углерода 5, двойную связь между атомами 2 и 3, и метокси-группу при 3-м атоме углерода. Предполагается, что эта группа может выполнять функцию акцептора при образовании водородной связи с молекулой белка [1376]. Использование молекулярного моделирования для оценки соотношения структура–активность (QSAR) позволяет предсказывать формулы наиболее активных аналогов флавоноидов, способных ингибировать ABC-транспортеры (рис. 84).

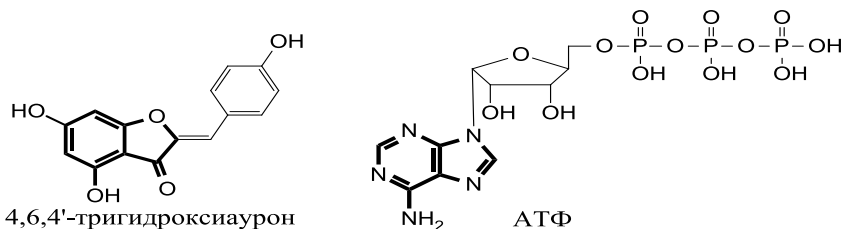


Рис. 85. Сравнение бензофурановой части молекулы аурана с адениловой частью молекулы АТФ [567].

Эффективными ингибиторами АВС-транспортеров являются также ауруны. Их эффективность может быть выше аналогичных флавонов и халконов в подавлении АТФ-азной активности АВС-транспортеров. Это связано с тем, что бензофурановая часть молекул аурунов больше похожа на молекулу аденина, чем бензопирановая часть молекулы флавонов (рис. 85). Кроме того, предполагается, что присутствие гидроксильной группы в положении 4 может мимикрировать под аминогруппу в соответствующей позиции аденина [1378].

2.5.11. Защита кожи от УФ-радиации

2.6.5.1. Структура кожных покровов

Кожа состоит из эпидермиса и дермы, которые разделены базальной мембраной [1054] (рис. 86). Верхний слой кожи – эпидермис постоянно обновляется благодаря делению клеток базального

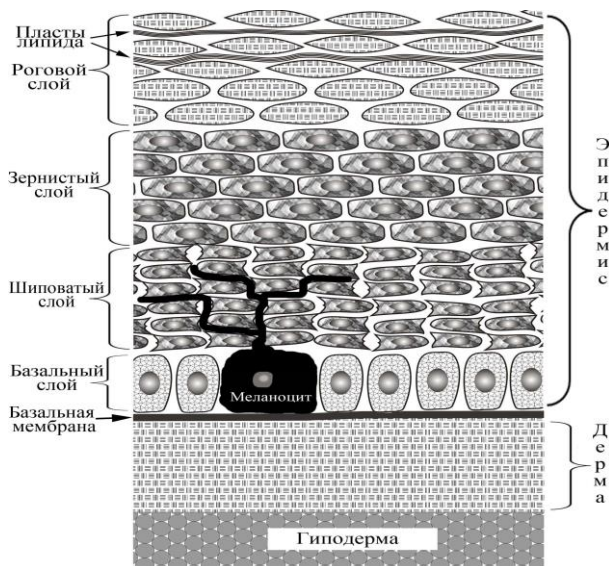


Рис. 86. Схематическое изображение строения кожи. Для наглядности пропорции изменены. В коже, в отличие от представленной схемы, толщина эпидермиса в десятки раз меньше толщины дермы.

слоя, лежащего под эпидермисом. После деления дочерние клетки, кератиноциты, постепенно созревают, образуя сначала слой шиповатых клеток. Далее, продвигаясь к поверхности кожи, кератиноциты образуют зернистый слой. Оказавшись ближе к поверхности, кератиноциты погибают, превращаясь в корнеоциты рогового слоя. Корнеоциты не имеют цитоплазмы, но заполнены белком кератином. Роговой слой эпидермиса, образованный корнеоцитами, является основным барьером кожи, препятствующим проникновению веществ и патогенных организмов. Между корнеоцитами находятся пластины липидных бислоев, содержащих

церамиды и сфингозины с длинными насыщенными углеводородными цепями, создающими барьер для проникновения веществ. Кроме того, важным барьером для проникновения веществ является базальная мембрана – тонкий слой, содержащий фибриллы коллагена, эластина и фибриллина.

Под базальной мембраной находится собственно кожа – дерма. В базальном слое находятся также меланоциты, которые с помощью длинных отростков (дендритов) доставляют заполненные меланином меланосомы в промежутки между клетками вышележащих слоев эпидермиса, в результате чего образуются меланиновые гранулы, защищающие эпидермис от действия ультрафиолета [1379].

Дерма обеспечивает такие механические свойства кожи, как прочность в сочетании с упругостью и растяжимостью, что достигается благодаря особой организации сети, состоящей из фибрилл коллагена и эластина. Пространство между фибриллами заполнено гелем из гликозаминогликанов (мукополисахаридов), в котором содержится большое количество воды, благодаря чему гель выполняет функцию амортизатора ударов. Кроме того, в дерме содержатся кровеносные и лимфатические сосуды, потовые железы, волосные фолликулы и прикрепленные к ним мышечные волокна, нервные окончания, рецепторы давления (тельца Мейснера), рецепторы растяжения (окончания Руффини), рецепторы холода (колбы Краузе). Присутствуют также такие клеточные элементы, как тучные клетки (тканевые базофилы), фибробласты, Т-лимфоциты, макрофаги.

Под дермой располагается подкожная ткань гиподерма, которая является наиболее глубоко расположенной частью покровной ткани мезенхимального происхождения. Гиподерма состоит из рыхлой соединительной и жировой ткани, содержащей адипоциты. Кроме того, в гиподерме находятся фибробласты и макрофаги, кровеносные сосуды, нервные окончания и рецепторы давления (тельца Пачини).

2.6.5.2. Механизмы защитного действия флавоноидов от УФ-радиации

Длительное интенсивное воздействие ультрафиолетовой радиации на поверхность кожи приводит к развитию окислительного стресса, повреждению молекул ДНК и развитию воспалительных процессов. Облучение ультрафиолетом может стать причиной различных заболеваний кожи, среди которых следует упомянуть не только преждевременное старение, но также такие серьезные заболевания, как меланома и немеланомные формы рака [1380-1382]. Ультрафиолетовые компоненты солнечного спектра можно условно разделить на три части: короткие волны, средние волны и длинные волны (табл. 16).

Большинство полифенольных соединений растительного происхождения способно поглощать излучение в УФ-диапазоне и, следовательно, может выполнять функцию экрана (рис. 87).

Таблица 16. Характеристики УФ-диапазонов.

Обозначение УФ-диапазонов	Длина волны, нм	Характеристики
(А) Длинные волны	320–400	Составляет 90–95 % ультрафиолетового спектра. Его называют «старящим светом». Проникает на глубину до 1 мм. Может вызывать рак. Вызывает процесс перекисного окисления, образование свободных радикалов и синглетного кислорода, что может приводить к повреждению макромолекул, включая ДНК. Может подавлять иммунитет.
(В) Средние волны	290–320	Составляет 5 % солнечной УФ-радиации. Вызывает различные заболевания кожи. Проникает на 160–180 мкм через весь эпидермис до дермы. Может индуцировать окислительный стресс и повреждение ДНК. Является инициатором и промотором канцерогенеза.
(С) Короткие волны	200–290	Поглощается озоновым слоем и не доходит до поверхности земли. Может вызывать сильные повреждения различных молекул, включая ДНК. Проникает на глубину 60 – 80 мкм.

Действительно, экспериментально показано, что при нанесении на поверхность кожи экстрактов из растений существенно снижается реакция кожных покровов на облучение ультрафиолетовым светом [1383]. Однако защитное действие этих веществ не ограничивается только экранированием

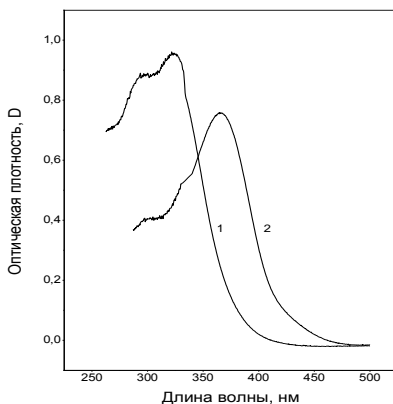


Рис. 87. Спектры поглощения: 1 – водного экстракта мать-и-мачехи (*Tussilágo fárfara*); 2 – рутина [1383].

тканей от действия ультрафиолетовой части спектра. Защита осуществляется также благодаря действию на регуляторные системы клетки.

Значительное влияние на процессы старения кожи под действием УФ-радиации оказывает повышение экспрессии металлопротеаз, которые способны разрушать белки в межклеточном матриксе. В частности, происходит разрушение коллагена [1384], нарушается процесс формиро-

вания новых фибрилл коллагена [1385], в результате чего происходит нарушение механических свойств кожи и образование морщин. Некоторые флавоноиды, например апигенин, лютеолин, аментофлаван способны подавлять экспрессию металлопротеиназ благодаря индуцированию входа катионов кальция в цитоплазму, в результате чего осуществляется влияние на кальций-зависимую сигнальную систему MAPK [1386;1387]. Кроме того, некоторые катехины, включая EGCG, способны стабилизировать фибриллы коллагена и препятствовать разрушению фибрилл под действием коллагеназ [1388]. Было показано, что различные полифенольные соединения способны непосредственно взаимодействовать с гидрофобными сайтами коллагена [1389]. Это может способствовать ускорению формирования фибрилл коллагена из мономеров, как это было показано на примере действия такси-

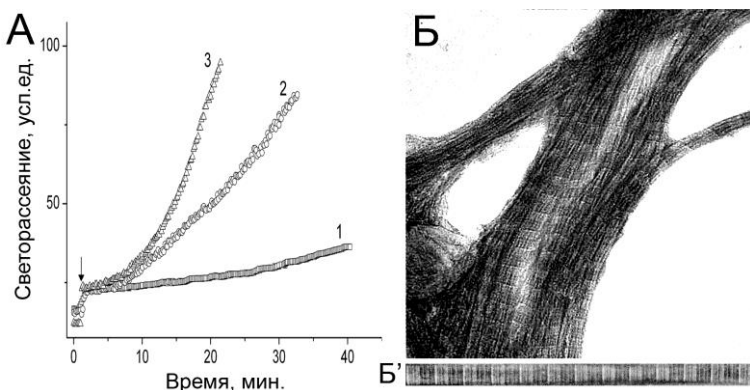


Рис. 88. Влияние таксифолина на образование фибрилл коллагена в растворе молекул этого белка. А – изменение интенсивности рассеяния света вследствие образования фибрилл. Стрелкой указан момент введения раствора белка в ячейку. (1) – контрольный препарат коллагена; (2) – то же, в присутствии 0,001 % таксифолина; (3) – в присутствии 0,01 % таксифолина. Стрелкой указан момент введения раствора таксифолина. Б – электронная микрофотография пучков коллагена, образовавшихся в присутствии 0,01 % таксифолина. Б' – отдельная нить коллагена, сформированного в присутствии таксифолина. Видна поперечная полосатость [1390].

фолина на динамику формирования фибрилл [1390]. Известно, что при нейтральной величине рН (в фосфатном буфере) молекулы коллагена образуют фибриллы, похожие на те, которые присутствуют в тканях. Было обнаружено, что в присутствии таксифолина процесс фибриллообразования существенно ускоряется. Под электронным микроскопом фибриллы, образованные в присутствии таксифолина, имеют большую упорядоченность и обнаруживают характерную для этого объекта периодическую полосатость (рис. 88).

Кроме того, дифференциальная сканирующая микрокалориметрия свидетельствует о концентрационно-зависимом повышении термостабильности фибрилл, образовавшихся в присутствии таксифолина. Эти

данные позволяют предположить, что таксифолин может повышать устойчивость кожи к действию повреждающих факторов благодаря ускорению формирования фибрилл коллагена и увеличению их стабильности. Дифференциальная сканирующая микрокалориметрия также показывает, что флавоноиды или их экстракты из растений способны защищать коллаген от действия ультрафиолетового облучения (рис. 89).

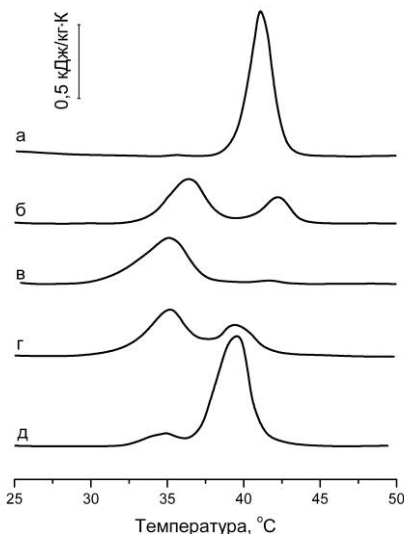


Рис. 89. Влияние УФ-облучения на термограммы коллагена, полученные с помощью дифференциальной сканирующей микрокалориметрии: (а) – контрольный образец коллагена плавится при 41°C. Облучение ультрафиолетом от ртутной лампы сверхвысокого давления СВД-120А в течение (б) – 30 сек и (в) – 2 мин дестабилизирует коллаген и снижает температуру плавления; (г) – экстракт мать-и-мачехи (0,04 %) и (д) – смесь экстрактов мать-и-мачехи (0,04 %) и алоэ (0,015 %) частично сохраняют термостабильность коллагена. Для термограмм (г) и (д) время УФ-облучения 2 мин. Из работы [1383].

В экспериментах на кератиноцитах и на участках кожи, облученных ультрафиолетовым светом в области В-диапазона, было обнаружено, что одним из главных повреждающих факторов ультрафиолетового облучения является появление в цитоплазме активных форм кислорода. Однако, как было отмечено, энергии кванта электромагнитного излучения в диапазоне УФ-В недостаточно для инициирования столь интенсивных процессов окисления и накопления активных форм кислорода (ROS), которые в действительности наблюдаются в цитоплазме кератиноцитов при облучении. Было обнаружено, что появление ROS связано с активацией фактора NF-κB и последующей экспрессией NADPH-оксидазы и COX-2, активность которых является причиной накопления ROS в кератиноцитах [1391]. Активность циклооксигеназы в цитоплазме и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) связаны с повышением концентрации катионов кальция в цитоплазме при облучении ультрафиолетом.

Антиоксиданты, по видимому, не способны защитить кожу от последствий УФ-В-облучения. Так, экспериментально было показано,

что антиоксидант ионол был не эффективен в защите клеток, подвергнутых УФ-облучению, тогда как блокатор циклооксигеназы COX-2 аспирин снижал концентрацию ПОЛ в кератиноцитах. Вследствие того, что УФ-В-облучение индуцирует активность циклооксигеназы COX-2, в клетках кожи повышается концентрация простагландинов (PG), образующихся из арахидоновой кислоты. В результате этого развиваются процессы воспаления, наблюдается эдема, ускоряется пролиферация кератиноцитов, гиперплазия эпидермиса, накапливаются продукты окисления, что приводит к окислительному повреждению ДНК. Поэтому в результате хронического облучения накапливаются мутации, что приводит к злокачественному перерождению кератиноцитов и развитию канцерогенеза. Напротив, действие ингибиторов COX-2 или агентов, препятствующих экспрессии этого фермента, может существенно препятствовать канцерогенному перерождению клеток эпидермиса [1392]. Подавление экспрессии COX-2 и одновременно проведение курса УФ-терапии может быть эффективно в лечении некоторых форм кератоза (болезнь Дарье). Это заболевание связано с повышенной экспрессией Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического и эндоплазматического ретикулаума, регулирующей концентрацию катионов кальция в миоцитах и некоторых других клетках, включая кератиноциты. Ультрафиолетовая радиация снижает экспрессию этого фермента, что облегчает течение заболевания, тогда как COX-2, напротив, существенно повышает экспрессию Ca²⁺-АТФ-азы, что ухудшает состояние больных [1393]. Подавление экспрессии COX-2 при одновременной УФ-терапии может быть эффективно также в лечении эритемы [1394].

Способность некоторых флавоноидов подавлять экспрессию COX-2 может лежать в основе механизмов защитного действия этих веществ против действия УФ-радиации, как это было показано на примере байкалеина и вогонина [1395;1396], гесперетина, магниферина [1397] и тангеритина [1398]. Возможно, что эта регуляция осуществляется через регуляторный путь MAPK, как это было показано на примере лютеолина [1399]. На примере метилированного флавонола 5,7-диметоксифлавона было показано, что регуляции могут подлежать не только COX, но и другие компоненты регуляторной цепи, например PPAR, NF-κB, в результате чего наблюдается снижение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8). Кроме того, наблюдается снижение экспрессии металлопротеаз, снижается концентрация компонентов окислительного стресса, подавляется активность компонентов воспаления через регуляторные пути NF-κB и MAPK. В итоге предотвращается старение кожи, связанное с действием УФ-радиации [1400].

Флавоноиды могут влиять и на другие регуляторные системы клеток кожи. Недавно было обнаружено, что силибинин (silibinin) предотвращает повреждение эпидермиса после облучения УФ-В за счет активации супрессора опухолей, белка p53 (tumor suppressor protein 53), в результате чего наблюдается активация белка GADD45α (Growth arrest and DNA-damage-inducible protein), способствующего защите клеток в условиях

стресса и повреждения ДНК [1401]. Флавоон кризин (chrysin) защищает кератиноциты эпидермиса от повреждения облучением УФ-А и УФ-В, прежде всего, восстанавливая экспрессию аквапорина 3 (AQP-3), обеспечивающего нормализацию осмотического и солевого баланса клетки, нарушенного в результате облучения [1402]. В исследовании защитного действия эриодиктиола (eriodictyol) в отношении кератиноцитов было обнаружено, что этот флаванон действует через фосфатазо-зависимую модуляцию сигнальных путей p38 MAPK и Akt. Эриодиктиол способен непосредственно ассоциировать с соответствующими протеинкиназами, участвующими в фосфорилировании указанных компонентов сигнальной системы [1403]. Антоцианины ежевики защищают кератиноциты от УФ-радиации благодаря существенному повышению экспрессии антиоксидантных ферментов: каталазы, митохондриальной супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, предотвращая таким образом развитие окислительного стресса [503]. Прочианидины винограда также предотвращают продуцирование активных форм кислорода в клетках, но используя иной механизм – подавление экспрессии p38 (MAPK14) и JNK1/2 (MAPK8) [1404]. Диметоксифлавоон (5,7-dimethoxyflavone) защищает эпидермис, индуцируя меланогенез и увеличивая содержание меланина путем инициации транскрипции соответствующих генов меланоцитов через ц-АМФ-зависимый сигнальный путь [1405]. Метаболит соевого изофлавона даидзеина (daidzein) – 7,3',4'-тригидрокси-изофлавоон – предотвращает развитие рака кожи, индуцированного ультрафиолетом, посредством действия на АТФ-связывающие сайты протеинкиназ Cot и МКК4. Примечательно, что исходная молекула даидзеина не способна взаимодействовать с этими белками и не проявляет антиканцерогенной активности в этих условиях [1406].

2.5.12. Бактерицидные свойства флавоноидов

В последние годы наблюдается рост числа бактериальных штаммов, устойчивых к антибиотикам, что создает дополнительные трудности в лечении многих заболеваний [1407-1409]. Существует несколько путей решения этой проблемы, включая создание новых лекарственных препаратов или модификацию уже имеющихся, что дает возможность лишь кратковременной передышки. Перспективными являются подходы, предполагающие создание вспомогательных агентов, направленных на подавление механизмов бактериальной устойчивости, или агентов, способных повышать устойчивость организма человека к бактериальной инфекции. Для развития этих направлений большое значение имеет поиск природных продуктов с необходимыми свойствами. Растительные материалы, богатые полифенольными соединениями, используются для лечения бактериальных заболеваний в течение многих столетий. Некоторые из них обладают необходимыми способностями снижать вирулентные свойства патогенных штаммов или повышать защитные силы орга-

низма [1410]. Так, вещества, подавляющие рост бактерий при концентрациях менее 10 мкг/мл, представляют большой интерес для фармакологии [1411]. Однако некоторые флавоноиды, например пандуратин А, способны подавлять рост бактерий в концентрации менее 0,1 мкг/мл, что было показано на *Staphylococcus aureus* (табл. 17).

Таблица 17. Десять наиболее активных антибактериальных флавоноидов.

Флавоноид	Грам (+)	Грам (-)	Флавоноид	Грам (+)	Грам (-)
Panduratin A	0,06–2,0	–	Sepicanin A	1,2	–
Isobavachalcone	0,3–0,6	0,3–39	Isolupalbigenin	1,6–3,1	–
Bartericin A	0,6–2,4	0,3–39	Flavone	7,8–31,3	1,95–31,3
Scandenone	0,5–0,8	2,0–32	3'-O-methyl-diplacol	2,0–4,0	> 32
Kaempferol-rhamnoside	0,5–16	> 16	Licochalcone A	2,0–8,0	–

Примечание. Заимствовано с сокращениями из [1410]. Представлены минимальные концентрации веществ в мкг/мл, ингибирующие рост грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Существует несколько теорий, объясняющих механизм антибактериального действия полифенольных соединений. Предполагается, что катехины способны повреждать плазматическую мембрану бактерий вследствие инициации продуцирования перекиси водорода клетками хозяина [1412]. Так, была показана антимикробная активность катехинов (0,5 мг/мл) в отношении штаммов актиномицетов и кандиды, связанная с продукцией перекиси водорода. Используя этот эффект, был создан бактерицидный гель, содержащий катехины [1413]. Однако данный механизм не универсален. Напротив, благодаря своим антиоксидантным свойствам, экстракты растений, содержащих полифенольные соединения, способны также защищать бактерии от действия перекиси водорода [1414;1415]. Имеются также примеры независимого антиоксидантного и бактерицидного действия растительных полифенолов. Так, экстракт из ствола тропического растения *Schotia latifolia*, содержащий большое количество проантоцианидов и таннинов, обладает мощным антиоксидантным действием, в результате чего из среды эффективно удаляются такие агенты, как перекись водорода, окись азота, продукты окисления липидов. Несмотря на это, указанный экстракт проявлял также антибактериальную активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий [1416].

Имеются свидетельства того, что антибактериальная активность флавоноидов связана с повреждением плазматической мембраны бактерий, в результате чего происходит выход калия из цитоплазмы, как это было

показано на примере галандина, бактерицидного флавоноида из прополиса [1417]. Нарушения в структуре мембран бактериальной стенки и лизис клеток, связанный с дезорганизацией липотейхоевых кислот в оболочке *Staphylococcus aureus*, наблюдались также при действии бактерицидного катехина зеленого чая EGCG [1418].

Еще одной причиной бактериостатического и даже бактерицидного действия полифенолов может быть способность этих агентов инициировать агрегацию клеток и повреждение мембран. Аналогичное действие было обнаружено также на липосомах из фосфатидилхолина, обработанных EGCG. Другие катехины, обладающие меньшей бактерицидной активностью, не вызывали такого действия на клетки или липосомы [1419]. Агрегация липосом из различных фосфолипидов наблюдалась также при действии изофлавонов [1420]. Некоторые флавоноиды, например кверцетин, катехин, таксифолин, способны инициировать агрегацию и даже медленное слияние мембран в присутствии катионов железа, которые могут образовывать мостики между двумя молекулами флавоноидов, «заякоренными» в соседних мембранах. Катионы кальция могут способствовать процессу адгезии мембран, поскольку они образуют мостики между фосфатными группами липидов [854]. Агрегация клеток может приводить к подавлению их роста и гибели вследствие снижения доступа питательных веществ и накопления продуктов жизнедеятельности [1417]. Кроме того, в присутствии EGCG возможна агрегация не только клеток, но также отдельных белковых молекул, выделенных из бактерий, в результате чего наблюдается подавление их ферментативной активности [1421].

Было обнаружено, что некоторые флавоноиды способны специфически взаимодействовать с определенными белками бактериальных клеток, вызывая нарушение их функционирования. Так, эпикатехин-галлат (ECG) способен проникать через оболочку *Staphylococcus aureus* и нарушать функционирование пенициллин-связывающего белка, что повышает чувствительность пенициллин-устойчивых штаммов к антибиотикам пенициллинового ряда [1422]. Флавоноид галангин (*galangin*) из альпинии лекарственной (*Alpinia officinarum*) способен преодолевать устойчивость *Staphylococcus aureus* к антибиотикам, связанную с активностью β -лактамазы, фермента, определяющего устойчивость бактерий к антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины и др.). Аналогичной, хотя и менее выраженной активностью обладают также кверцетин и байкалеин [1423].

Флавоноиды могут нарушать работу генетического аппарата бактериальных клеток. Так, катехины, особенно EGCG, способны ингибировать активность гиразы бактериальной ДНК, взаимодействуя с АТФ-связывающим сайтом этого белка. Высокая активность EGCG связана с тем, что бензопирановое кольцо этого катехина способно глубоко проникать в активный сайт гиразы [1424]. Соевые изофлавоны способны инактивировать топоизомеразы I и II в цитоплазме *Staphylococcus aureus*, что приводит к более чем двукратному снижению количества ДНК и РНК в клетке [1425]. Антибактериальная активность кверцетина и апигенина

связана со способностью этих флавоноидов ингибировать D-аланил–D-аланин-лигазу (D-Ala–D-Ala-ligase) путем конкурентного взаимодействия с сайтом связывания ДНК этого фермента [1426]. Флавоноиды морин, силимарин (silymarin), байкалеин, силибинин (silibinin), римантадин (rimantadin, не путать с известным противовирусным агентом ремантадином), амантидин (amantidin) и эпикатехин способны ингибировать АТФ-синтазы F_1F_0 мембран *E. coli*, нарушая таким образом энергетику клетки [1427].

Флавоноиды способны нарушать функционирование различных ферментов, участвующих в синтезе мембранных липидов бактерий. Так, экстракт полифенолов из листьев клена усеченного (*Acer truncatum*), произрастающего в Китае и Корее, ингибируют бета-оксоацил-протеин-редуктазу (FabG), участвующую в NADPH-зависимом синтезе жирных кислот у бактерий. Флавоноиды препятствуют взаимодействию NADPH с этим ферментом. В результате этого наблюдается сильный цитотоксический эффект не только в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, но также некоторых грибов [1428]. Кверцетин, апигенин и сакурнетин (sakuranetin – флавонон, присутствующий в рисе) способны подавлять активность бета-гидроксиацил-переносящего белка (HpFabZ) из *Helicobacter pylori* благодаря гидрофобному взаимодействию с субстрат-связывающими сайтами этого белка, участвующего в синтезе липидов мембраны [1429]. Флавоноиды бутеин (butein), изоликвиртигенин (isoliquirtigenin) и фисетин (fisetin) подавляют рост различных бактерий, включая *Mycobacterium tuberculosis*, благодаря ингибированию дегидратазы Rv0636, участвующей в работе синтазы жирных кислот (FAS-II), необходимых для производства мембранных липидов в клетке [1430]. Флавоноиды нарингенин, эриодиктиол и таксифолин способны подавлять активность бета-кетоацил-переносящей синтазы (KAS), участвующей в биосинтезе жирных кислот бактерий. Благодаря этому указанные флавоноиды проявляют бактерицидное действие в отношении *Enterococcus faecalis* [1431].

Заключение

Флавоноиды – вещества полифенольной природы, защищающие растения от неблагоприятных факторов внешней среды, выполняют аналогичные функции и у животных, организм которых не производит этих веществ, но потребляет их с пищей. Хотя концентрация флавоноидов в организме животных существенно меньше, чем у растений, эти вещества сохраняют свои защитные функции и в норме постоянно присутствуют в крови, лимфе и межклеточных жидкостях, действуя на рецепторы сигнальной системы клеток. Флавоноиды попадают также в цитоплазму, оказывая непосредственное действие на работу некоторых ферментов. В настоящее время имеется множество свидетельств изменения экспрессии и функционирования различных белков в цитоплазме и ядре, хотя молекулярные механизмы, объясняющие механизмы влияния флавоноидов на функционирование белков, мало изучены. Кроме того, в организме животных флавоноиды подвергаются разнообразным химическим модификациям. Продукты метаболизма флавоноидов также обладают биологической активностью. Однако фармакокинетика флавоноидов только зарождается и исследования в этой области пока еще сравнительно немногочисленны.

Исследования действия флавоноидов показывают их способность влиять на различные процессы жизнедеятельности, как отдельных клеток, так и организма в целом. Хотя эпидемиологические исследования связи между распространением различных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических) с потреблением флавоноидов не позволили получить однозначных результатов, в условиях эксперимента на животных, а также в исследованиях добровольцев получены достаточно убедительные свидетельства перспективности использования некоторых флавоноидов в профилактике и даже в лечении различных заболеваний.

Среди растительных полифенолов флавоноиды представляют довольно узкую группу веществ, имеющих весьма консервативное строение, хотя даже в пределах имеющихся возможностей природа создала огромное количество вариаций. Имея размеры, близкие к некоторым биологически важным регуляторам, флавоноиды могут влиять на функционирование ферментов и компонентов клеточной сигнализации, управляемых стероидами, производными аденозина и другими молекулами небольших размеров. Вариации в расположении гидроксильных групп в молекуле флавоноидов, вероятно, позволяют создавать такие конфигурации в распределении зарядов на поверхности молекулы, которые способствуют их специфическому взаимодействию с регуляторными сайтами белков.

Флавоноиды способны также проникать в гидрофобные и интерфазные области биологических мембран, благодаря чему достигается

весьма действенное влияние этих веществ на многие процессы в клетках. Эффективность такого действия может достигаться благодаря способности флавоноидов взаимодействовать с особыми структурами плазматических мембран, называемыми липидными рафтами, где концентрируются многочисленные рецепторы и компоненты клеточной сигнализации. Влияя на физико-химические свойства липидного бислоя в области рафтов, флавоноиды могут оказывать влияние на функционирование отдельных мембранных белков, а также на способность этих белков взаимодействовать друг с другом и формировать функциональные ансамбли.

Флавоноиды являются мощными антиоксидантами, препятствующими развитию окислительного стресса в клетках, где метаболизм нарушен в результате действия токсических прооксидантов, УФ-радиации и других повреждающих факторов. Антиоксидантные свойства флавоноидов определяются как способностью этих молекул захватывать свободные радикалы, так и способностью хелатировать катионы металлов переменной валентности, участвующих в процессах окисления. Примечательно, что при образовании комплексов с металлами антиоксидантные свойства флавоноидов усиливаются. Так, металлокомплексы флавоноидов проявляют супероксиддисмутазную активность, которой свободные флавоноиды не обладают. Кроме того, при взаимодействии с металлами изменяется липофильность флавоноидов. В присутствии небольших количеств металлов их комплексы с флавоноидами липофильны и могут погружаться в липидный бислой, способствуя защите биологических мембран. В условиях избытка металлов, образующиеся комплексы, наоборот, имеют повышенную растворимость в воде и способны взаимодействовать с растворимыми продуктами окисления.

Антиоксидантное действие флавоноидов не ограничивается непосредственным влиянием этих веществ на процессы перекисного окисления. Более действенной является способность флавоноидов активировать природные механизмы клеточной защиты от окислительного стресса. Под действием флавоноидов повышается экспрессия таких ферментов как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и др. Напротив, в клетках рака некоторые флавоноиды снижают активность антиоксидантных ферментов, что приводит к развитию окислительного стресса и способствует их апоптозу. Таким образом, обнаруживается одна из наиболее поразительных способностей флавоноидов – нормализовать метаболизм обычных клеток, если он нарушен, но при этом убивать клетки рака путем нарушения их метаболизма. Вероятно, это достигается благодаря активации естественных механизмов защиты организма, выработанных в процессе эволюции.

Животные и человек потребляют флавоноиды на протяжении всего эволюционного процесса, и эти вещества были и остаются постоянно присутствующим компонентом внутренней среды организма. Они не стали обязательными участниками каких-то процессов, как витамины,

в отсутствие которых наблюдается выраженный синдром дефицита и развиваются определенные заболевания, но флавоноиды также нужны для нормальной жизнедеятельности. Попадая в организм, они включаются в многочисленные процессы клеточной сигнализации, экспрессии генов, различных метаболических отправлений, а также защищают организм от внедрения паразитов и инфекции. Флавоноиды – это подчас малозаметное, но необходимое звено в сборке и функционировании белков, в формировании биологических мембран, в передаче информации в клетке. Будучи всегда доступны, они служат хелперами во многих процессах. Это своеобразная «смазка» в сложном механизме клетки. Можно надеяться, что дальнейшее исследование флавоноидов позволит сделать множество интересных открытий, а создание искусственных производных флавоноидов позволит получить новые эффективные лекарственные вещества.

Литература

1. Gould, K. S., Lister, C. (2006), Flavonoid functions in plants, in Andesen, O. M., Markham, K. R. Flavonoids. Chemistry, biochemistry and applications, Boca Raton, 8, 397–441.
2. Ververidis, F., Trantas, E., Douglas, C., Vollmer, G., Kretzschmar, G., Panooulos, N. (2007) Biotechnology of flavonoids and other phenylpropanoid-derived natural products. Part I: Chemical diversity, impacts on plant biology and human health, *Biotechnol.J.*, 2, 1214–1234.
3. Harborne, J. B., Williams, C. A. (2000) Advances in flavonoid research since 1992, *Phytochemistry*, 55, 481–504.
4. Mennen, L. I., Sapinho, D., Ito, H., Galan, P., Hercberg, S., Scalbert, A. (2008) Urinary excretion of 13 dietary flavonoids and phenolic acids in free-living healthy subjects – variability and possible use as biomarkers of polyphenol intake, *Eur.J.Clin.Nutr.*, 62, 519–525.
5. Hertog, M. G., Hollman, P. C., Katan, M. B., Kromhout, D. (1993) Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands, *Nutr.Cancer*, 20, 21–29.
6. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., Kromhout, D. (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study, *Lancet*, 342, 1007–1011.
7. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., Kromhout, D. (1994) Dietary flavonoids and cancer risk in the Zutphen Elderly Study, *Nutr.Cancer*, 22, 175–184.
8. Hertog, M. G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Fidanza, F., Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., Nedeljkovic, S. (1995) Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study, *Arch.Intern.Med.*, 155, 381–386.
9. Kyle, J. A. M., Duthie, G. G. (2006), Flavonoid in food, in Andesen, O. M. Markham, K. R. Flavonoids. Chemistry, biochemistry and applications , Boca Raton, 4, 219–262.
10. Kuhnau, J. (1976) The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition, *World Rev.Nutr.Diet.*, 24, 117–191.
11. Urpi-Sarda, M., Casas, R., Chiva-Blanch, G., Romero-Mamani, E. S., Valdearas-Martinez, P., Arranz, S., Andres-Lacueva, C., Llorach, R., Medina-Remon, A., Lamuela-Raventos, R. M., Estruch, R. (2012) Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis, *Pharmacol.Res.*, 65, 577–583.
12. Kontou, N., Psaltopoulou, T., Panagiotakos, D., Dimopoulos, M. A., Linos, A. (2011) The mediterranean diet in cancer prevention: a review, *J.Med.Food*, 14, 1065–1078.
13. Gu, Y., Luchsinger J. A., Stern, Y., Scarmeas, N. (2010) Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease, *J.Alzheimers.Dis.*, 22, 483–492.
14. Solfrizzi, V., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Imbimbo, B. P., D'Onofrio, G., Addante, F., Sancarlo, D., Cascavilla, L., Pilotto, A., Panza, F. (2011) Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes, *Curr.Alzheimer Res.*, 8, 520–542.

15. Scoditti, E., Calabriso N., Massaro M., Pellegrino M., Storelli C., Martines G., De Caterina R., Carluccio M. A. (2012) Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer, *Arch.Biochem.Biophys.*, 527, 81–89.
16. Garcia, A., Bocanegra-Garcia, V., Palma-Nicolas, J. P., Rivera, G. (2012) Recent advances in antitubercular natural products, *Eur.J.Med.Chem.*, 49, 1–23.
17. Ferrazzano, G. F., Amato I., Ingenito, A., Zarrelli, A., Pinto, G., Pollio, A. (2011) Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review, *Molecules.*, 16, 1486–1507.
18. Saleem, M., Nazir, M., Ali, M. S., Hussain, H., Lee, Y. S., Riaz, N., Jabbar, A. (2010) Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates, *Nat.Prod.Rep.*, 27, 238–254.
19. Hemaiswarya, S., Kruthiventi, A. K., Doble, M. (2008) Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases, *Phytomedicine*, 15, 639–652.
20. Ebrahimi, A., Schluesener, H. (2012) Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls, *Ageing Res.Rev.*, 11, 329–345.
21. Egert, S., Rimbach, G. (2011) Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements?, *Adv.Nutr.*, 2, 8–14.
22. Crozier, A., Jaganath, I. B., Clifford, M. N. (2009) Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health, *Nat.Prod.Rep.*, 26, 1001–1043.
23. Barbehenn, R. V., Peter, C. C. (2011) Tannins in plant-herbivore interactions, *Phytochemistry*, 72, 1551–1565.
24. Serrano, J., Puupponen-Pimia, R., Dauer, A., Aura, A. M., Saura-Calixto, F. (2009) Tannins: current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects, *Mol.Nutr.Food Res.*, 53 Suppl 2, S310–S329.
25. Kolekar, V., Kubikova, K., Rehakova, Z., Kuca, K., Jun, D., Jahodar, L., Opletal, L. (2008) Condensed and hydrolysable tannins as antioxidants influencing the health, *Mini.Rev.Med.Chem.*, 8, 436–447.
26. Oliveira, S. C., Pereira, F. M., Ferraz, A., Silva, F. T., Goncalves, A. R. (2000) Mathematical modeling of controlled-release systems of herbicides using lignins as matrices. A review, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 84–86, 595–615.
27. Williams, C. (1995) Healthy eating: clarifying advice about fruit and vegetables, *BMJ*, 310, 1453–1455.
28. Li, X. C., Liu, C., Yang, L. X., Chen, R. Y. (2011) Phenolic compounds from the aqueous extract of *Acacia catechu*, *J.Asian Nat.Prod.Res.*, 13, 826–830.
29. Monga, J., Chauhan, C. S., Sharma, M. (2011) Human epithelial carcinoma cytotoxicity and inhibition of DMBA/TPA induced squamous cell carcinoma in Balb/c mice by *Acacia catechu* heartwood, *J.Pharm.Pharmacol.*, 63, 1470–1482.
30. Ojha, D., Singh, G., Upadhyaya, Y. N. (1969) Clinical evaluation of *Acacia catechu*, Willd. (Khadira) in the treatment of lepromatous leprosy, *Int.J.Lepr.Other Mycobact.Dis.*, 37, 302–307.
31. Sham, J. S., Chiu, K. W., Pang, P. K. (1984) Hypotensive action of *Acacia catechu*, *Planta Med.*, 50, 177–180.

32. Khokhar, S., Magnusdottir, S. G. (2002) Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom, *J.Agric.Food Chem.*, 50, 565–570.
33. Booyse, F. M., Pan, W., Grenett, H. E., Parks, D. A., Darley-Usmar, V. M., Bradley, K. M., Tabengwa, E. M. (2007) Mechanism by which alcohol and wine polyphenols affect coronary heart disease risk, *Ann.Epidemiol.*, 17, S24–S31.
34. Ho, C. T., Lin, J. K., Shahidi, F. (2009), *Tea and tea products: chemistry and health-promotion properties*, Boca Raton, FL, CRC Press.
35. Chiu, S. (2006) Is green tea really good for you? *J.Food Sci.*, 5, 70–71.
36. Sang, S., Cheng, X., Stark, R. E., Rosen, R. T., Yang, C. S., Ho, C. T. (2002) Chemical studies on antioxidant mechanism of tea catechins: analysis of radical reaction products of catechin and epicatechin with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, *Bioorg.Med.Chem.*, 10, 2233–2237.
37. Iandolino, A. B., Cook, D. R. (2010), *Plant phenolics and human health: biochemistry, nutrition, and pharmacology*, in Fraga, C. G. *Phenylpropanoid metabolism in plants: biochemistry, functional biology, and metabolic engineering*, Hoboken, 489–563.
38. Hammerstone, J. F., Lazarus, S. A., Schmitz, H. H. (2000) Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods, *J.Nutr.*, 130, 2086S–2092S.
39. Sirk, T. W., Friedman, M., Brown, E. F. (2011) Molecular binding of black tea theaflavins to biological membranes: relationship to bioactivities, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 3780–3787.
40. Yang, C. S., Wang, H. (2011) Mechanistic issues concerning cancer prevention by tea catechins, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55, 819–831.
41. Stuart, E. C., Scandlyn, M. J., Rosengren, R. J. (2006) Role of epigallocatechin gallate (EGCG) in the treatment of breast and prostate cancer, *Life Sci.*, 79, 2329–2336.
42. Kim, A., Chiu, A., Barone, M. K., Avino, D., Wang, F., Coleman, C. I., Phung, O. J. (2011) Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis, *J.Am.Diet.Assoc.*, 111, 1720–1729.
43. Larsen, C. A., Dashwood, R. H., Bisson, W. H. (2010) Tea catechins as inhibitors of receptor tyrosine kinases: mechanistic insights and human relevance, *Pharmacol.Res.*, 62, 457–464.
44. Na, H. K., Surh, Y. J. (2006) Intracellular signaling network as a prime chemopreventive target of (–)-epigallocatechin gallate, *Mol.Nutr.Food Res.*, 50, 152–159.
45. Qian, F., Wei, D., Zhang, Q., Yang, S. (2005) Modulation of P-glycoprotein function and reversal of multidrug resistance by (–)-epigallocatechin gallate in human cancer cells, *Biomed.Pharmacother.*, 59, 64–69.
46. Suganuma, M., Saha, A., Fujiki, H. (2011) New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs, *Cancer Sci.*, 102, 317–323.
47. Kim, A., Chiu, A., Barone, M. K., Avino, D., Wang, F., Coleman, C. I., Phung, O. J. (2011) Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis, *J.Am.Diet.Assoc.*, 111, 1720–1729.

48. Mandel, S. A., Amit, T., Weinreb, O., Reznichenko, L., Youdim, M. B. (2008) Simultaneous manipulation of multiple brain targets by green tea catechins: a potential neuroprotective strategy for Alzheimer and Parkinson diseases, *CNS.Neurosci.Ther.*, 14, 352–365.
49. Moore, R. J., Jackson, K. G., Minihane, A. M. (2009) Green tea (*Camellia sinensis*) catechins and vascular function, *Br.J.Nutr.*, 102, 1790–1802.
50. Babu, P. V., Liu, D. (2008) Green tea catechins and cardiovascular health: an update, *Curr.Med.Chem.*, 15, 1840–1850.
51. Rains, T. M., Agarwal, S., Maki, K. C. (2011) Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review, *J.Nutr.Biochem.*, 22, 1–7.
52. Shixian, Q., VanCrey, B., Shi, J., Kakuda, Y., Jiang, Y. (2006) Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase, *J.Med.Food*, 9, 451–458.
53. Chen, H., Parks, T. A., Chen, X., Gillitt, N. D., Jobin, C., Sang, S. (2011) Structural identification of mouse fecal metabolites of theaflavin 3,3'-digallate using liquid chromatography tandem mass spectrometry, *J.Chromatogr.A*, 1218, 7297–7306.
54. Sang, S., Lambert, J. D., Tian, S., Hong, J., Hou, Z., Ryu, J. H., Stark, R. E., Rosen, R. T., Huang, M. T., Yang, C. S., Ho, C. T. (2004) Enzymatic synthesis of tea theaflavin derivatives and their anti-inflammatory and cytotoxic activities, *Bioorg.Med.Chem.*, 12, 459–467.
55. Chen, H., Shuriknight, K., Leung, T., Sang, S. (2012) Structural identification of theaflavin trigallate and tetragallate from black tea using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 10850–10857.
56. Wu, Y. Y., Li, W., Xu, Y., Jin, E. H., Tu, Y. Y. (2011) Evaluation of the antioxidant effects of four main theaflavin derivatives through chemiluminescence and DNA damage analyses, *J.Zhejiang.Univ.Sci.B*, 12, 744–751.
57. Mikutis, G., Karakose, H., Jaiswal, R., Legresley, A., Islam, T., Fernandez-Lahore, M., Kuhnert, N. (2013) Phenolic promiscuity in the cell nucleus – epigallocatechingallate (EGCG) and theaflavin-3,3'-digallate from green and black tea bind to model cell nuclear structures including histone proteins, double stranded DNA and telomeric quadruplex DNA, *Food Funct.*, 2, 328–337.
58. Lv, L., Guo, Z., Wang, J., Wang, E. (2012) G-quadruplex as signal transducer for biorecognition events, *Curr.Pharm.Des*, 18, 2076–2095.
59. Li, Q., Xiang, J. F., Zhang, H., Tang, Y. L. (2012) Searching drug-like anticancer compound(s) based on G-quadruplex ligands, *Curr.Pharm.Des*, 18, 1973–1983.
60. Wu, Y., Brosh, R. M., Jr. (2010) G-quadruplex nucleic acids and human disease, *FEBS J.*, 277, 3470–3488.
61. Ma, H., Huang, X., Li, Q., Guan, Y., Yuan, F., Zhang, Y. (2011) ATP-dependent potassium channels and mitochondrial permeability transition pores play roles in the cardioprotection of theaflavin in young rat, *J.Physiol.Sci.*, 61, 337–342.
62. Luo, X. Y., Takahara, T., Hou, J., Kawai, K., Sugiyama, T., Tsukada, K., Takemoto, M., Takeuchi, M., Zhong, L., Li, X. K. (2012) Theaflavin attenuates ischemia-reperfusion injury in a mouse fatty liver model, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 417, 287–293.

63. Anandhan, A., Essa, M. M., Manivasagam, T. (2013) Therapeutic attenuation of neuroinflammation and apoptosis by black tea theaflavin in chronic MPTP/probenecid model of Parkinson's disease, *Neurotox.Res.*, 23, 166–173.
64. Anandhan, A., Janakiraman, U., Manivasagam, T. (2012) Theaflavin ameliorates behavioral deficits, biochemical indices and monoamine transporters expression against subacute 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced mouse model of Parkinson's disease, *Neuroscience*, 218, 257–267.
65. Kim, S., Joo, Y. E. (2011) Theaflavin Inhibits LPS-Induced IL-6, MCP-1, and ICAM-1 Expression in bone Marrow-Derived macrophages through the blockade of NF-kappaB and MAPK signaling pathways, *Chonnam.Med.J.*, 47, 104–110.
66. Song, Y. A., Park, Y. L., Yoon, S. H., Kim, K. Y., Cho S. B., Lee W. S., Chung, I. J., Joo, Y. E. (2011) Black tea polyphenol theaflavin suppresses LPS-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression via blockage of NF-kappaB and JNK activation in intestinal epithelial cells, *Inflamm.Res.*, 60, 493–500.
67. Gosslau, A., En Jao, D. L., Huang, M. T., Ho, C. T., Evans, D., Rawson, N. E., Chen, K. Y. (2011) Effects of the black tea polyphenol theaflavin-2 on apoptotic and inflammatory pathways in vitro and in vivo, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55, 198–208.
68. Lahiry, L., Saha, B., Chakraborty, J., Bhattacharyya, S., Chattopadhyay, S., Banerjee, S., Choudhuri, T., Mandal, D., Bhattacharyya, A., Sa, G., Das, T. (2008) Contribution of p53-mediated Bax transactivation in theaflavin-induced mammary epithelial carcinoma cell apoptosis, *Apoptosis.*, 13, 771–781.
69. Sil, H., Sen T., Moulik S., Chatterjee A. (2010) Black tea polyphenol (theaflavin) downregulates MMP-2 in human melanoma cell line A375 by involving multiple regulatory molecules, *J.Environ.Pathol.Toxicol.Oncol.*, 29, 55–68.
70. Schuck, A. G., Ausubel, M. B., Zuckerbraun, H. L., Babich, H. (2008) Theaflavin-3,3'-digallate, a component of black tea: an inducer of oxidative stress and apoptosis, *Toxicol.In Vitro*, 22, 598–609.
71. Babich, H., Gottesman, R. T., Liebling, E. J., Schuck, A. G. (2008) Theaflavin-3-gallate and theaflavin-3'-gallate, polyphenols in black tea with prooxidant properties, *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.*, 103, 66–74.
72. Betts, J. W., Kelly, S. M., Haswell, S. J. (2011) Antibacterial effects of theaflavin and synergy with epicatechin against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*, *Int.J.Antimicrob.Agents*, 38, 421–425.
73. Liu, S., Lu, H., Zhao, Q., He, Y., Niu, J., Debnath, A. K., Wu, S., Jiang, S. (2005) Theaflavin derivatives in black tea and catechin derivatives in green tea inhibit HIV-1 entry by targeting gp41, *Biochim.Biophys.Acta*, 1723, 270–281.
74. Yang, J., Li, L., Jin, H., Tan, S., Qiu, J., Yang, L., Ding, Y., Jiang, Z. H., Jiang, S., Liu, S. (2012) Vaginal gel formulation based on theaflavin derivatives as a microbicide to prevent HIV sexual transmission, *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 28, 1498–1508.
75. Zu, M., Yang, F., Zhou, W., Liu, A., Du, G., Zheng, L. (2012) In vitro anti-influenza virus and anti-inflammatory activities of theaflavin derivatives, *Antiviral Res.*, 94, 217–224.

76. Cermak, R., Wolfram, S. (2006) The potential of flavonoids to influence drug metabolism and pharmacokinetics by local gastrointestinal mechanisms, *Curr.Drug Metab*, 7, 729–744.
77. Woodman, O. L., Chan, E. C. (2004) Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones, *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 31, 786–790.
78. Li-Weber, M. (2009) New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin, *Cancer Treat.Rev.*, 35, 57–68.
79. Оленников, Д. Н., Чирикова, Н. К., Танхаева, Л. М. (2009) Фенольные соединения шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi), *Химия растительного сырья*, 4, 89–98.
80. Gasiorowski, K., Lamer-Zarawska, E., Leszek, J., Parvathaneni, K., Yendhuri, B. B., Blach-Olszewska Z., Aliev, G. (2011) Flavones from root of *Scutellaria baicalensis* Georgi: drugs of the future in neurodegeneration? *CNS.Neurol.Disord.Drug Targets.*, 10, 184–191.
81. Chaudhuri, P. K., Srivastava, R., Kumar, S., Kumar, S. (2004) Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Bacopa monnieri* and *Holmskioldia sanguinea*, *Phytother.Res.*, 18, 114–117.
82. Ferrandiz, M. L., Alcaraz, M. J. (1991) Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids, *Agents Actions*, 32, 283–288.
83. Patel, D., Shukla, S., Gupta, S. (2007) Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review), *Int.J.Oncol.*, 30, 233–245.
84. Shukla, S., Gupta, S. (2010) Apigenin: a promising molecule for cancer prevention, *Pharm.Res.*, 27, 962–978.
85. Yin, F., Giuliano, A. E., Van Herle, A. J. (1999) Signal pathways involved in apigenin inhibition of growth and induction of apoptosis of human anaplastic thyroid cancer cells (ARO), *Anticancer Res.*, 19, 4297–4303.
86. Yin, F., Giuliano, A. E., Law, R. E., Van Herle, A. J. (2001) Apigenin inhibits growth and induces G2/M arrest by modulating cyclin-CDK regulators and ERK MAP kinase activation in breast carcinoma cells, *Anticancer Res.*, 21, 413–420.
87. Li, R. R., Pang, L. L., Du, Q., Shi, Y., Dai, W. J., Yin, K. S. (2010) Apigenin inhibits allergen-induced airway inflammation and switches immune response in a murine model of asthma, *Immunopharmacol.Immunotoxicol.*, 32, 364–370.
88. Lopez-Lazaro, M. (2009) Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin, *Mini.Rev.Med.Chem.*, 9, 31–59.
89. Lin, Y., Shi, R., Wang, X., Shen, H. M. (2008) Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy, *Curr.Cancer Drug Targets.*, 8, 634–646.
90. Seelinger, G., Merfort, I., Wolfle, U., Schempp, C. M. (2008) Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin, *Molecules.*, 13, 2628–2651.
91. Theoharides, T. C., Kempuraj, D., Iliopoulou, B. P. (2007) Mast cells, T cells, and inhibition by luteolin: implications for the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis, *Adv.Exp.Med.Biol.*, 601, 423–430.
92. Jang, S., Dilger, R. N., Johnson, R. W. (2010) Luteolin inhibits microglia and alters hippocampal-dependent spatial working memory in aged mice, *J.Nutr.*, 140, 1892–1898.

93. Fehrmann-Zumpe, P., Karbe, K., Blessman, G. (1999) Using flavoxate as primary medication for patients suffering from urge symptomatology, *Int.Urogynecol.J.Pelvic.Floor.Dysfunct.*, 10, 91–95.
94. Kimura, Y., Sasaki, Y., Hamada, K., Fukui, H., Ukai, Y., Yoshikuni, Y., Kimura, K., Sugaya, K., Nishizawa, O. (1996) Mechanisms of the suppression of the bladder activity by flavoxate, *Int.J.Urol.*, 3, 218–227.
95. Oka, M., Kimura, Y., Itoh, Y., Sasaki, Y., Taniguchi, N., Ukai, Y., Yoshikuni, Y., Kimura, K. (1996) Brain pertussis toxin-sensitive G proteins are involved in the flavoxate hydrochloride-induced suppression of the micturition reflex in rats, *Brain Res.*, 727, 91–98.
96. Ahn, J., Lee, H., Kim, S., Park, J., Ha, T. (2008) The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 373, 545–549.
97. Stewart, L. K., Wang, Z., Ribnicky, D., Soileau, J. L., Cefalu, W. T., Gettys, T. W. (2009) Failure of dietary quercetin to alter the temporal progression of insulin resistance among tissues of C57BL/6J mice during the development of diet-induced obesity, *Diabetologia*, 52, 514–523.
98. Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., van Erk, M. J., Wielinga, P. Y., Kooistra, T. (2011) Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models, *Atherosclerosis*, 218, 44–52.
99. Rogerio, A. P., Kanashiro, A., Fontanari, C., da Silva, E. V., Lucisano-Valim, Y. M., Soares, E. G., Faccioli, L. H. (2007) Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma, *Inflamm.Res.*, 56, 402–408.
100. Rogerio, A. P., Dora, C. L., Andrade, E. L., Chaves, J. S., Silva, L. F., Lemos-Senna, E., Calixto, J. B. (2010) Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice, *Pharmacol.Res.*, 61, 288–297.
101. Rotelli, A. E., Aguilar, C. F., Pelzer, L. E. (2009) Structural basis of the anti-inflammatory activity of quercetin: inhibition of the 5-hydroxytryptamine type 2 receptor, *Eur.Biophys.J.*, 38, 865–871.
102. Boots, A. W., Wilms, L. C., Swennen, E. L., Kleinjans, J. C., Bast, A., Haenen, G. R. (2008) In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers, *Nutrition*, 24, 703–710.
103. Loke, W. M., Proudfoot, J. M., Stewart, S., McKinley, A. J., Needs, P. W., Kroon, P. A., Hodgson, J. M., Croft, K. D. (2008) Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity, *Biochem.Pharmacol.*, 75, 1045–1053.
104. Zheng, S. Y., Li, Y., Jiang, D., Zhao, J., Ge, J. F. (2012) Anticancer effect and apoptosis induction by quercetin in the human lung cancer cell line A-549, *Mol.Med.Report.*, 5, 822–826.
105. Kim, Y., Kim, W. J., Cha, E. J. (2011) Quercetin-induced Growth Inhibition in Human Bladder Cancer Cells Is Associated with an Increase in Ca-activated K-Channels, *Korean J.Physiol Pharmacol.*, 15, 279–283.
106. Bulzomi, P., Galluzzo, P., Boll, A., Leone, S., Acconcia, F., Marino, M. (2012) The pro-apoptotic effect of quercetin in cancer cell lines requires ERbeta-dependent signals, *J.Cell Physiol*, 227, 1891–1898.

107. Xavier, C. P., Lima, C. F., Rohde, M., Pereira-Wilson, C. (2011) Quercetin enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis in MSI colorectal cancer cells through p53 modulation, *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 68, 1449–1457.
108. Vidya, P. R., Senthil, M. R., Maitreyi, S., Ramalingam, K., Karunakaran, D., Nagini, S. (2010) The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-kappaB inhibition, *Eur.J.Pharmacol.*, 649, 84–91.
109. Chou, C. C., Yang, J. S., Lu, H. F., Ip, S. W., Lo, C., Wu, C. C., Lin J. P., Tang N. Y., Chung J. G., Chou M. J., Teng Y. H., Chen D. R. (2010) Quercetin-mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells, *Arch.Pharm.Res.*, 33, 1181–1191.
110. Senthilkumar, K., Arunkumar, R., Elumalai, P., Sharmila, G., Gunadharini, D. N., Banudevi, S., Krishnamoorthy, G., Benson, C. S., Arunakaran, J. (2011) Quercetin inhibits invasion, migration and signalling molecules involved in cell survival and proliferation of prostate cancer cell line (PC-3), *Cell Biochem.Funct.*, 29, 87–95.
111. Boly, R., Gras, T., Lamkani, T., Guissou, P., Serteyn, D., Kiss, R., Dubois, J. (2011) Quercetin inhibits a large panel of kinases implicated in cancer cell biology, *Int.J.Oncol.*, 38, 833–842.
112. Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J. P., De Biasi, S., Roat, E., Bertoncilli, L., Cooper, E. L., Cossarizza, A. (2011) Quercetin and cancer chemoprevention, *Evid.Based.Complement Alternat.Med.*, Vol. 2011, Article ID 591356.
113. Staedler, D., Idrizi, E., Kenzaoui, B. H., Juillerat-Jeanneret, L. (2011) Drug combinations with quercetin: doxorubicin plus quercetin in human breast cancer cells, *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 68, 1161–1172.
114. Khonkarn, R., Mankhetkorn, S., Hennink, W. E., Okonogi, S. (2011) PEG–OCL micelles for quercetin solubilization and inhibition of cancer cell growth, *Eur.J.Pharm.Biopharm.*, 79, 268–275.
115. Maggiolini, M., Recchia, A. G., Bonofiglio, D., Catalano, S., Vivacqua, A., Carpino, A., Rago, V., Rossi, R., Ando, S. (2005) The red wine phenolics piceatannol and myricetin act as agonists for estrogen receptor alpha in human breast cancer cells, *J.Mol.Endocrinol.*, 35, 269–281.
116. Li, C., Lim, S. C., Kim, J., Choi, J. S. (2011) Effects of myricetin, an anticancer compound, on the bioavailability and pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats, *Eur.J.Drug Metab. Pharmacokinet.*, 36, 175–182.
117. Lee, W., Woo, E. R., Choi, J. S. (2011) Effects of myricetin on the bioavailability of carvedilol in rats, *Pharm.Biol.*, 50, 516–522.
118. Ozcan, F., Ozmen, A., Akkaya, B., Aliciguzel, Y., Aslan, M. (2012) Beneficial effect of myricetin on renal functions in streptozotocin-induced diabetes, *Clin.Exp.Med.*, 12, 265–272.
119. Morales, P., Haza, A. I. (2011) Selective apoptotic effects of piceatannol and myricetin in human cancer cells, *J.Appl.Toxicol.*, 32, 986–993.
120. Kang, N. J., Jung, S. K., Lee, K. W., Lee, H. J. (2011) Myricetin is a potent chemopreventive phytochemical in skin carcinogenesis, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1229, 124–132.

121. Chen, W., Li, Y., Li, J., Han, Q., Ye, L., Li, A. (2011) Myricetin affords protection against peroxynitrite-mediated DNA damage and hydroxyl radical formation, *Food Chem.Toxicol.*, 49, 2439–2444.
122. Nirmala, P., Ramanathan, M. (2011) Effect of myricetin on 1,2-dimethylhydrazine induced rat colon carcinogenesis, *J.Exp.Ther.Oncol.*, 9, 101–108.
123. Phillips, P. A., Sangwan, V., Borja-Cacho, D., Dudeja, V., Vickers, S. M., Saluja, A. K. (2011) Myricetin induces pancreatic cancer cell death via the induction of apoptosis and inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway, *Cancer Lett.*, 308, 181–188.
124. Zhang, X. H., Zou, Z. Q., Xu, C. W., Shen, Y. Z., Li, D. (2011) Myricetin induces G2/M phase arrest in HepG2 cells by inhibiting the activity of the cyclin B/Cdc2 complex, *Mol.Med.Report.*, 4, 273–277.
125. Zhang, K., Ma, Z., Wang, J., Xie, A., Xie, J. (2011) Myricetin attenuated MPP(+)-induced cytotoxicity by anti-oxidation and inhibition of MKK4 and JNK activation in MES23.5 cells, *Neuropharmacology*, 61, 329–335.
126. DeToma, A. S., Choi, J. S., Braymer, J. J., Lim, M. H. (2011) Myricetin: a naturally occurring regulator of metal-induced amyloid-beta aggregation and neurotoxicity, *Chembiochem.*, 12, 1198–1201.
127. Panickar, K. S., Anderson, R. A. (2011) Mechanisms underlying the protective effects of myricetin and quercetin following oxygen-glucose deprivation-induced cell swelling and the reduction in glutamate uptake in glial cells, *Neuroscience*, 183, 1–14.
128. Chen, W. P., Wang, Y. L., Tang, J. L., Hu, P. F., Bao, J. P., Wu, L. D. (2012) Morin inhibits interleukin-1beta-induced nitric oxide and prostaglandin E(2) production in human chondrocytes, *Int.Immunopharmacol.*, 7, 63–72.
129. Noor, H., Cao, P., Raleigh, D. P. (2012) Morin hydrate inhibits amyloid formation by islet amyloid polypeptide and disaggregates amyloid fibers, *Protein Sci.*, 21, 373–382.
130. Gong, E. J., Park, H. R., Kim, M. E., Piao, S., Lee, E., Jo, D. G., Chung, H. Y., Ha, N. C., Mattson, M. P., Lee, J. (2011) Morin attenuates tau-hyperphosphorylation by inhibiting GSK3beta, *Neurobiol.Dis.*, 44, 223–230.
131. Zhang, Z. T., Cao, X. B., Xiong, N., Wang, H. C., Huang, J. S., Sun, S. G., Wang, T. (2010) Morin exerts neuroprotective actions in Parkinson disease models in vitro and in vivo, *Acta Pharmacol.Sin.*, 31, 900–906.
132. Shankari, S. G., Karthikesan, K., Jalaludeen, A. M., Ashokkumar, N. (2010) Hepatoprotective effect of morin on ethanol-induced hepatotoxicity in rats, *J.Basic Clin.Physiol Pharmacol.*, 21, 277–294.
133. Wang, C. P., Wang, X., Zhang, X., Shi, Y. W., Liu, L., Kong, L. D. (2010) Morin improves urate excretion and kidney function through regulation of renal organic ion transporters in hyperuricemic mice, *J.Pharm.Pharm.Sci.*, 13, 411–427.
134. Zhang, R., Kang, K. A., Kang, S. S., Park, J. W., Hyun, J. W. (2011) Morin (2',3,4',5,7-pentahydroxyflavone) protected cells against gamma-radiation-induced oxidative stress, *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.*, 108, 63–72.
135. Calderon-Montano, J. M., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C., Lopez-Lazaro, M. (2011) A review on the dietary flavonoid kaempferol, *Mini.Rev.Med.Chem.*, 11, 298–344.
136. Park, J. S., Rho, H. S., Kim, D. H., Chang, I. S. (2006) Enzymatic preparation of kaempferol from green tea seed and its antioxidant activity, *J.Agric.Food Chem.*, 54, 2951–2956.

137. Luo, H., Rankin, G. O., Li, Z., Depriest, L., Chen, Y. C. (2011) Kaempferol induces apoptosis in ovarian cancer cells through activating p53 in the intrinsic pathway, *Food Chem.*, 128, 513–519.
138. Jang, Y. J., Kim, J., Shim, J., Kim, J., Byun, S., Oak, M. H., Lee, K. W., Lee, H.J. (2011) Kaempferol attenuates 4-hydroxynonenal-induced apoptosis in PC12 cells by directly inhibiting NADPH oxidase, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 337, 747–754.
139. Nirmala, P., Ramanathan, M. (2011) Effect of kaempferol on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2-dimethyl hydrazine induced colorectal carcinoma in rats, *Eur.J.Pharmacol.*, 654, 75–79.
140. Lin, M. K., Yu, Y. L., Chen, K. C., Chang, W. T., Lee, M. S., Yang, M. J., Cheng, H. C., Liu, C. H., Chen, D., Chu, C. L. (2011) Kaempferol from *Semen cuscutae* attenuates the immune function of dendritic cells, *Immunobiology*, 216, 1103–1109.
141. Huang, C. H., Jan, R. L., Kuo, C. H., Chu, Y. T., Wang, W. L., Lee, M. S., Chen, H. N., Hung, C. H. (2010) Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways, *J.Food Sci.*, 75, H254–H259.
142. Park, M. Y., Ji, G. E., Sung, M. K. (2012) Dietary kaempferol suppresses inflammation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, *Dig.Dis.Sci.*, 57, 355–363.
143. Suzuki, T., Tanabe, S., Hara, H. (2011) Kaempferol enhances intestinal barrier function through the cytoskeletal association and expression of tight junction proteins in Caco-2 cells, *J.Nutr.*, 141, 87–94.
144. Kim, T. H., Ku, S. K., Lee, I. C., Bae, J. S. (2012) Anti-inflammatory effects of kaempferol-3-O-sophoroside in human endothelial cells, *Inflamm.Res.*, 61, 217–224.
145. Kim, T. H., Ku, S. K., Bae, J. S. (2012) Inhibitory effects of kaempferol-3-O-sophoroside on HMGB1-mediated proinflammatory responses, *Food Chem.Toxicol.*, 50, 1118–1123.
146. Xiao, H. B., Lu, X. Y., Sun, Z. L., Zhang, H. B. (2011) Kaempferol regulates OPN-CD44 pathway to inhibit the atherogenesis of apolipoprotein E deficient mice, *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 257, 405–411.
147. Li, S., Pu, X. P. (2011) Neuroprotective effect of kaempferol against a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease, *Biol.Pharm.Bull.*, 34, 1291–1296.
148. Zhang, Y., Liu, D. (2011) Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function, *Eur.J.Pharmacol.*, 670, 325–332.
149. Byun, M. R., Jeong, H., Bae, S. J., Kim, A. R., Hwang, E. S., Hong, J. H. (2012) TAZ is required for the osteogenic and anti-adipogenic activities of kaempferol, *Bone*, 50, 364–372.
150. Misra, U. K., Kalita, J. (2010) Overview: Japanese encephalitis, *Prog.Neurobiol.*, 91, 108–120.
151. Zhang, T., Wu, Z., Du, J., Hu, Y., Liu, L., Yang, F., Jin, Q. (2012) Anti-Japanese-Encephalitis-Viral Effects of kaempferol and daidzin and their RNA-binding characteristics, *PLoS One.*, Vol.7(1): e30259.
152. Tzeng, C. W., Yen, F. L., Wu, T. H., Ko, H. H., Lee, C. W., Tzeng, W. S., Lin, C. C. (2011) Enhancement of dissolution and antioxidant activity of

- kaempferol using a nanoparticle engineering process, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 5073–5080.
153. Ying, T. H., Yang, S. F., Tsai, S. J., Hsieh, S. C., Huang, Y. C., Bau, D. T., Hsieh, Y. H. (2012) Fisetin induces apoptosis in human cervical cancer HeLa cells through ERK1/2-mediated activation of caspase-8/caspase-3-dependent pathway, *Arch.Toxicol.*, 86, 263–273.
 154. Yang, P. M., Tseng, H. H., Peng, C. W., Chen, W. S., Chiu, S. J. (2012) Dietary flavonoid fisetin targets caspase-3-deficient human breast cancer MCF-7 cells by induction of caspase-7-associated apoptosis and inhibition of autophagy, *Int.J.Oncol.*, 40, 469–478.
 155. Szliszka, E., Helewski, K. J., Mizgala, E., Krol, W. (2011) The dietary flavonol fisetin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells, *Int.J.Oncol.*, 39, 771–779.
 156. Khan, N., Afaq, F., Khusro, F. H., Mustafa, A., V, Suh, Y., Mukhtar, H. (2012) Dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mammalian target of rapamycin signaling in human nonsmall cell lung cancer cells by a dietary flavonoid fisetin, *Int.J.Cancer*, 130, 1695–1705.
 157. Suh, Y., Afaq, F., Khan, N., Johnson, J. J., Khusro, F. H., Mukhtar, H. (2010) Fisetin induces autophagic cell death through suppression of mTOR signaling pathway in prostate cancer cells, *Carcinogenesis*, 31, 1424–1433.
 158. Chien, C. S., Shen, K. H., Huang, J. S., Ko, S. C., Shih, Y. W. (2010) Antimetastatic potential of fisetin involves inactivation of the PI3K/Akt and JNK signaling pathways with downregulation of MMP-2/9 expressions in prostate cancer PC-3 cells, *Mol.Cell Biochem.*, 333, 169–180.
 159. Syed, D. N., Afaq, F., Maddodi, N., Johnson, J. J., Sarfaraz, S., Ahmad, A., Setaluri, V., Mukhtar, H. (2011) Inhibition of human melanoma cell growth by the dietary flavonoid fisetin is associated with disruption of Wnt/beta-catenin signaling and decreased Mitf levels, *J.Invest Dermatol.*, 131, 1291–1299.
 160. Li, J., Cheng, Y., Qu, W., Sun, Y., Wang, Z., Wang, H., Tian, B. (2011) Fisetin, a dietary flavonoid, induces cell cycle arrest and apoptosis through activation of p53 and inhibition of NF-kappa B pathways in bladder cancer cells, *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.*, 108, 84–93.
 161. Murtaza, I., Adhami, V. M., Hafeez, B. B., Saleem, M., Mukhtar, H. (2009) Fisetin, a natural flavonoid, targets chemoresistant human pancreatic cancer AsPC-1 cells through DR3-mediated inhibition of NF-kappaB, *Int.J.Cancer*, 125, 2465–2473.
 162. Lopez-Lazaro, M., Willmore, E., Austin, C. A. (2010) The dietary flavonoids myricetin and fisetin act as dual inhibitors of DNA topoisomerases I and II in cells, *Mutat.Res.*, 696, 41–47.
 163. Kim, S. C., Kang, S. H., Jeong, S. J., Kim, S. H., Ko, H. S., Kim, S. H. (2012) Inhibition of c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor kappa B pathways mediates fisetin-exerted anti-inflammatory activity in lipopolysaccharide-treated RAW264.7 cells, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 34, 645–650.
 164. Wu, M. Y., Hung, S. K., Fu, S. L. (2011) Immunosuppressive effects of fisetin in ovalbumin-induced asthma through inhibition of NF-kappaB activity, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 10496–10504.
 165. Goh, F. Y., Upton, N., Guan, S., Cheng, C., Shanmugam, M. K., Sethi, G., Leung, B. P., Wong, W. S. (2012) Fisetin, a bioactive flavonol, attenuates

- allergic airway inflammation through negative regulation of NF-kappaB, *Eur.J.Pharmacol.*, 679, 109–116.
166. Nagai, K., Takahashi, Y., Mikami, I., Fukusima, T., Oike, H., Kobori, M. (2009) The hydroxyflavone, fisetin, suppresses mast cell activation induced by interaction with activated T cell membranes, *Br.J.Pharmacol.*, 158, 907–919.
 167. Lee, J. D., Huh, J. E., Jeon, G., Yang, H. R., Woo, H. S., Choi, D. Y., Park, D. S. (2009) Flavonol-rich RVHxR from *Rhus verniciflua* Stokes and its major compound fisetin inhibits inflammation-related cytokines and angiogenic factor in rheumatoid arthritic fibroblast-like synovial cells and in vivo models, *Int.Immunopharmacol.*, 9, 268–276.
 168. Zbarsky, V., Datla, K. P., Parkar, S., Rai, D. K., Aruoma, O. I., Dexter, D. T. (2005) Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease, *Free Radic.Res.*, 39, 1119–1125.
 169. Maher, P., Akaishi, T., Abe, K. (2006) Flavonoid fisetin promotes ERK-dependent long-term potentiation and enhances memory, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 103, 16568–16573.
 170. Zhen, L., Zhu, J., Zhao, X., Huang, W., An, Y., Li, S., Du, X., Lin, M., Wang, Q., Xu, Y., Pan, J. (2012) The antidepressant-like effect of fisetin involves the serotonergic and noradrenergic system, *Behav.Brain Res.*, 228, 359–366.
 171. Chiruta, C., Schubert, D., Dargusch, R., Maher, P. (2012) Chemical modification of the multitarget neuroprotective compound fisetin, *J.Med.Chem.*, 55, 378–389.
 172. Maher, P. (2009) Modulation of multiple pathways involved in the maintenance of neuronal function during aging by fisetin, *Genes Nutr.*, 4, 297–307.
 173. Inkielewicz-Stepniak, I., Radomski, M. W., Wozniak, M. (2011) Fisetin prevents fluoride- and dexamethasone-induced oxidative damage in osteoblast and hippocampal cells, *Food Chem.Toxicol.*, 50, 583–589.
 174. Suryakumar, G., Gupta, A. (2011) Medicinal and therapeutic potential of Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.), *J.Ethnopharmacol.*, 138, 268–278.
 175. Lee, J., Mitchell, A. E. (2011) Quercetin and isorhamnetin glycosides in onion (*Allium cepa* L.): varietal comparison, physical distribution, coproduct evaluation, and long-term storage stability, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 857–863.
 176. Olsson, M. E., Gustavsson, K. E., Vagen, I. M. (2010) Quercetin and isorhamnetin in sweet and red cultivars of onion (*Allium cepa* L.) at harvest, after field curing, heat treatment, and storage, *J.Agric.Food Chem.*, 58, 2323–2330.
 177. Rodrigo, R., Miranda, A., Vergara, L. (2011) Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease, *Clin.Chim.Acta*, 412, 410–424.
 178. Высочина, Г. И. (2008) Флавоноиды и биологическая активность рода *Chenopodium*, *Фитохимия*, 3, 35–44.
 179. Лавренов, В. К., Лавренова, Г. В. (2003), *Энциклопедия лекарственных растений народной медицины*, СПб: Издательский дом «Нева».
 180. Cezard, C., Torck, M., Pinkas, M. (1984) *Senecio cineraria* DC: preliminary study, *Plant.Med.Phytother.*, 18, 160–164.
 181. Вибе, Е. И., Жанаева, Т. А. (1999) Флавоноидный состав некоторых сибирских представителей родов *Senecio* L. и *Temnoscerius* (Reichenb.) Reichenb. (Asteraceae) и его таксономическое значение, *Turczaninowia*, 2, 41–48.

182. Kong, C. S., Kim, J. A., Qian, Z. J., Kim, Y. A., Lee, J. I., Kim, S. K., Nam, T. J., Seo Y. (2009) Protective effect of isorhamnetin 3-O-beta-D-glucopyranoside from *Salicornia herbacea* against oxidation-induced cell damage, *Food Chem.Toxicol.*, 47, 1914–1920.
183. Bohm, B. A., Stuessy, T. F. (2001), *Flavonoids of the sunflower family*, Wien: Springer-Verlag.
184. Boubaker, J., Bhouri, W., Ben Sghaier, M., Ghedira, K., Dijoux Franca, M. G., Chekir-Ghedira, L. (2011) Ethyl acetate extract and its major constituent, isorhamnetin 3-O-rutinoside, from *Nitraria retusa* leaves, promote apoptosis of human myelogenous erythroleukaemia cells, *Cell Prolif.*, 44, 453–461.
185. Kim, J. E., Lee, D. E., Lee, K. W., Son, J. E., Seo, S. K., Li, J., Jung, S. K., Heo, Y. S., Mottamal, M., Bode, A. M., Dong, Z., Lee, H. J. (2011) Isorhamnetin suppresses skin cancer through direct inhibition of MEK1 and PI3-K, *Cancer Prev.Res.(Phila)*, 4, 582–591.
186. Jaramillo, S., Lopez, S., Varela, L. M., Rodriguez-Arcos, R., Jimenez, A., Abia, R., Guillen, R., Muriana, F. J. (2010) The Flavonol Isorhamnetin exhibits cytotoxic effects on human colon cancer cells, *J.Agric.Food Chem.*, 58, 10869–10875.
187. Sun, B., Sun, G. B., Xiao, J., Chen, R. C., Wang, X., Wu, Y., Cao, L., Yang, Z. H., Sun, X. B. (2012) Isorhamnetin inhibits H(2) O(2)-induced activation of the intrinsic apoptotic pathway in H9c2 cardiomyocytes through scavenging reactive oxygen species and ERK inactivation, *J.Cell Biochem.*, 113, 473–485.
188. Zhang, N., Pei, F., Wei, H., Zhang, T., Yang, C., Ma, G., Yang, C. (2011) Isorhamnetin protects rat ventricular myocytes from ischemia and reperfusion injury, *Exp.Toxicol.Pathol.*, 63, 33–38.
189. Lee, S. H., Kim, B., Oh, M. J., Yoon, J., Kim, H. Y., Lee, K. J., Lee, J. D., Choi, K. Y. (2011) *Persicaria hydropiper* (L.) spach and its flavonoid components, isoquercitrin and isorhamnetin, activate the Wnt/beta-catenin pathway and inhibit adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells, *Phytother.Res.*, 25, 1629–1635.
190. Yanez, J. A., Andrews, P. K., Davies, N. M. (2007) Methods of analysis and separation of chiral flavonoids, *J.Chromatogr.B Analyt.Technol.Biomed.Life Sci.*, 848, 159–181.
191. Tanaka, T., Tanaka, T., Tanaka, M., Kuno, T. (2012) Cancer chemoprevention by citrus pulp and juices containing high amounts of beta-cryptoxanthin and hesperidin, *J.Biomed.Biotechnol.*, 2012: 516981.
192. Al Ashaal, H. A., El Sheltawy, S. T. (2011) Antioxidant capacity of hesperidin from citrus peel using electron spin resonance and cytotoxic activity against human carcinoma cell lines, *Pharm.Biol.*, 49, 276–282.
193. Chauhan, J. S., Srivastava, S. K., Sultan, M. (1978) Hesperetin 7-rhamnoside from *Cordia obliqua*, *Phytochemistry*, 17, 334–340.
194. Ye, L., Chan, F. L., Chen, S., Leung, L. K. (2011) The citrus flavonone hesperetin inhibits growth of aromatase-expressing MCF-7 tumor in ovariectomized athymic mice, *J.Nutr.Biochem.*, 23, 1230–1237.
195. Nandakumar, N., Balasubramanian, M. P. (2011) Hesperidin protects renal and hepatic tissues against free radical-mediated oxidative stress during DMBA-induced experimental breast cancer, *J.Environ.Pathol.Toxicol.Oncol.*, 30, 283–300.

196. Sivagami, G., Vinothkumar, R., Preethy, P. C., Riyasdeen, A., Akbarsha, M. A., Menon, V. P., Nalini, N. (2011) Role of hesperetin (a natural flavonoid) and its analogue on apoptosis in HT-29 human colon adenocarcinoma cell line – A comparative study, *Food Chem.Toxicol.*, 50, 660–671.
197. Zarebczan, B., Pinchot, S. N., Kunnimalaiyaan, M., Chen H. (2011) Hesperetin, a potential therapy for carcinoid cancer, *Am.J.Surg.*, 201, 329–332.
198. Ghorbani, A., Nazari, M., Jeddi-Tehrani, M., Zand, H. (2012) The citrus flavonoid hesperidin induces p53 and inhibits NF-kappaB activation in order to trigger apoptosis in NALM-6 cells: involvement of PPAR-gamma-dependent mechanism, *Eur.J.Nutr.*, 51, 39–46.
199. Nazari, M., Ghorbani, A., Hekmat-Doost, A., Jeddi-Tehrani, M., Zand, H. (2011) Inactivation of nuclear factor-kappaB by citrus flavanone hesperidin contributes to apoptosis and chemo-sensitizing effect in Ramos cells, *Eur.J.Pharmacol.*, 650, 526–533.
200. Jin, S., Zhou, B., Luo, D. (2011) Hesperidin promotes cyclobutane pyrimidine dimer repair in UVB-exposed mice epidermis, *Ir.J.Med.Sci.*, 180, 709–714.
201. Ahmad, S. T., Arjumand, W., Nafees, S., Seth, A., Ali, N., Rashid, S., Sultana, S. (2012) Hesperidin alleviates acetaminophen induced toxicity in wistar rats by abrogation of oxidative stress, apoptosis and inflammation, *Toxicol.Lett.*, 208, 149–161.
202. Kim, S. H., Kim B. K., Lee Y. C. (2011) Antiasthmatic effects of hesperidin, a potential Th2 cytokine antagonist, in a mouse model of allergic asthma, *Mediators.Inflamm.*, Vol. 2011, Article ID 485402.
203. Wei, D., Ci X., Chu X., Wei M., Hua S., Deng X. (2011) Hesperidin Suppresses Ovalbumin-Induced Airway Inflammation in a Mouse Allergic Asthma Model, *Inflammation*, 35, 114–121.
204. Jain, M., Parmar, H. S. (2011) Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation, *Inflamm.Res.*, 60, 483–491.
205. Loscalzo, L. M., Wasowski, C., Paladini, A. C., Marder, M. (2008) Opioid receptors are involved in the sedative and antinociceptive effects of hesperidin as well as in its potentiation with benzodiazepines, *Eur.J.Pharmacol.*, 580, 306–313.
206. Martinez, M. C., Fernandez, S. P., Loscalzo, L. M., Wasowski, C., Paladini, A. C., Marder, M., Medina, J. H., Viola, H. (2009) Hesperidin, a flavonoid glycoside with sedative effect, decreases brain pERK1/2 levels in mice, *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 92, 291–296.
207. Gaur, V., Kumar, A. (2010) Hesperidin pre-treatment attenuates NO-mediated cerebral ischemic reperfusion injury and memory dysfunction, *Pharmacol.Rep.*, 62, 635–648.
208. Gaur, V., Aggarwal, A., Kumar, A. (2011) Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against ischemic reperfusion cerebral injury in rats, *Indian J.Exp.Biol.*, 49, 609–618.
209. Raza, S. S., Khan, M. M., Ahmad, A., Ashafaq, M., Khuwaja, G., Tabasum, R., Javed, H., Siddiqui, M. S., Safhi, M. M., Islam, F. (2011) Hesperidin ameliorates functional and histological outcome and reduces neuroinflammation in experimental stroke, *Brain Res.*, 1420, 93–105.
210. Nones, J., Spohr, T. C., Gomes, F. C. (2011) Hesperidin, a flavone glycoside, as mediator of neuronal survival, *Neurochem.Res.*, 36, 1776–1784.

211. Milenkovic, D., Deval, C., Dubray, C., Mazur, A., Morand, C. (2011) Hesperidin displays relevant role in the nutrigenomic effect of orange juice on blood leukocytes in human volunteers: a randomized controlled cross-over study, *PLoS One.*, Vol.6(11): e26669.
212. Rizza, S., Muniyappa, R., Iantorno, M., Kim, J. A., Chen, H., Pullikotil, P., Senese, N., Tesaro, M., Lauro, D., Cardillo, C., Quon, M. J. (2011) Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome, *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 96, E782–E792.
213. Morand, C., Dubray, C., Milenkovic, D., Lioger, D., Martin, J. F., Scalbert, A., Mazur, A. (2011) Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers, *Am.J.Clin.Nutr.*, 93, 73–80.
214. Takumi, H., Nakamura, H., Simizu, T., Harada, R., Kometani, T., Nadamoto, T., Mukai, R., Murota, K., Kawai, Y., Terao, J. (2012) Bioavailability of orally administered water-dispersible hesperetin and its effect on peripheral vasodilatation in human subjects: implication of endothelial functions of plasma conjugated metabolites, *Food Funct.*, 3, 389–398.
215. Takumi, H., Mukai, R., Ishiduka, S., Kometani, T., Terao, J. (2011) Tissue distribution of hesperetin in rats after a dietary intake, *Biosci. Biotechnol.Biochem.*, 75, 1608–1610.
216. Wang, X., Hasegawa, J., Kitamura, Y., Wang, Z., Matsuda, A., Shinoda, W., Miura, N., Kimura, K. (2011) Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats, *J.Pharmacol.Sci.*, 117, 129–138.
217. Choudhury, R., Chowrimootoo, G., Srail, K., Debnam, E., Rice-Evans, C. A. (1999) Interactions of the flavonoid naringenin in the gastrointestinal tract and the influence of glycosylation, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 265, 410–415.
218. Bugianesi, R., Salucci, M., Leonardi, C., Ferracane, R., Catasta, G., Azzi, E., Maiani, G. (2004) Effect of domestic cooking on human bioavailability of naringenin, chlorogenic acid, lycopene and beta-carotene in cherry tomatoes, *Eur.J.Nutr.*, 43, 360–366.
219. Bugianesi, R., Catasta G., Spigno P., D'Uva A., Maiani G. (2002) Naringenin from cooked tomato paste is bioavailable in men, *J.Nutr.*, 132, 3349–3352.
220. Felgines, C., Texier, O., Morand, C., Manach, C., Scalbert, A., Regerat, F., Remesy, C. (2000) Bioavailability of the flavanone naringenin and its glycosides in rats, *Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.*, 279, G1148–G1154.
221. Kanaze, F. I., Bounartzis, M. I., Georgarakis, M., Niopas, I. (2007) Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects, *Eur.J.Clin.Nutr.*, 61, 472–477.
222. Han, X., Pan, J., Ren, D., Cheng, Y., Fan, P., Lou, H. (2008) Naringenin-7-O-glucoside protects against doxorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes by induction of endogenous antioxidant enzymes, *Food Chem. Toxicol.*, 46, 3140–3146.
223. Simkhada, D., Kim, E., Lee, H. C., Sohng, J. K. (2009) Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the biological synthesis of 7-O-xylosyl naringenin, *Mol.Cells*, 28, 397–401.
224. Yen, F. L., Wu, T. H., Lin, L. T., Cham, T. M., Lin, C. C. (2009) Naringenin-loaded nanoparticles improve the physicochemical properties and the hepato-

- protective effects of naringenin in orally-administered rats with CCl₄-induced acute liver failure, *Pharm.Res.*, 26, 893–902.
225. Jin, C. Y., Park, C., Hwang, H. J., Kim, G. Y., Choi, B. T., Kim, W. J., Choi Y. H. (2011) Naringenin up-regulates the expression of death receptor 5 and enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung cancer A549 cells, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55, 300–309.
226. Qin, L., Jin, L., Lu, L., Lu, X., Zhang, C., Zhang, F., Liang, W. (2011) Naringenin reduces lung metastasis in a breast cancer resection model, *Protein Cell*, 2, 507–516.
227. Du, G., Jin, L., Han, X., Song, Z., Zhang, H., Liang, W. (2009) Naringenin: a potential immunomodulator for inhibiting lung fibrosis and metastasis, *Cancer Res.*, 69, 3205–3212.
228. Bak, Y., Kim, H., Kang, J. W., Lee, D. H., Kim, M. S., Park, Y. S., Kim, J. H., Jung, K. Y., Lim, Y., Hong, J., Yoon, D. Y. (2011) A synthetic naringenin derivative, 5-hydroxy-7,4'-diacetyloxyflavanone-N-phenyl hydrazone (N101–43), induces apoptosis through up-regulation of Fas/FasL expression and inhibition of PI3K/Akt signaling pathways in non-small-cell lung cancer cells, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 10286–10297.
229. Park, J. H., Jin, C. Y., Lee, B. K., Kim, G. Y., Choi, Y. H., Jeong, Y. K. (2008) Naringenin induces apoptosis through downregulation of Akt and caspase-3 activation in human leukemia THP-1 cells, *Food Chem.Toxicol.*, 46, 3684–3690.
230. Galluzzo, P., Ascenzi, P., Bulzomi, P., Marino, M. (2008) The nutritional flavanone naringenin triggers antiestrogenic effects by regulating estrogen receptor alpha-palmitoylation, *Endocrinology*, 149, 2567–2575.
231. Bulzomi, P., Bolli, A., Galluzzo, P., Leone, S., Acconcia, F., Marino, M. (2010) Naringenin and 17beta-estradiol coadministration prevents hormone-induced human cancer cell growth, *IUBMB.Life*, 62, 51–60.
232. Sabarinathan, D., Mahalakshmi P., Vanisree A. J. (2011) Naringenin, a flavanone inhibits the proliferation of cerebrally implanted C6 glioma cells in rats, *Chem.Biol.Interact.*, 189, 26–36.
233. Leonardi, T., Vanamala, J., Taddeo, S. S., Davidson, L. A., Murphy, M. E., Patil, B. S., Wang, N., Carroll, R. J., Chapkin, R. S., Lupton, J. R., Turner, N. D. (2010) Apigenin and naringenin suppress colon carcinogenesis through the aberrant crypt stage in azoxymethane-treated rats, *Exp.Biol.Med.*, 235, 710–717.
234. Torricelli, P., Ricci, P., Provenzano, B., Lentini, A., Tabolacci, C. (2011) Synergic effect of alpha-tocopherol and naringenin in transglutaminase-induced differentiation of human prostate cancer cells, *Amino.Acids*, 41, 1207–1214.
235. Shiromwar, S. S., Chidrawar, V. R. (2011) Combined effects of p-coumaric acid and naringenin against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats, *Pharmacognosy.Res.*, 3, 214–219.
236. Liu, L., Xu, D. M., Cheng, Y. Y. (2008) Distinct effects of naringenin and hesperetin on nitric oxide production from endothelial cells, *J.Agric.Food Chem.*, 56, 824–829.
237. Mulvihill, E. E., Assini, J. M., Sutherland, B. G., Di Mattia, A. S., Khami, M., Koppes, J. B., Sawyez, C. G., Whitman, S. C., Huff, M. W. (2010) Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-

- fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice, *Arterioscler.Thromb. Vasc.Biol.*, 30, 742–748.
238. Horiba, T., Nishimura I., Nakai Y., Abe K., Sato R. (2010) Naringenin chalcone improves adipocyte functions by enhancing adiponectin production, *Mol.Cell Endocrinol.*, 323, 208–214.
 239. Yoshida, H., Takamura N., Shuto T., Ogata K., Tokunaga J., Kawai K., Kai H. (2010) The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF-alpha in mouse adipocytes, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 394, 728–732.
 240. Morikawa, K., Nonaka M., Mochizuki H., Handa K., Hanada H., Hirota K. (2008) Naringenin and hesperetin induce growth arrest, apoptosis, and cytoplasmic fat deposit in human preadipocytes, *J.Agric.Food Chem.*, 56, 11030–11037.
 241. Annadurai, T., Muralidharan A. R., Joseph T., Hsu M. J., Thomas P. A., Geraldine P. (2012) Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats, *J.Physiol Biochem.*, 68, 307–318.
 242. Orsolic, N., Gajski G., Garaj-Vrhovac V., Dikic D., Prskalo Z. S., Sirovina D. (2011) DNA-protective effects of quercetin or naringenin in alloxan-induced diabetic mice, *Eur.J.Pharmacol.*, 656, 110–118.
 243. Tsai, S. J., Huang C. S., Mong M. C., Kam W. Y., Huang H. Y., Yin M. C. (2012) Anti-inflammatory and Antifibrotic Effects of Naringenin in Diabetic Mice, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 514–521.
 244. Shi, Y., Dai J., Liu H., Li R. R., Sun P. L., Du Q., Pang L. L., Chen Z., Yin K. S. (2009) Naringenin inhibits allergen-induced airway inflammation and airway responsiveness and inhibits NF-kappaB activity in a murine model of asthma, *Can.J.Physiol Pharmacol.*, 87, 729–735.
 245. Iwamura, C., Shinoda K., Yoshimura M., Watanabe Y., Obata A., Nakayama T. (2010) Naringenin chalcone suppresses allergic asthma by inhibiting the type-2 function of CD4 T cells, *Allergol.Int.*, 59, 67–73.
 246. Vafeiadou, K., Vauzour D., Lee H. Y., Rodriguez-Mateos A., Williams R. J., Spencer J. P. (2009) The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury, *Arch.Biochem.Biophys.*, 484, 100–109.
 247. Hetherington, L. E., Brown, T. J., Benham, A. J., Bide, T., Lesty, P. A. J., Hards, V. L., Hannis, S. D., Idoine, N. E. (2008), *World mineral production 2002–06*, Keyworth, Nottingham, British Geological Survey.
 248. Kaye, P., Young H., O'Sullivan I. (2002) Metal fume fever: a case report and review of the literature, *Emerg.Med.J.*, 19, 268–269.
 249. Hayes, A. W. (2007), *Principes and methods of toxicology*, Philadelphia: CRC Press.
 250. Liu, Y., McDermott S., Lawson A., Aelion C. M. (2010) The relationship between mental retardation and developmental delays in children and the levels of arsenic, mercury and lead in soil samples taken near their mother's residence during pregnancy, *Int.J.Hyg.Enviro.Health*, 213, 116–123.
 251. Jedrychowski, W., Perera F. P., Jankowski J., Mrozek-Budzyn D., Mroz E., Flak E., Edwards S., Skarupa A., Lisowska-Miszczuk I. (2009) Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study, *Neuroepidemiology*, 32, 270–278.

252. Nevin, R. (2009) Trends in preschool lead exposure, mental retardation, and scholastic achievement: association or causation?, *Environ.Res.*, 109, 301–310.
253. Au, W. Y. (2011) A biography of arsenic and medicine in Hong Kong and China, *Hong.Kong.Med.J.*, 17, 507–513.
254. Jomova, K., Jenisova Z., Feszterova M., Baros S., Liska J., Hudecova D., Rhodes C. J., Valko M. (2011) Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease, *J.Appl.Toxicol.*, 31, 95–107.
255. Ren, X., McHale C. M., Skibola C. F., Smith A. H., Smith M. T., Zhang L. (2011) An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis, *Environ.Health Perspect.*, 119, 11–19.
256. Renugadevi, J., Prabu S. M. (2009) Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats, *Toxicology*, 256, 128–134.
257. Renugadevi, J., Prabu S. M. (2010) Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin, *Exp.Toxicol.Pathol.*, 62, 171–181.
258. Wang, J., Yang Z., Lin L., Zhao Z., Liu Z., Liu X. (2011) Protective Effect of Naringenin Against Lead-Induced Oxidative Stress in Rats, *Biol.Trace Elem.Res.*, 146, 254–359.
259. Jain, A., Yadav A., Bozhkov A. I., Padalko V. I., Flora S. J. (2011) Therapeutic efficacy of silymarin and naringenin in reducing arsenic-induced hepatic damage in young rats, *Ecotoxicol.Environ.Saf.*, 74, 607–614.
260. Lu, W. J., Ferlito V., Xu C., Flockhart D. A., Caccamese S. (2011) Enantiomers of naringenin as pleiotropic, stereoselective inhibitors of cytochrome P450 isoforms, *Chirality*, 23, 891–896.
261. Denny, B. J., West P. W., Mathew T. C. (2008) Antagonistic interactions between the flavonoids hesperetin and naringenin and beta-lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus*, *Br.J.Biomed.Sci.*, 65, 145–147.
262. Goldwasser, J., Cohen P. Y., Yang E., Balaguer P., Yarmush M. L., Nahmias Y. (2010) Transcriptional regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin: role of PPAR-alpha, PPARgamma and LXR-alpha, *PLoS One.*, Vol.5(8): e12399.
263. Yanez, J. A., Remsberg C. M., Miranda N. D., Vega-Villa K. R., Andrews P. K., Davies N. M. (2008) Pharmacokinetics of selected chiral flavonoids: hesperetin, naringenin and eriodictyol in rats and their content in fruit juices, *Biopharm.Drug Dispos.*, 29, 63–82.
264. Shi, C. Y., Yang H., Wei C. L., Yu O., Zhang Z. Z., Jiang C. J., Sun J., Li Y. Y., Chen Q., Xia T., Wan X. C. (2011) Deep sequencing of the *Camellia sinensis* transcriptome revealed candidate genes for major metabolic pathways of tea-specific compounds, *BMC.Genomics*, 12, 131.
265. Punyasiri, P. A., Abeysinghe I. S., Kumar V., Treutter D., Duy D., Gosch C., Martens S., Forkmann G., Fischer T. C. (2004) Flavonoid biosynthesis in the tea plant *Camellia sinensis*: properties of enzymes of the prominent epicatechin and catechin pathways, *Arch.Biochem.Biophys.*, 431, 22–30.
266. Bate-Smith, E. C. (1954) Flavonoid compounds in foods, *Advances Food Res.*, 5, 261–300.
267. Iijima, Y., Suda K., Suzuki T., Aoki K., Shibata D. (2008) Metabolite profiling of chalcones and flavanones in tomato fruit, *J.Jap.Soc.Horticultural Sci.*, 77, 94–102.
268. Hvattum, E. (2002) Determination of phenolic compounds in rose hip (*Rosa canina*) using liquid chromatography coupled to electrospray ionisation

- tandem mass spectrometry and diode-array detection, *Rapid Commun.Mass Spectrom.*, 16, 655–662.
269. Ringl, A., Prinz S., Huefner A., Kurzmann M., Kopp B. (2007) Chemosystematic value of flavonoids from *Crataegus x macrocarpa* (Rosaceae) with special emphasis on (R)- and (S)-eriodictyol-7-O-glucuronide and luteolin-7-O-glucuronide, *Chem.Biodivers.*, 4, 154–162.
 270. Ramon Sanchez, d. R., V, Somoza B., Ortega T., Villar A. M., Tejerina T. (1999) Vasodilatory effect in rat aorta of eriodictyol obtained from *Satureja obovata*, *Planta Med.*, 65, 234–238.
 271. Иванова, С. А., Пожарицкая, О. Н., Шиков, А. Н., Макаров, В. Г. (2007), Постхроматографическая оценка антиоксидантной активности семян сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica* по DPPH радикалу методом ТСХ, Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы III Всеросс. конф., Барнаул, 216–220.
 272. Иванова, С. З., Горшков А. Г., Кузьмин А. В., Гордиенко И. И., Бабкин В. А. (2011) Фенольные соединения луба лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина, *Химия растительного сырья*, 2, 107–112.
 273. Crozier, A., Aihara, H., Tomas-Barberan, F. (2012), *Teas, cocoa and coffee/ Plant secondary metabolites and health*, Wiley-Blackwell.
 274. Pietta, P., Minoggio, M., Bramati, L. (2003), *Plant polyphenols: structure, occurrence and bioactivity*, in Atta-ur-Rahman, *Studies in natural products chemistry*, 28, 257–312.
 275. Johnson, A. P. (1956), *A search for eriodictyol in artirrinium majus*, Wellesley College.
 276. Liu, K., Cho Y. Y., Yao K., Nadas J., Kim D. J., Cho E. J., Lee M. H., Pugliese A., Zhang J., Bode A. M., Dong Z., Dong Z. (2011) Eriodictyol inhibits RSK2-ATF1 signaling and suppresses EGF-induced neoplastic cell transformation, *J.Biol.Chem.*, 286, 2057–2066.
 277. Habtemariam, S., Dagne E. (2010) Comparative antioxidant, prooxidant and cytotoxic activity of sigmoidin A and eriodictyol, *Planta Med.*, 76, 589–594.
 278. Lee, E. R., Kim J. H., Kang Y. J., Cho S. G. (2007) The anti-apoptotic and anti-oxidant effect of eriodictyol on UV-induced apoptosis in keratinocytes, *Biol.Pharm.Bull.*, 30, 32–37.
 279. Lee, E. R., Kim J. H., Choi H. Y., Jeon K., Cho S. G. (2011) Cytoprotective effect of eriodictyol in UV-irradiated keratinocytes via phosphatase-dependent modulation of both the p38 MAPK and Akt signaling pathways, *Cell Physiol. Biochem.*, 27, 513–524.
 280. Johnson, J., Maher P., Hanneken A. (2009) The flavonoid, eriodictyol, induces long-term protection in ARPE-19 cells through its effects on Nrf2 activation and phase 2 gene expression, *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50, 2398–2406.
 281. Marin, F. R., Del Rio J. A. (2001) Selection of hybrids and edible citrus species with a high content in the diosmin functional compound. Modulating effect of plant growth regulators on contents, *J.Agric.Food Chem.*, 49, 3356–3362.
 282. El Shafae, A. M., El Domiaty M. M. (2001) Improved LC methods for the determination of diosmin and/or hesperidin in plant extracts and pharmaceutical formulations, *J.Pharm.Biomed.Anal.*, 26, 539–545.

283. Marin, F. R., Ortuno A., Benavente-Garcia O., Del Rio J. A. (1998) Distribution of flavone glycoside diosmin in *Hyssopus officinalis* plants: changes during growth, *Planta Med.*, 64, 181–182.
284. Panpimanmas, S., Sithipongsri S., Sukdanon C., Manmee C. (2010) Experimental comparative study of the efficacy and side effects of *Cissus quadrangularis* L. (Vitaceae) to Daflon (Servier) and placebo in the treatment of acute hemorrhoids, *J.Med.Assoc.Thai.*, 93, 1360–1367.
285. Savel'ev, V. S., Pokrovskii A. V., Sapelkin S. V., Bogachev V. I., Bogdanets L. I., Zolotukhin I. A. (2006) Micronized diosmin (Detralex) for vein-related trophic ulcers: European experience, *Angiol.Sosud.Khir.*, 12, 53–60.
286. Thanapongsathorn, W., Vajrabukka T. (1992) Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids, *Dis.Colon Rectum*, 35, 1085–1088.
287. Meshikhes, A. W. (2002) Efficacy of Daflon in the treatment of hemorrhoids, *Saudi.Med.J.*, 23, 1496–1498.
288. Meshikhes, A. W. (2004) Daflon for haemorrhoids: a prospective, multi-centre observational study, *Surgeon.*, 2, 335–8, 361.
289. Das, L., Subramanyam R. G., Pani S. (2003) Some observations on the effect of Daflon (micronized purified flavonoid fraction of *Rutaceae aurantiae*) in bancroftian filarial lymphoedema, *Filaria.J.*, 2, 5.
290. Nicolaides, A. N. (2003) From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg, *Angiology*, 54 Suppl 1, S33–S44.
291. Nicolaides, A. N. (2005) Chronic venous disease, inflammation, and Daflon 500 mg, *Angiology*, 56 Suppl 1, S1.
292. Ramelet, A. A. (2005) Daflon 500 mg: symptoms and edema clinical update, *Angiology*, 56 Suppl 1, S25–S32.
293. Зароченцева, Н. В., Титченко Л. И., Титченко Ю. П., Меньшикова Н. С., Кашина Е. С. (2011) Применение Флебодиа 600 у пациенток с варикозным расширением вен малого таза и синдромом тазовых болей, *Российский вестник акушера-гинеколога*, 3, 65–68.
294. Логутова, Л. С., Петрухин В. А., Ахвледиани К. Л., Пырскова Ж. Ю., Витушко С. А., Коваленко Т. С., Магилекская Е. В. (2007) Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью, *Российский вестник акушера-гинеколога*, 7, 54–50.
295. Кириенко, А. И., Богачев В. Ю., Золотухин И. А., Голованова О. В. (2006) Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей, *Ангиология и сосудистая хирургия*, 12, 73–75.
296. Вахратьян, П. Е., Гавриленко А. В., Ким Е. А. (2008) Результаты комплексного лечения больных с варикозной болезнью, *Ангиология и сосудистая хирургия*, 14, 93–96.
297. Фролов, С. А., Хмылов М. Л. (2006) Эффективность полусинтетического диосмина в терапии геморроя, *Амбулаторная хирургия*, 3, 44–46.
298. Тесля, В. П. (2009) Диосмин (Флебодиа 600) в комплексном лечении хронического простатита, *Здоровье мужчины*, 1, 10.
299. Мищенко, Т. С., Здесенко И. В., Дмитриева Е. В., Мищенко В. Н. (2006) Терапевтические возможности церебральных венозных нарушений, *Украинский вестник психоневрологии*, 14, 47.
300. Мясникова, М. О. (2007) Постэктомическая лимфедема верхних конечностей: возможности консервативного лечения, *Клиническая онкология*, 9, 30–32.

301. Kumar, R. M., Van Gompel J. J., Bower R., Rabinstein A. A. (2011) Spontaneous intraventricular hemorrhage associated with prolonged diosmin therapy, *Neurocrit.Care*, 14, 438–440.
302. Silambarasan, T., Raja B. (2012) Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats, *Eur.J.Pharmacol.*, 679, 81–89.
303. Melzig, M. F., Loose R. (1999) Inhibition of lipopolysaccharide (LPS)-induced endothelial cytotoxicity by diosmin, *Pharmazie*, 54, 298–299.
304. Dholakiya, S. L., Benzeroual K. E. (2011) Protective effect of diosmin on LPS-induced apoptosis in PC12 cells and inhibition of TNF-alpha expression, *Toxicol. In Vitro*, 25, 1039–1044.
305. Alvarez, N., Vicente V., Martinez C. (2009) Synergistic effect of diosmin and interferon-alpha on metastatic pulmonary melanoma, *Cancer Biother. Radiopharm.*, 24, 347–352.
306. Martinez, C., Vicente V., Yanez J., Alcaraz M., Castells M. T., Canteras M., Benavente-Garcia O., Castillo J. (2005) The effect of the flavonoid diosmin, grape seed extract and red wine on the pulmonary metastatic B16F10 melanoma, *Histol.Histopathol.*, 20, 1121–1129.
307. Martinez, C., Vicente V., Yanez J., Alcaraz M., Canteras M., Benavente-Garcia O., Castillo J. (2005) Treatment of metastatic melanoma B16F10 by the flavonoids tangeretin, rutin, and diosmin, *J.Agric.Food Chem.*, 53, 6791–6797.
308. Dung, T. D., Day C. H., Binh T. V., Lin C. H., Hsu H. H., Su C. C., Lin Y. M., Tsai F. J., Kuo W. W., Chen L. M., Huang C. Y. (2012) PP2A mediates diosmin p53 activation to block HA22T cell proliferation and tumor growth in xenografted nude mice through PI3K-Akt-MDM2 signaling suppression, *Food Chem.Toxicol.*, 50, 1802–1810.
309. Yang, M., Tanaka T., Hirose Y., Deguchi T., Mori H., Kawada Y. (1997) Chemopreventive effects of diosmin and hesperidin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary-bladder carcinogenesis in male ICR mice, *Int.J.Cancer*, 73, 719–724.
310. Tanaka, T., Makita H., Kawabata K., Mori H., Kakumoto M., Satoh K., Hara A., Sumida T., Tanaka T., Ogawa H. (1997) Chemoprevention of azoxy-methane-induced rat colon carcinogenesis by the naturally occurring flavonoids, diosmin and hesperidin, *Carcinogenesis*, 18, 957–965.
311. Tanaka, T., Makita H., Ohnishi M., Mori H., Satoh K., Hara A., Sumida T., Fukutani K., Tanaka T., Ogawa H. (1997) Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis in rats by flavonoids diosmin and hesperidin, each alone and in combination, *Cancer Res.*, 57, 246–252.
312. Pari, L., Srinivasan S. (2010) Antihyperglycemic effect of diosmin on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats, *Biomed.Pharmacother.*, 64, 477–481.
313. Srinivasan, S., Pari L. (2012) Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats, *Chem.Biol.Interact.*, 195, 43–51.
314. Crespo, M. E., Galvez J., Cruz T., Ocete M. A., Zarzuelo A. (1999) Anti-inflammatory activity of diosmin and hesperidin in rat colitis induced by TNBS, *Planta Med.*, 65, 651–653.

315. Sezer, A., Usta U., Kocak Z., Yagci M. A. (2011) The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperidin on radiation-induced acute proctitis in a rat model, *J.Cancer Res.Ther.*, 7, 152–156.
316. Vega-Villa, K. R., Remsberg C. M., Takemoto J. K., Ohgami Y., Yanez J. A., Andrews P. K., Davies N. M. (2011) Stereospecific pharmacokinetics of racemic homoeriodictyol, isosakuranetin, and taxifolin in rats and their disposition in fruit, *Chirality*, 23, 339–348.
317. Vega-Villa, K. R., Remsberg C. M., Ohgami Y., Yanez J. A., Takemoto J. K., Andrews P. K., Davies N. M. (2009) Stereospecific high-performance liquid chromatography of taxifolin, applications in pharmacokinetics, and determination in tu fu ling (*Rhizoma smilacis glabrae*) and apple (*Malus × domestica*), *Biomed.Chromatogr.*, 23, 638–646.
318. Slimestad, R., Fossen T., Vagen I. M. (2007) Onions: a source of unique dietary flavonoids, *J.Agric.Food Chem.*, 55, 10067–10080.
319. Wallace, S. N., Carrier D. J., Clausen E. C. (2005) Batch solvent extraction of flavanolignans from milk thistle (*Silybum marianum* L., Gaertner), *Phytochem.Anal.*, 16, 7–16.
320. Schauss, A. G., Wu X., Prior R. L., Ou B., Patel D., Huang D., Kaback J. P. (2006) Phytochemical and nutrient composition of the freeze-dried amazonian palm berry, *Euterpe oleracea* mart. (acai), *J.Agric.Food Chem.*, 54, 8598–8603.
321. Sakushima, A., Ohno K., Coskun M., Seki K., Ohkura K. (2002) Separation and identification of Taxifolin 3-O-glucoside isomers from *Chamaecyparis obtusa* (Cupressaceae), *Nat.Prod.Lett.*, 16, 383–387.
322. Matsuda, M., Otsuka Y., Jin S., Wasaki J., Watanabe J., Watanabe T., Osaki M. (2008) Biotransformation of (+)-catechin into taxifolin by a two-step oxidation: primary stage of (+)-catechin metabolism by a novel (+)-catechin-degrading bacteria, *Burkholderia* sp. KTC-1, isolated from tropical peat, *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 366, 414–419.
323. Cechinel-Filho, V., Vaz Z. R., Zunino L., Calixto J. B., Yunes R. A. (2000) Antinociceptive and anti-oedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds, *Arzneimittelforschung.*, 50, 281–285.
324. Lucas-Filho, M. D., Silva G. C., Cortes S. F., Mares-Guia T. R., Perpetua F. V., Serra C. P., Braga F. C. (2010) ACE inhibition by astilbin isolated from *Erythroxylum gonocladum* (Mart.) O.E. Schulz, *Phytomedicine.*, 17, 383–387.
325. Petacci, F., Freitas S. S., Brunetti I. L., Khalil N. M. (2010) Inhibition of peroxidase activity and scavenging of reactive oxygen species by astilbin isolated from *Dimorphandra mollis* (Fabaceae, Caesalpinioideae), *Biol.Res.*, 43, 63–74.
326. Landrault, N., Larronde F., Delaunay J. C., Castagnino C., Vercauteren J., Merillon J. M., Gasc F., Cros G., Teissedre P. L. (2002) Levels of stilbene oligomers and astilbin in French varietal wines and in grapes during noble rot development, *J.Agric.Food Chem.*, 50, 2046–2052.
327. Du, Q., Li L., Jerz G. (2005) Purification of astilbin and isoastilbin in the extract of *Smilax glabra* rhizome by high-speed counter-current chromatography, *J.Chromatogr.A*, 1077, 98–101.
328. Тюкавкина, Н. А., Шостаковский М. Ф., Девятко Н. Г. (1969) О распределении флавоноидов в древесине сибирской лиственницы, *Известия СО АН. Серия биологич.науки.*, 15, 77–83.

329. Лаптева, К. И., Луцкий В. И., Тюкапкина Н. А. (1974) Некоторые флавоны и флавонолы ядреной древесины *Larix dahurica*, Химия природных соединений, 1, 97–98.
330. Elsingerhorst, P. W., Cavlar T., Muller A., Braune A., Blaut M., Gutschow M. (2011) The thermal and enzymatic taxifolin-alphitonin rearrangement, *J.Nat.Prod.*, 74, 2243–2249.
331. Srinivas, N. R. (2004) Evaluation of experimental strategies for the development of chiral chromatographic methods based on diastereomer formation, *Biomed.Chromatogr.*, 18, 207–233.
332. Wang, X., Xia H., Xing F., Deng G., Shen Q., Zeng S. (2009) A highly sensitive and robust UPLC-MS with electrospray ionization method for quantitation of taxifolin in rat plasma, *J.Chromatogr. B Analyt. Technol.Biomed.Life Sci.*, 877, 1778–1786.
333. Wang, X. D., Meng M. X., Gao L. B., Liu T., Xu Q., Zeng S. (2009) Permeation of astilbin and taxifolin in Caco-2 cell and their effects on the P-gp, *Int.J.Pharm.*, 378, 1–8.
334. Зинченко, В. П., Ким Ю. А., Тараховский Ю. С., Бронников Г. Е. (2011) Биологическая активность водорастворимых наноструктур дигидрокверцетина с циклодекстринами, *Биофизика*, 56, 433–438.
335. Pozharitskaya, O. N., Karlina M. V., Shikov A. N., Kosman V. M., Makarova M. N., Makarov V. G. (2009) Determination and pharmacokinetic study of taxifolin in rabbit plasma by high-performance liquid chromatography, *Phytomedicine.*, 16, 244–251.
336. Makena, P. S., Pierce S. C., Chung K. T., Sinclair S. E. (2009) Comparative mutagenic effects of structurally similar flavonoids quercetin and taxifolin on tester strains *Salmonella typhimurium* TA102 and *Escherichia coli* WP-2 uvrA, *Environ.Mol.Mutagen.*, 50, 451–459.
337. Weidmann, A. E. (2012) Dihydroquercetin: More than just an impurity? *Eur.J.Pharmacol.*, 684, 19–26.
338. Vladimirov, Y. A., Proskurnina E. V., Demin E. M., Matveeva N. S., Lubitskiy O. B., Novikov A. A., Izmailov D. Y., Osipov A. N., Tikhonov V. P., Kagan V. E. (2009) Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis, *Biochemistry (Mosc.)*, 74, 301–307.
339. Goraca, A., Huk-Kolega H., Piechota A., Kleniewska P., Ciejka E., Skibska B. (2011) Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential, *Pharmacol.Rep.*, 63, 849–858.
340. Иванов, И. С., Сидехменова А. В., Смолякова В. И., Тюкавкина Н. А., Плотников.М.Б. (2010) Антитромбозная активность липоверттина на модели венозного тромбоза у крыс, *Фармокология*, 11, 590–595.
341. Плотников, М. Б., Тюкавкина, Н. А., Плотникова, Т. М. (2005), Лекарственные препараты на основе диквертина, Томск, Издательство ТГУ.
342. Плотников, М. Б., Маслов М. Ю., Алиев О. И., Васильев А. С., Тюкавкина Н. А. (2000) Коррекция гемореологических расстройств при остром инфаркте миокарда у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты, *Вопр. биол. медиц. фарм. химии*, 2, 31–33.
343. Плотников, М. Б., Алиев О. И., Маслов М. Ю., Васильев А. С., Андреева В. Ю., Тюкавкина Н. А. (2000) Поиск и изучение средств растительного происхождения, обладающих гемореологической активностью, *Тромбоз, гомеостаз и реология*, 3, 32–35.

344. Кубатиев, А. А., Ядигарова З. Т., Рудько И. А., Тюкавкина Н. А., Быков В. А. (1999) Диквертин – эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов флавоноидной природы, *Вопр. биол. медиц. фарм. химии*, 3, 47–51.
345. Тарасова, Е. А. (1999) Применение нового антиоксидантного препарата Диквертина в лечении больных с ишемической болезнью сердца, *Практическая фитотерапия*, 1, 37–41.
346. 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. (2006) Taxifolin ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through its anti-oxidative effect and modulation of NF-kappa B activation, *J.Biomed.Sci.*, 13, 127–141.
347. Song, S. H., Shen X. Y., Liu F., Tang Y., Wang Z. M., Fu Z. R. (2009) Protective effects of astilbin on renal ischemia-reperfusion injury in rats, *Zhong.Xi.Yi.Jie.He.Xue.Bao.*, 7, 753–757.
348. Lin, R. K., Zhang C. H., Mu N., Yao Q. Y., Dong S. L., Ai Q. B., Wang Q. X. (2010) Effects of astilbin on the expression of TNF-alpha and IL-10 in liver warm ischemia-reperfusion injury, *Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi.*, 18, 463–466.
349. Zhao, J., Li P., Zhang Y., Wang X., Ao Q., Gao S. (2009) The inhibitory effect of astilbin on the arteriosclerosis of murine thoracic aorta transplant, *J.Huazhong.Univ.Sci.Technolog.Med.Sci.*, 29, 212–214.
350. Chen, T. H., Liu J. C., Chang J. J., Tsai M. F., Hsieh M. H., Chan P. (2001) The in vitro inhibitory effect of flavonoid astilbin on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on Vero cells, *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.(Taipei)*, 64, 382–387.
351. Theriault, A., Wang Q., Van Iderstine S. C., Chen B., Franke A. A., Adeli K. (2000) Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid, *J.Lipid Res.*, 41, 1969–1979.
352. Yan, R., Xu Q. (2001) Astilbin selectively facilitates the apoptosis of interleukin-2-dependent phytohemagglutinin-activated Jurkat cells, *Pharmacol.Res.*, 44, 135–139.
353. Yi, H. W., Lu X. M., Fang F., Wang J., Xu Q. (2008) Astilbin inhibits the adhesion of T lymphocytes via decreasing TNF-alpha and its associated MMP-9 activity and CD44 expression, *Int.Immunopharmacol.*, 8, 1467–1474.
354. Wang, J., Zhao Y., Xu Q. (2004) Astilbin prevents concanavalin A-induced liver injury by reducing TNF-alpha production and T lymphocytes adhesion, *J.Pharm.Pharmacol.*, 56, 495–502.
355. Rowland, I., Faughnan M., Hoey L., Wahala K., Williamson G., Cassidy A. (2003) Bioavailability of phyto-oestrogens, *Br.J.Nutr.*, 89 Suppl 1, S45–S58.
356. Clarke, D. B., Lloyd A. S., Botting N. P., Oldfield M. F., Needs P. W., Wiseman H. (2002) Measurement of intact sulfate and glucuronide phytoestrogen conjugates in human urine using isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry with [13C(3)]isoflavone internal standards, *Anal.Biochem.*, 309, 158–172.
357. Rowland, I. R., Wiseman H., Sanders T. A., Adlercreutz H., Bowey E. A. (2000) Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora, *Nutr.Cancer*, 36, 27–32.
358. Ford, F. (2007) Full of beans: the benefits of soya, *Pract.Midwife.*, 10, 37–40.

359. Wiseman, H. (2006), Isoflavonoids and human health, in Andesen, O. M. Markham, K. R. Flavonoids. Chemistry, biochemistry and applications, Boca Raton, London, New York, 7, 371–396.
360. Li, Q. S., Li C. Y., Li Z. L., Zhu H. L. (2012) Genistein and Its Synthetic Analogs As Anticancer Agents, *Anticancer Agents Med.Chem.*, 12, 271–281.
361. Tiulea, C., Peev C., Brezovan D., Dehelean C., Motoc A. (2011) A comparison regarding antiproliferative action between soy total extract and genistein, *Rom.J.Morphol.Embryol.*, 52, 1065–1069.
362. Wahajuddin, Taneja I., Arora S., Raju K. S., Siddiqui N. (2013) Disposition of Pharmacologically Active Dietary Isoflavones in Biological Systems, *Curr.Drug Metab.*, 14, 369–380.
363. Ding, W., Liu Y. (2011) Genistein attenuates genioglossus muscle fatigue under chronic intermittent hypoxia by down-regulation of oxidative stress level and up-regulation of antioxidant enzyme activity through ERK1/2 signaling pathway, *Oral Dis.*, 17, 677–684.
364. Hsieh, H. M., Wu W. M., Hu M. L. (2011) Genistein attenuates D-galactose-induced oxidative damage through decreased reactive oxygen species and NF-kappaB binding activity in neuronal PC12 cells, *Life Sci.*, 88, 82–88.
365. Xi, Y. D., Yu H. L., Ma W. W., Ding B. J., Ding J., Yuan L. H., Feng J. F., Xiao R. (2011) Genistein inhibits mitochondrial-targeted oxidative damage induced by beta-amyloid peptide 25–35 in PC12 cells, *J.Bioenerg.Biomembr.*, 43, 399–407.
366. Sotoca, A. M., Gelpke M. D., Boeren S., Strom A., Gustafsson J. A., Murk A. J., Rietjens I. M., Vervoort J. (2011) Quantitative proteomics and transcriptomics addressing the estrogen receptor subtype-mediated effects in T47D breast cancer cells exposed to the phytoestrogen genistein, *Mol.Cell Proteomics.*, 10, M110.
367. Sahin, K., Tuzcu M., Sahin N., Akdemir F., Ozercan I., Bayraktar S., Kucuk O. (2011) Inhibitory effects of combination of lycopene and genistein on 7,12-dimethyl benz(a)anthracene-induced breast cancer in rats, *Nutr.Cancer*, 63, 1279–1286.
368. Lattrich, C., Lubig J., Springwald A., Goerse R., Ortmann O., Treeck O. (2011) Additive effects of trastuzumab and genistein on human breast cancer cells, *Anticancer Drugs*, 22, 253–261.
369. Hamdy, S. M., Latif A. K., Drees E. A., Soliman S. M. (2011) Prevention of rat breast cancer by genistin and selenium, *Toxicol.Ind.Health*, 28, 746–757.
370. Ullah, M. F., Ahmad A., Zubair H., Khan H. Y., Wang Z., Sarkar F. H., Hadi S. M. (2011) Soy isoflavone genistein induces cell death in breast cancer cells through mobilization of endogenous copper ions and generation of reactive oxygen species, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55, 553–559.
371. Chen, Y., Zaman M. S., Deng G., Majid S., Saini S., Liu J., Tanaka Y., Dahiya R. (2011) MicroRNAs 221/222 and genistein-mediated regulation of ARHI tumor suppressor gene in prostate cancer, *Cancer Prev.Res.(Phila)*, 4, 76–86.
372. Ahmed, A. A., Goldsmith J., Fokt I., Le X. F., Krzysko K. A., Lesyng B., Bast R. C., Jr., Priebe W. (2011) A genistein derivative, ITB-301, induces microtubule depolymerization and mitotic arrest in multidrug-resistant ovarian cancer, *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 68, 1033–1044.
373. Liang, C., Li H., Shen C., Lai J., Shi Z., Liu B., Tao H. M. (2012) Genistein potentiates the anti-cancer effects of gemcitabine in human osteosarcoma via

- the downregulation of Akt and nuclear factor-kappaB pathway, *Anticancer Agents Med.Chem.*, 12, 554–563.
374. Gao, Q. G., Xie J. X., Wong M. S., Chen W. F. (2012) IGF-I receptor signaling pathway is involved in the neuroprotective effect of genistein in the neuroblastoma SK-N-SH cells, *Eur.J.Pharmacol.*, 677, 39–46.
375. Li, W., Frame L. T., Hoo K. A., Li Y., D'Cunha N., Cobos E. (2011) Genistein inhibited proliferation and induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells in vitro, *Leuk.Lymphoma*, 52, 2380–2390.
376. Hess, D., Igal R. A. (2011) Genistein downregulates de novo lipid synthesis and impairs cell proliferation in human lung cancer cells, *Exp.Biol.Med.(Maywood.)*, 236, 707–713.
377. Lazarevic, B., Boezelijn G., Diep L. M., Kvernrod K., Ogren O., Ramberg H., Moen A., Wessel N., Berg R. E., Egge-Jacobsen W., Hammarstrom C., Svindland A., Kucuk O., Saatcioglu F., Tasken K. A., Karlsen S. J. (2011) Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 2 clinical trial, *Nutr.Cancer*, 63, 889–898.
378. Van Duursen, M. B., Nijmeijer S. M., de Morree E. S., de Jong P. C., van den B. M. (2011) Genistein induces breast cancer-associated aromatase and stimulates estrogen-dependent tumor cell growth in in vitro breast cancer model, *Toxicology*, 289, 67–73.
379. Lucki, N. C., Sewer M. B. (2011) Genistein stimulates MCF-7 breast cancer cell growth by inducing acid ceramidase (ASA1) gene expression, *J.Biol.Chem.*, 286, 19399–19409.
380. Du, M., Yang X., Hartman J. A., Cooke P. S., Doerge D. R., Ju Y. H., Helferich W. G. (2012) Low-dose dietary genistein negates the therapeutic effect of tamoxifen in athymic nude mice, *Carcinogenesis*, 33, 895–901.
381. Magee, P. J. (2011) Is equol production beneficial to health? *Proc.Nutr.Soc.*, 70, 10–18.
382. Schrader, C., Ernst I. M., Sinnecker H., Soukup S., Kulling S. E., Rimbach G. (2012) Genistein as a potential inducer of the anti-atherogenic enzyme paraoxonase-1: studies in cultured hepatocytes in vitro and in rat liver in vivo, *J.Cell Mol.Med.*, 16, 2331–2341.
383. Legette, L. L., Lee W. H., Martin B. R., Story J. A., Arabshahi A., Barnes S., Weaver C. M. (2011) Genistein, a phytoestrogen, improves total cholesterol, and Synergy, a prebiotic, improves calcium utilization, but there were no synergistic effects, *Menopause.*, 18, 923–931.
384. Rowlands, D. J., Chapple S., Siow R. C., Mann G. E. (2011) Equol-stimulated mitochondrial reactive oxygen species activate endothelial nitric oxide synthase and redox signaling in endothelial cells: roles for F-actin and GPR30, *Hypertension*, 57, 833–840.
385. Kim, M. H., Park J. S., Seo M. S., Jung J. W., Lee Y. S., Kang K. S. (2010) Genistein and daidzein repress adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells via Wnt/beta-catenin signalling or lipolysis, *Cell Prolif.*, 43, 594–605.
386. Haneishi, A., Takagi K., Asano K., Nakamura S., Kagawa N., Yamada K. (2011) Genistein stimulates the insulin-dependent signaling pathway, *Front Biosci.(Elite.Ed)*, 3, 1534–1540.

387. Lei, H., Lu F., Dong H., Xu L., Wang J., Zhao Y., Huang Z. (2011) Genistein reverses free fatty acid-induced insulin resistance in HepG2 hepatocytes through targeting JNK, *J.Huazhong.Univ.Sci.Technol.Med.Sci.*, 31, 185–189.
388. Yang, W., Wang S., Li L., Liang Z., Wang L. (2011) Genistein reduces hyperglycemia and islet cell loss in a high-dosage manner in rats with alloxan-induced pancreatic damage, *Pancreas*, 40, 396–402.
389. Blake, C., Fabick K. M., Setchell K. D., Lund T. D., Lephart E. D. (2011) Neuromodulation by soy diets or equol: anti-depressive & anti-obesity-like influences, age- & hormone-dependent effects, *BMC.Neurosci.*, 12, 28.
390. Bagheri, M., Joghataei M. T., Mohseni S., Roghani M. (2011) Genistein ameliorates learning and memory deficits in amyloid beta (1–40) rat model of Alzheimer's disease, *Neurobiol.Learn.Mem.*, 95, 270–276.
391. Evans, M., Elliott J. G., Sharma P., Berman R., Guthrie N. (2011) The effect of synthetic genistein on menopausal symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study, *Maturitas*, 68, 189–196.
392. Aso, T., Uchiyama S., Matsumura Y., Taguchi M., Nozaki M., Takamatsu K., Ishizuka B., Kubota T., Mizunuma H., Ohta H. (2012) A natural S-equol supplement alleviates hot flushes and other menopausal symptoms in equol nonproducing postmenopausal Japanese women, *J.Womens Health (Larchmt.)*, 21, 92–100.
393. Tousen, Y., Ezaki J., Fujii Y., Ueno T., Nishimuta M., Ishimi Y. (2011) Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial, *Menopause.*, 18, 563–574.
394. Sahu, N. K., Balbhadra S. S., Choudhary J., Kohli D. V. (2012) Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review, *Curr.Med.Chem.*, 19, 209–225.
395. Ni, L., Meng C. Q., Sikorski J. A. (2004) Recent advances in therapeutic chalcones, *Expert Opin.THer.Pat.*, 14, 1669–1691.
396. Yamaguchi, K., Kato M., Suzuki M., Asanuma K., Aso Y., Ikeda S., Ishigai M. (2011) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the effect of an sodium-glucose cotransporter inhibitor, phlorizin, on renal glucose transport in rats, *Drug Metab Dispos.*, 39, 1801–1807.
397. Tyagi, N. K., Kumar A., Goyal P., Pandey D., Siess W., Kinne R. K. (2007) D-Glucose-recognition and phlorizin-binding sites in human sodium/D-glucose cotransporter 1 (hSGLT1): a tryptophan scanning study, *Biochemistry*, 46, 13616–13628.
398. vom, D. S., Haussinger D. (1996) Characterization of phloretin-sensitive urea export from the perfused rat liver, *Biol.Chem.Hoppe Seyler*, 377, 25–37.
399. Chou, C. L., Knepper M. A. (1989) Inhibition of urea transport in inner medullary collecting duct by phloretin and urea analogues, *Am.J.Physiol*, 257, F359–F365.
400. Toon, M. R., Solomon A. K. (1987) Modulation of water and urea transport in human red cells: effects of pH and phloretin, *J.Membr.Biol.*, 99, 157–164.
401. Jang, J. H., Yang E. S., Min K. J., Kwon T. K. (2012) Inhibitory effect of butein on tumor necrosis factor-alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human lung epithelial cells via inhibition of reactive oxygen

- species generation, NF-kappaB activation and Akt phosphorylation, *Int.J.Mol.Med.*, 30, 1357–1364.
402. Szuster-Ciesielska, A., Mizerska-Dudka M., Daniluk J., Kandefers-Szerszen M. (2012) Butein inhibits ethanol-induced activation of liver stellate cells through TGF-beta, NFkappaB, p38, and JNK signaling pathways and inhibition of oxidative stress, *J.Gastroenterol.*, 48, 222–237.
 403. Cheng, Z. J., Kuo S. C., Chan S. C., Ko F. N., Teng C. M. (1998) Antioxidant properties of butein isolated from *Dalbergia odorifera*, *Biochim.Biophys.Acta*, 1392, 291–299.
 404. Yang, L. H., Ho Y. J., Lin J. F., Yeh C. W., Kao S. H., Hsu L. S. (2012) Butein inhibits the proliferation of breast cancer cells through generation of reactive oxygen species and modulation of ERK and p38 activities, *Mol.Med.Report.*, 6, 1126–1132.
 405. Chen, Y. H., Yeh C. W., Lo H. C., Su S. L., Hseu Y. C., Hsu L. S. (2012) Generation of reactive oxygen species mediates butein-induced apoptosis in neuroblastoma cells, *Oncol.Rep.*, 27, 1233–1237.
 406. Cho, S., Kim S., Jin Z., Yang H., Han D., Baek N. I., Jo J., Cho C. W., Park J. H., Shimizu M., Jin Y. H. (2011) Isoliquiritigenin, a chalcone compound, is a positive allosteric modulator of GABAA receptors and shows hypnotic effects, *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 413, 637–642.
 407. Dziedzic, S. Z., Hudson B. J. F. (1983) Polyhydroxy chalcones and flavanones as antioxidants for edible oils, *Food Chem.*, 12, 205–212.
 408. Cai, Y. Z., Mei S., Jie X., Luo Q., Corke H. (2006) Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants, *Life Sci.*, 78, 2872–2888.
 409. Cheng, Z., Lin C., Hwang T., Teng C. (2001) Brousochalcone A, a potent antioxidant and effective suppressor of inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-activated macrophages, *Biochem.Pharmacol.*, 61, 939–946.
 410. Aoki, N., Muko M., Ohta E., Ohta S. (2008) C-geranylated chalcones from the stems of *Angelica keiskei* with superoxide-scavenging activity, *J.Nat.Prod.*, 71, 1308–1310.
 411. Vogel, S., Ohmayer S., Brunner G., Heilmann J. (2008) Natural and non-natural prenylated chalcones: synthesis, cytotoxicity and anti-oxidative activity, *Bioorg.Med.Chem.*, 16, 4286–4293.
 412. Agnihotri, V. K., Elshohly H. N., Khan S. I., Smillie T. J., Khan I. A., Walker L. A. (2008) Antioxidant constituents of *Nymphaea caerulea* flowers, *Phytochemistry*, 69, 2061–2066.
 413. Szuster-Ciesielska, A., Plewka K., Kandefers-Szerszen M. (2011) Betulin, betulonic acid and butein are inhibitors of acetaldehyde-induced activation of liver stellate cells, *Pharmacol.Rep.*, 63, 1109–1123.
 414. Vene, R., Benelli R., Minghelli S., Astigiano S., Tosetti F., Ferrari N. (2012) Xanthohumol impairs human prostate cancer cell growth and invasion, and diminishes the incidence and progression of advanced tumors in TRAMP mice, *Mol.Med.*, 18, 1292–1302.
 415. Yuan, X., Yu B., Wang Y., Jiang J., Liu L., Zhao H., Qi W., Zheng Q. (2012) Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress in Isoliquiritigenin-Induced SKOV-3 Cell Apoptosis, *Recent Pat Anticancer Drug Discov.*, 8, 191–199.

416. Sun, C., Zhang H., Ma X. F., Zhou X., Gan L., Liu Y. Y., Wang Z. H. (2012) Isoliquiritigenin Enhances Radiosensitivity of HepG2 Cells via Disturbance of Redox Status, *Cell Biochem.Biophys.*
417. Navarini, A. L., Chiaradia L. D., Mascarello A., Fritzen M., Nunes R. J., Yunes R. A., Creczynski-Pasa T. B. (2009) Hydroxychalcones induce apoptosis in B16-F10 melanoma cells via GSH and ATP depletion, *Eur.J.Med.Chem.*, 44, 1630–1637.
418. Cui, Z., Song E., Hu D. N., Chen M., Rosen R., McCormick S. A. (2012) Butein induces apoptosis in human uveal melanoma cells through mitochondrial apoptosis pathway, *Curr.Eye Res.*, 37, 730–739.
419. Nishimura, R., Tabata K., Arakawa M., Ito Y., Kimura Y., Akihisa T., Nagai H., Sakuma A., Kohno H., Suzuki T. (2007) Isobavachalcone, a chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma, *Biol.Pharm.Bull.*, 30, 1878–1883.
420. Deeb, D., Gao X., Jiang H., Arbab A. S., Dulchavsky S. A., Gautam S. C. (2010) Growth inhibitory and apoptosis-inducing effects of xanthohumol, a prenylated chalone present in hops, in human prostate cancer cells, *Anticancer Res.*, 30, 3333–3339.
421. Cioce, M., Canino C., Pulito C., Muti P., Strano S., Blandino G. (2012) Butein impairs the protumorigenic activity of malignant pleural mesothelioma cells, *Cell Cycle*, 11, 132–140.
422. Khan, N., Adhami V. M., Afaq F., Mukhtar H. (2012) Butein induces apoptosis and inhibits prostate tumor growth in vitro and in vivo, *Antioxid.Redox.Signal.*, 16, 1195–1204.
423. Wyns, C., van Steendam K., Vanhoecke B., Deforce D., Bracke M., Heyerick A. (2012) Prenylated chalcone xanthohumol associates with histones in breast cancer cells—a novel target identified by a monoclonal antibody, *Mol.Nutr.Food Res.*, 56, 1688–1696.
424. Zajc, I., Filipic M., Lah T. T. (2012) Xanthohumol induces different cytotoxicity and apoptotic pathways in malignant and normal astrocytes, *Phytother.Res.*, 26, 1709–1713.
425. Wang, Y., Chen Y., Wang J., Chen J., Aggarwal B. B., Pang X., Liu M. (2012) Xanthohumol, a prenylated chalcone derived from hops, suppresses cancer cell invasion through inhibiting the expression of CXCR4 chemokine receptor, *Curr.Mol.Med.*, 12, 153–162.
426. Benelli, R., Vene R., Ciarlo M., Carlone S., Barbieri O., Ferrari N. (2012) The AKT/NF-kappaB inhibitor xanthohumol is a potent anti-lymphocytic leukemia drug overcoming chemoresistance and cell infiltration, *Biochem.Pharmacol.*, 83, 1634–1642.
427. Lee, J. E., Hong E. J., Nam H. Y., Hwang M., Kim J. H., Han B. G., Jeon J. P. (2012) Molecular signatures in response to Isoliquiritigenin in lymphoblastoid cell lines, *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 427, 392–397.
428. Chen, X., Wu Y., Jiang Y., Zhou Y., Wang Y., Yao Y., Yi C., Gou L., Yang J. (2012) Isoliquiritigenin inhibits the growth of multiple myeloma via blocking IL-6 signaling, *J.Mol.Med.(Berl)*, 90, 1311–1319.
429. Sun, Z. J., Chen G., Zhang W., Hu X., Huang C. F., Wang Y. F., Jia J., Zhao Y. F. (2010) Mammalian target of rapamycin pathway promotes tumor-induced angiogenesis in adenoid cystic carcinoma: its suppression by isoliquiritigenin through dual activation of c-Jun NH2-terminal kinase and

- inhibition of extracellular signal-regulated kinase, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 334, 500–512.
430. Zhang, X., Yeung E. D., Wang J., Panzhinskiy E. E., Tong C., Li W., Li J. (2010) Isoliquiritigenin, a natural anti-oxidant, selectively inhibits the proliferation of prostate cancer cells, *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 37, 841–847.
431. Szliszka, E., Czuba Z. P., Mazur B., Paradysz A., Krol W. (2010) Chalcones and dihydrochalcones augment TRAIL-mediated apoptosis in prostate cancer cells, *Molecules.*, 15, 5336–5353.
432. Szliszka, E., Czuba Z. P., Mazur B., Sedek L., Paradysz A., Krol W. (2009) Chalcones enhance TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells, *Int.J.Mol.Sci.*, 11, 1–13.
433. Yadav, V. R., Prasad S., Sung B., Aggarwal B. B. (2011) The role of chalcones in suppression of NF-kappaB-mediated inflammation and cancer, *Int.Immunopharmacol.*, 11, 295–309.
434. Rasheed, Z., Akhtar N., Khan A., Khan K. A., Haqqi T. M. (2010) Butrin, isobutrin, and butein from medicinal plant *Butea monosperma* selectively inhibit nuclear factor-kappaB in activated human mast cells: suppression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-6, and IL-8, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 333, 354–363.
435. Lee, S. H., Seo G. S., Sohn D. H. (2004) Inhibition of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase by butein in RAW 264.7 cells, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 323, 125–132.
436. Zhu, L., Wei H., Wu Y., Yang S., Xiao L., Zhang J., Peng B. (2012) Licorice isoliquiritigenin suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents inflammatory bone loss in vivo, *Int.J.Biochem.Cell Biol.*, 44, 1139–1152.
437. Park, S. J., Youn H. S. (2010) Isoliquiritigenin suppresses the Toll-interleukin-1 receptor domain-containing adapter inducing interferon-beta (TRIF)-dependent signaling pathway of Toll-like receptors by targeting TBK1, *J.Agric.Food Chem.*, 58, 4701–4705.
438. Park, S. J., Song H. Y., Youn H. S. (2009) Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of toll-like receptors by isoliquiritigenin in RAW264.7 macrophages, *Mol.Cells*, 28, 365–368.
439. Peluso, M. R., Miranda C. L., Hobbs D. J., Proteau R. R., Stevens J. F. (2010) Xanthohumol and related prenylated flavonoids inhibit inflammatory cytokine production in LPS-activated THP-1 monocytes: structure-activity relationships and in silico binding to myeloid differentiation protein-2 (MD-2), *Planta Med.*, 76, 1536–1543.
440. Cho, N., Choi J. H., Yang H., Jeong E. J., Lee K. Y., Kim Y. C., Sung S. H. (2012) Neuroprotective and anti-inflammatory effects of flavonoids isolated from *Rhus verniciflua* in neuronal HT22 and microglial BV2 cell lines, *Food Chem.Toxicol.*, 50, 1940–1945.
441. Dorn, C., Massinger S., Wuzik A., Heilmann J., Hellerbrand C. (2012) Xanthohumol suppresses inflammatory response to warm ischemia-reperfusion induced liver injury, *Exp.Mol.Pathol.*, 94, 10–16.
442. Dorn, C., Heilmann J., Hellerbrand C. (2012) Protective effect of xanthohumol on toxin-induced liver inflammation and fibrosis, *Int.J.Clin.Exp.Pathol.*, 5, 29–36.

443. Negrao, R., Costa R., Duarte D., Gomes T. T., Coelho P., Guimaraes J. T., Guardao L., Azevedo I., Soares R. (2012) Xanthohumol-supplemented beer modulates angiogenesis and inflammation in a skin wound healing model. Involvement of local adipocytes, J.Cell Biochem., 113, 100–109.
444. Orlikova, B., Schnekenburger M., Zloh M., Golais F., Diederich M., Tasdemir D. (2012) Natural chalcones as dual inhibitors of HDACs and NF-kappa-B, Oncol.Rep., 28, 797–805.
445. Lee, I. S., Lim J., Gal J., Kang J. C., Kim H. J., Kang B. Y., Choi H. J. (2011) Anti-inflammatory activity of xanthohumol involves heme oxygenase-1 induction via NRF2-ARE signaling in microglial BV2 cells, Neurochem.Int., 58, 153–160.
446. Enoki, T., Ohnogi H., Nagamine K., Kudo Y., Sugiyama K., Tanabe M., Kobayashi E., Sagawa H., Kato I. (2007) Antidiabetic activities of chalcones isolated from a Japanese Herb, Angelica keiskei, J.Agric.Food Chem., 55, 6013–6017.
447. Ohnogi, H., Kudo Y., Tahara K., Sugiyama K., Enoki T., Hayami S., Sagawa H., Tanimura Y., Aoi W., Naito Y., Kato I., Yoshikawa T. (2012) Six new chalcones from Angelica keiskei inducing adiponectin production in 3T3-L1 adipocytes, Biosci.Biotechnol.Biochem., 76, 961–966.
448. Birari, R. B., Gupta S., Mohan C. G., Bhutani K. K. (2011) Antiobesity and lipid lowering effects of Glycyrrhiza chalcones: experimental and computational studies, Phytomedicine., 18, 795–801.
449. Seo, W. D., Kim J. H., Kang J. E., Ryu H. W., Curtis-Long M. J., Lee H. S., Yang M. S., Park K. H. (2005) Sulfonamide chalcone as a new class of alpha-glucosidase inhibitors, Bioorg.Med.Chem.Lett., 15, 5514–5516.
450. Bak, E. J., Park H. G., Lee C., Lee T. I., Woo G. H., Na Y., Yoo Y. J., Cha J. H. (2011) Effects of novel chalcone derivatives on alpha-glucosidase, dipeptidyl peptidase-4, and adipocyte differentiation in vitro, BMB.Rep., 44, 410–414.
451. Alberton, E. H., Damazio R. G., Cazarolli L. H., Chiaradia L. D., Leal P. C., Nunes R. J., Yunes R. A., Silva F. R. (2008) Influence of chalcone analogues on serum glucose levels in hyperglycemic rats, Chem.Biol.Interact., 171, 355–362.
452. Damazio, R. G., Zanatta A. P., Cazarolli L. H., Chiaradia L. D., Mascarello A., Nunes R. J., Yunes R. A., Barreto Silva F. R. (2010) Antihyperglycemic activity of naphthylchalcones, Eur.J.Med.Chem., 45, 1332–1337.
453. Haraguchi, H., Tanimoto K., Tamura Y., Mizutani K., Kinoshita T. (1998) Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*, Phytochemistry, 48, 125–129.
454. Hatano, T., Shintani Y., Aga Y., Shiota S., Tsuchiya T., Yoshida T. (2000) Phenolic constituents of licorice. VIII. Structures of glicophenone and glicoisoflavanone, and effects of licorice phenolics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Chem Pharm.Bull.(Tokyo), 48, 1286–1292.
455. Kromann, H., Larsen M., Boesen T., Schonning K., Nielsen S. F. (2004) Synthesis of prenylated benzaldehydes and their use in the synthesis of analogues of licochalcone A, Eur.J.Med.Chem, 39, 993–1000.
456. Joshi, A. S., Li X. C., Nimrod A. C., Elsohly H. N., Walker L. A., Clark A. M. (2001) Dihydrochalcones from Piper longicaudatum, Planta Med., 67, 186–188.

457. Nielsen, S. F., Larsen M., Boesen T., Schonning K., Kromann H. (2005) Cationic chalcone antibiotics. Design, synthesis, and mechanism of action, *J.Med.Chem*, 48, 2667–2677.
458. Aponte, J. C., Verastegui M., Malaga E., Zimic M., Quiliano M., Vaisberg A. J., Gilman R. H., Hammond G. B. (2008) Synthesis, cytotoxicity, and anti-Trypanosoma cruzi activity of new chalcones, *J.Med.Chem*, 51, 6230–6234.
459. Selvakumar, N., Kumar G. S., Azhagan A. M., Rajulu G. G., Sharma S., Kumar M. S., Das J., Iqbal J., Trehan S. (2007) Synthesis, SAR and antibacterial studies on novel chalcone oxazolidinone hybrids, *Eur.J.Med.Chem*, 42, 538–543.
460. Tomar, V., Bhattacharjee G., Kamaluddin, Kumar A. (2007) Synthesis and antimicrobial evaluation of new chalcones containing piperazine or 2,5-dichlorothiophene moiety, *Bioorg.Med.Chem Lett.*, 17, 5321–5324.
461. Liu, X. F., Zheng C. J., Sun L. P., Liu X. K., Piao H. R. (2011) Synthesis of new chalcone derivatives bearing 2,4-thiazolidinedione and benzoic acid moieties as potential anti-bacterial agents, *Eur.J.Med.Chem*, 46, 3469–3473.
462. Liaras, K., Geronikaki A., Glamoclija J., Ciric A., Sokovic M. (2011) Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation, *Bioorg.Med.Chem*, 19, 3135–3140.
463. Ajay, A., Singh V., Singh S., Pandey S., Gunjan S., Dubey D., Sinha S. K., Singh B. N., Chaturvedi V., Tripathi R., Ramchandran R., Tripathi R. P. (2010) Synthesis and bio-evaluation of alkylaminoaryl phenyl cyclopropyl methanones as antitubercular and antimalarial agents, *Bioorg.Med.Chem.*, 18, 8289–8301.
464. Marrapu, V. K., Chaturvedi V., Singh S., Singh S., Sinha S., Bhandari K. (2011) Novel aryloxy azolyl chalcones with potent activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Eur.J.Med.Chem.*, 46, 4302–4310.
465. Chiaradia, L. D., Martins P. G., Cordeiro M. N., Guido R. V., Ecco G., Andricopulo A. D., Yunes R. A., Vernal J., Nunes R. J., Terenzi H. (2012) Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of chalcone derivatives as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatases (PtpA and PtpB), *J.Med.Chem.*, 55, 390–402.
466. Lopez, S. N., Castelli M. V., Zacchino S. A., Dominguez J. N., Lobo G., Charris-Charris J., Cortes J. C., Ribas J. C., Devia C., Rodriguez A. M., Enriz R. D. (2001) In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall, *Bioorg.Med.Chem*, 9, 1999–2013.
467. Lacka, I., Konieczny M. T., Bulakowska A., Rzymowski T., Milewski S. (2011) Antifungal action of the oxathiolone-fused chalcone derivative, *Mycoses*, 54, e407–e414.
468. De Carvalho, T. L., Johann S., Maria de Almeida A. T., Guerra J. C., Maria de S.-F., Cisalpino P. S., Bortoluzzi A. J., Caramori G. F., de Mattos P. R., Braibante H. T., Braibante M. E., Pizzolatti M. G. (2011) Quinolinylnyl and quinolinylnyl N-oxide chalcones: synthesis, antifungal and cytotoxic activities, *Eur.J.Med.Chem*, 46, 4448–4456.
469. Wang, Q., Ding Z. H., Liu J. K., Zheng Y. T. (2004) Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*, *Antiviral Res.*, 64, 189–194.

470. Deng, J., Kelley J. A., Barchi J. J., Sanchez T., Dayam R., Pommier Y., Neamati N. (2006) Mining the NCI antiviral compounds for HIV-1 integrase inhibitors, *Bioorg.Med.Chem*, 14, 3785–3792.
471. Monserrat, J. P., Al Safi R. I., Tiwari K. N., Quentin L., Chabot G. G., Vessieres A., Jaouen G., Neamati N., Hillard E. A. (2011) Ferrocenyl chalcone difluoridoborates inhibit HIV-1 integrase and display low activity towards cancer and endothelial cells, *Bioorg.Med.Chem Lett.*, 21, 6195–6197.
472. Yu, S., Zhao G. (2012) Development of Polyphenols as HIV-1 Integrase Inhibitors: A Summary and Perspective, *Curr.Med.Chem*.
473. Karageorgou, P., Manetas Y. (2006) The importance of being red when young: anthocyanins and the protection of young leaves of *Quercus coccifera* from insect herbivory and excess light, *Tree Physiol*, 26, 613–621.
474. Чуб, В. (2008) Для чего нужны антоцианы, *Цветоводство*, 6, 22–25.
475. Azuma, K., Ohyama A., Ippoushi K., Ichiyanagi T., Takeuchi A., Saito T., Fukuoka H. (2008) Structures and antioxidant activity of anthocyanins in many accessions of eggplant and its related species, *J.Agric.Food Chem*, 56, 10154–10159.
476. Gould, K., Davies, K., Winefield, C. (2009), *Anthocyanins: biosynthesis, functions, and applications*, Springer.
477. Grotewold, E. (2008), *The science of flavonoids*, Springer.
478. Andersen, O. M., Jordheim, M. (2006), *The anthocyanins*, in Andersen, O. M., Markham, K. R. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and application*, New York, 10, 471–551.
479. Gilbert, R. I. (1974) An unusual anthocyanin in *Antirrhinum majus*, *Phytochem.*, 10, 2848–2851.
480. Slimestad, R., Solheim H. (2002) Anthocyanins from black currants (*Ribes nigrum* L.), *J.Agric.Food Chem*, 50, 3228–3231.
481. Gallori, S., Bilia A. R., Bergonzi M. C., Barbosa W. L. R., Vincieri F. F. (2004) Polyphenolic constituents of fruit pulp of *Euterpe oleracea* Mart. (Acai palm), *Chromatogr.*, 59, 11–12.
482. Sarni-Manchado, P., Le Roux E., Le Guerneve C., Lozano Y., Cheynier V. (2000) Phenolic composition of litchi fruit pericarp, *J.Agric.Food Chem*, 48, 5995–6002.
483. Vereskovskii, V. V., Chekalinskaya I. I. (1978) Chrysanthemins and cyanins in species of the genus *Rhaponticum*, *Chem.Nat.Compounds*, 14, 450–451.
484. Dickinson, D., Gawler J. H. (1956) The chemical constituents of victoria plums: Chrysanthemins, acid and pectin contents, *J.Sci.Food Agricult.*, 7, 699–705.
485. Pozo-Insfran, D., Brenes C. H., Talcott S. T. (2004) Phytochemical composition and pigment stability of Acai (*Euterpe oleracea* Mart.), *J.Agric. Food Chem*, 52, 1539–1545.
486. Ribereau-Gayon, J., Ribereau-Gayon P. (1958) The anthocyanins and leucoanthocyanins of grapes and wines, *Am.J.Enology Viticulture*, 1–9.
487. Morreno-Arribas, M. V., Polo, M. C. (2009), *Wine chemistry and biochemistry*, New York: Springer.
488. Fernandes, I., Nave F., Goncalves R., de F., V, Mateus N. (2012) On the bioavailability of flavanols and anthocyanins: flavanol-anthocyanin dimers, *Food Chem*, 135, 812–818.
489. Bloor, S. J., Falshaw R. (2000) Covalently linked anthocyanin-flavonol pigments from blue *Agapanthus* flowers, *Phytochemistry*, 53, 575–579.

490. Kunz, S., Burkhardt G., Becker H. (1994) Riccionidins A and B, anthocyanidins from the cell walls of the liverwort *Ricciocarpos natans*, *Phytochemistry*, 35, 233–243.
491. Vowinkel, E. (1975) Cell wall pigments of peat mosses. 2. Structure of sphagnorubin, *Chem.Ber.*, 108, 1166–1170.
492. Fukui, Y., Kusumi T., Masuda K., Iwashita T., Nomoto K. (2002) Structure of rosacyanin B, a novel pigment from the petals of *Rosa hybrida*, *Tetrahedron Lett.*, 43, 2637–2639.
493. Drossard, C., Frohling B., Bolzenius K., Dietrich H., Kunz C., Kersting M. (2012) Liking of anthocyanin-rich juices by children and adolescents, *Appetite*, 58, 623–628.
494. Kocic, B., Filipovic S., Nikolic M., Petrovic B. (2011) Effects of anthocyanins and anthocyanin-rich extracts on the risk for cancers of the gastrointestinal tract, *J.Buon.*, 16, 602–608.
495. Woodward, G. M., Needs P. W., Kay C. D. (2011) Anthocyanin-derived phenolic acids form glucuronides following simulated gastrointestinal digestion and microsomal glucuronidation, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55, 378–386.
496. Yang, H., Pang W., Lu H., Cheng D., Yan X., Cheng Y., Jiang Y. (2011) Comparison of metabolic profiling of cyanidin-3-O-galactoside and extracts from blueberry in aged mice, *J.Agric.Food Chem*, 59, 2069–2076.
497. Wiczowski, W., Romaszko E., Piskula M. K. (2012) Bioavailability of cyanidin glycosides from natural chokeberry (*Aronia melanocarpa*) juice with dietary-relevant dose of anthocyanins in humans, *J.Agric.Food Chem.*, 11, 471–489.
498. Wiczowski, W., Romaszko E., Piskula M. K. (2010) Bioavailability of cyanidin glycosides from natural chokeberry (*Aronia melanocarpa*) juice with dietary-relevant dose of anthocyanins in humans, *J.Agric.Food Chem.* (Epub ahead of print).
499. Damar, I., Eksi A. (2012) Antioxidant capacity and anthocyanin profile of sour cherry (*Prunus cerasus* L.) juice, *Food Chem*, 135, 2910–2914.
500. Chen, X. Q., Nagao N., Itani T., Irifune K. (2012) Anti-oxidative analysis, and identification and quantification of anthocyanin pigments in different coloured rice, *Food Chem*, 135, 2783–2788.
501. Hwang, J. W., Kim E. K., Lee S. J., Kim Y. S., Moon S. H., Jeon B. T., Sung S. H., Kim E. T., Park P. J. (2012) Antioxidant activity and protective effect of anthocyanin oligomers on H(2)O(2)-triggered G2/M arrest in retinal cells, *J.Agric.Food Chem*, 60, 4282–4288.
502. Lionetto, M. G., Giordano M. E., Calisi A., Erroi E., De Nuccio F., Schettino T. (2011) Effect of the daily ingestion of a purified anthocyanin extract from grape skin on rat serum antioxidant capacity, *Physiol Res.*, 60, 637–645.
503. Murapa, P., Dai J., Chung M., Mumper R. J., D’Orazio J. (2012) Anthocyanin-rich fractions of blackberry extracts reduce UV-induced free radicals and oxidative damage in keratinocytes, *Phytother.Res.*, 26, 106–112.
504. Ajiboye, T. O., Salawu N. A., Yakubu M. T., Oladiji A. T., Akanji M. A., Okogun J. I. (2011) Antioxidant and drug detoxification potentials of *Hibiscus sabdariffa* anthocyanin extract, *Drug Chem Toxicol.*, 34, 109–115.
505. Bishayee, A., Haznagy-Radnai E., Mbimba T., Sipos P., Morazzoni P., Darvesh A. S., Bhatia D., Hohmann J. (2010) Anthocyanin-rich black currant extract suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells, *Nat.Prod.Commun.*, 5, 1613–1618.

506. Bishayee, A., Mbimba T., Thoppil R. J., Haznagy-Radnai E., Sipos P., Darvesh A. S., Folkesson H. G., Hohmann J. (2011) Anthocyanin-rich black currant (*Ribes nigrum* L.) extract affords chemoprevention against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinogenesis in rats, *J.Nutr. Biochem.*, 22, 1035–1046.
507. Cai, H., Marcylo T. H., Teller N., Brown K., Steward W. P., Marko D., Gescher A. J. (2010) Anthocyanin-rich red grape extract impedes adenoma development in the Apc(Min) mouse: pharmacodynamic changes and anthocyanin levels in the murine biophase, *Eur.J.Cancer*, 46, 811–817.
508. Esselen, M., Fritz J., Hutter M., Teller N., Baechler S., Boettler U., Marcylo T. H., Gescher A. J., Marko D. (2011) Anthocyanin-rich extracts suppress the DNA-damaging effects of topoisomerase poisons in human colon cancer cells, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55 Suppl 1, S143–S153.
509. Esselen, M., Boettler U., Teller N., Bachler S., Hutter M., Rufer C. E., Skrbek S., Marko D. (2011) Anthocyanin-rich blackberry extract suppresses the DNA-damaging properties of topoisomerase I and II poisons in colon carcinoma cells, *J.Agric.Food Chem*, 59, 6966–6973.
510. Hui, C., Bin Y., Xiaoping Y., Long Y., Chunye C., Mantian M., Wenhua L. (2010) Anticancer activities of an anthocyanin-rich extract from black rice against breast cancer cells in vitro and in vivo, *Nutr.Cancer*, 62, 1128–1136.
511. Devi, P. S., Kumar M. S., Das S. M. (2011) Evaluation of antiproliferative activity of red sorghum bran anthocyanin on a human breast cancer cell line (mcf-7), *Int.J.Breast Cancer*, 2011, 891481.
512. Takasawa, R., Saeki K., Tao A., Yoshimori A., Uchiro H., Fujiwara M., Tanuma S. (2010) Delphinidin, a dietary anthocyanidin in berry fruits, inhibits human glyoxalase I, *Bioorg.Med.Chem*, 18, 7029–7033.
513. Cvorovic, J., Tramer F., Granzotto M., Candussio L., Decorti G., Passamonti S. (2010) Oxidative stress-based cytotoxicity of delphinidin and cyanidin in colon cancer cells, *Arch.Biochem.Biophys.*, 501, 151–157.
514. Tsuyuki, S., Fukui S., Watanabe A., Akune S., Tanabe M., Yoshida K. (2012) Delphinidin Induces Autolysosome as well as Autophagosome Formation and Delphinidin-Induced Autophagy Exerts a Cell Protective Role, *J.Biochem. Mol.Toxicol.*, 26, 445–453.
515. Ozbay, T., Nahta R. (2011) Delphinidin inhibits HER2 and Erk1/2 signaling and suppresses growth of HER2-overexpressing and triple negative breast cancer cell lines, *Breast Cancer (Auckl.)*, 5, 143–154.
516. Feng, R., Wang S. Y., Shi Y. H., Fan J., Yin X. M. (2010) Delphinidin induces necrosis in hepatocellular carcinoma cells in the presence of 3-methyladenine, an autophagy inhibitor, *J.Agric.Food Chem*, 58, 3957–3964.
517. Kim, J. E., Kwon J. Y., Seo S. K., Son J. E., Jung S. K., Min S. Y., Hwang M. K., Heo Y. S., Lee K. W., Lee H. J. (2010) Cyanidin suppresses ultraviolet B-induced COX-2 expression in epidermal cells by targeting MKK4, MEK1, and Raf-1, *Biochem.Pharmacol.*, 79, 1473–1482.
518. Lim, T. G., Kwon J. Y., Kim J., Song N. R., Lee K. M., Heo Y. S., Lee H. J., Lee K. W. (2011) Cyanidin-3-glucoside suppresses B[a]PDE-induced cyclooxygenase-2 expression by directly inhibiting Fyn kinase activity, *Biochem.Pharmacol.*, 82, 167–174.
519. Xu, M., Bower K. A., Wang S., Frank J. A., Chen G., Ding M., Wang S., Shi X., Ke Z., Luo J. (2010) Cyanidin-3-glucoside inhibits ethanol-induced invasion of breast cancer cells overexpressing ErbB2, *Mol.Cancer*, 9, 285.

520. Ho, M. L., Chen P. N., Chu S. C., Kuo D. Y., Kuo W. H., Chen J. Y., Hsieh Y. S. (2010) Peonidin 3-glucoside inhibits lung cancer metastasis by downregulation of proteinases activities and MAPK pathway, *Nutr.Cancer*, 62, 505–516.
521. Forester, S. C., Choy Y. Y., Waterhouse A. L., Oteiza P. I. (2012) The anthocyanin metabolites gallic acid, 3-O-methylgallic acid, and 2,4,6-trihydroxybenzaldehyde decrease human colon cancer cell viability by regulating pro-oncogenic signals, *Mol.Carcinog*. doi: 10.1002/mc. 21974.
522. Shih, P. H., Chan Y. C., Liao J. W., Wang M. F., Yen G. C. (2010) Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morus atropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease, *J.Nutr.Biochem.*, 21, 598–605.
523. Nasri, S., Roghani M., Baluchnejadmojarad T., Balvardi M., Rabani T. (2012) Chronic cyanidin-3-glucoside administration improves short-term spatial recognition memory but not passive avoidance learning and memory in streptozotocin-diabetic rats, *Phytother.Res.*, 26, 1205–1210.
524. Tarozzi, A., Morroni F., Merlicco A., Bolondi C., Teti G., Falconi M., Cantelli-Forti G., Hrelia P. (2010) Neuroprotective effects of cyanidin 3-O-glucopyranoside on amyloid beta (25–35) oligomer-induced toxicity, *Neurosci.Lett.*, 473, 72–76.
525. Wang, J., Ma C., Rong W., Jing H., Hu X., Liu X., Jiang L., Wei F., Liu Z. (2012) Bog Bilberry Anthocyanin Extract Improves Motor Functional Recovery by Multifaceted Effects in Spinal Cord Injury, *Neurochem.Res.*, 37, 2814–2825.
526. Min, J., Yu S. W., Baek S. H., Nair K. M., Bae O. N., Bhatt A., Kassab M., Nair M. G., Majid A. (2011) Neuroprotective effect of cyanidin-3-O-glucoside anthocyanin in mice with focal cerebral ischemia, *Neurosci.Lett.*, 500, 157–161.
527. Kim, K. T., Nam T. K., Park Y. S., Kim Y. B., Park S. W. (2011) Neuroprotective effect of anthocyanin on experimental traumatic spinal cord injury, *J.Korean Neurosurg.Soc.*, 49, 205–211.
528. Bhuiyan, M. I., Kim H. B., Kim S. Y., Cho K. O. (2011) The neuroprotective potential of cyanidin-3-glucoside fraction extracted from mulberry following oxygen-glucose deprivation, *Korean J.Physiol Pharmacol.*, 15, 353–361.
529. Ke, Z., Liu Y., Wang X., Fan Z., Chen G., Xu M., Bower K. A., Frank J. A., Ou X., Shi X., Luo J. (2011) Cyanidin-3-glucoside ameliorates ethanol neurotoxicity in the developing brain, *J.Neurosci.Res.*, 89, 1676–1684.
530. Jennings, A., Welch A. A., Fairweather-Tait S. J., Kay C., Minihane A. M., Chowienczyk P., Jiang B., Cecelja M., Spector T., Macgregor A., Cassidy A. (2012) Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women, *Am.J.Clin.Nutr.*, 96, 781–788.
531. Ha, U. S., Bae W. J., Kim S. J., Yoon B. I., Jang H., Hong S. H., Lee J. Y., Hwang S. Y., Kim S. W. (2012) Protective effect of cyanidin-3-O-beta-D-glucopyranoside fraction from mulberry fruit pigment against oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic rat bladder, *Neurourol.Urodyn*. doi: 10.1002/nau.22334.
532. Parichatkanond, W., Pinthong D., Mangmool S. (2012) Blockade of the Renin-Angiotensin system with delphinidin, cyanin, and quercetin, *Planta Med.*, 78, 1626–1632.

533. Yang, Y., Shi Z., Reheman A., Jin J. W., Li C., Wang Y., Andrews M. C., Chen P., Zhu G., Ling W., Ni H. (2012) Plant food delphinidin-3-glucoside significantly inhibits platelet activation and thrombosis: novel protective roles against cardiovascular diseases, *PLoS One*. Vol.7(5): e37323.
534. Yang, Y., Andrews M. C., Hu Y., Wang D., Qin Y., Zhu Y., Ni H., Ling W. (2011) Anthocyanin extract from black rice significantly ameliorates platelet hyperactivity and hypertriglyceridemia in dyslipidemic rats induced by high fat diets, *J.Agric.Food Chem*, 59, 6759–6764.
535. Mauray, A., Felgines C., Morand C., Mazur A., Scalbert A., Milenkovic D. (2010) Nutrigenomic analysis of the protective effects of bilberry anthocyanin-rich extract in apo E-deficient mice, *Genes Nutr.*, 5, 343–353.
536. Mauray, A., Felgines C., Morand C., Mazur A., Scalbert A., Milenkovic D. (2012) Bilberry anthocyanin-rich extract alters expression of genes related to atherosclerosis development in aorta of apo E-deficient mice, *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.*, 22, 72–80.
537. Wang, Y., Zhang Y., Wang X., Liu Y., Xia M. (2012) Supplementation with cyanidin-3-O-beta-glucoside protects against hypercholesterolemia-mediated endothelial dysfunction and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *J.Nutr.*, 142, 1033–1037.
538. Chen, C. Y., Yi L., Jin X., Mi M. T., Zhang T., Ling W. H., Yu B. (2010) Delphinidin attenuates stress injury induced by oxidized low-density lipoprotein in human umbilical vein endothelial cells, *Chem Biol.Interact.*, 183, 105–112.
539. Paixao, J., Dinis T. C., Almeida L. M. (2012) Protective role of malvidin-3-glucoside on peroxynitrite-induced damage in endothelial cells by counteracting reactive species formation and apoptotic mitochondrial pathway, *Oxid.Med.Cell Longev.*, 2012, 428538.
540. Zhu, Y., Ling W., Guo H., Song F., Ye Q., Zou T., Li D., Zhang Y., Li G., Xiao Y., Liu F., Li Z., Shi Z., Yang Y. (2012) Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: A randomized controlled trial, *Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.* (Epub ahead of print: 2012 Aug 17).
541. Min, S. W., Ryu S. N., Kim D. H. (2010) Anti-inflammatory effects of black rice, cyanidin-3-O-beta-D-glycoside, and its metabolites, cyanidin and protocatechuic acid, *Int.Immunopharmacol.*, 10, 959–966.
542. Zhang, Y., Lian F., Zhu Y., Xia M., Wang Q., Ling W., Wang X. D. (2010) Cyanidin-3-O-beta-glucoside inhibits LPS-induced expression of inflammatory mediators through decreasing IkappaBalpha phosphorylation in THP-1 cells, *Inflamm.Res.*, 59, 723–730.
543. Jin, G. R., Hong H., Jin G. Y., Li Y. Z., Li G. Z., Yan G. H. (2012) [Anthocyanidin inhibits immunoglobulin E-mediated allergic response in mast cells], *Yao Xue.Xue.Bao.*, 47, 34–38.
544. Seong, A. R., Yoo J. Y., Choi K., Lee M. H., Lee Y. H., Lee J., Jun W., Kim S., Yoon H. G. (2011) Delphinidin, a specific inhibitor of histone acetyltransferase, suppresses inflammatory signaling via prevention of NF-kappa-B acetylation in fibroblast-like synovocyte MH7A cells, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 410, 581–586.
545. Tsuda, T. (2012) Dietary anthocyanin-rich plants: biochemical basis and recent progress in health benefits studies, *Mol.Nutr.Food Res.*, 56, 159–170.

546. Edirisinghe, I., Banaszewski K., Cappozzo J., Sandhya K., Ellis C. L., Tadanpaneni R., Kappagoda C. T., Burton-Freeman B. M. (2011) Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin, *Br.J.Nutr.*, 106, 913–922.
547. Zhu, Y., Xia M., Yang Y., Liu F., Li Z., Hao Y., Mi M., Jin T., Ling W. (2011) Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals, *Clin.Chem.*, 57, 1524–1533.
548. Guo, H., Xia M., Zou T., Ling W., Zhong R., Zhang W. (2012) Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db mice via the transcription factor FoxO1, *J.Nutr.Biochem.*, 23, 349–360.
549. Wei, X., Wang D., Yang Y., Xia M., Li D., Li G., Zhu Y., Xiao Y., Ling W. (2011) Cyanidin-3-O-beta-glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity, *J.Sci.Food Agric.*, 91, 1006–1013.
550. Akkarachiyasit, S., Charoenlertkul P., Yibchok-Anun S., Adisakwattana S. (2010) Inhibitory Activities of Cyanidin and Its Glycosides and Synergistic Effect with Acarbose against Intestinal alpha-Glucosidase and Pancreatic alpha-Amylase, *Int.J.Mol.Sci.*, 11, 3387–3396.
551. Adisakwattana, S., Yibchok-Anun S., Charoenlertkul P., Wongsasiripat N. (2011) Cyanidin-3-rutinoside alleviates postprandial hyperglycemia and its synergism with acarbose by inhibition of intestinal alpha-glucosidase, *J.Clin.Biochem.Nutr.*, 49, 36–41.
552. Takikawa, M., Inoue S., Horio F., Tsuda T. (2010) Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice, *J.Nutr.*, 140, 527–533.
553. Guo, H., Liu G., Zhong R., Wang Y., Wang D., Xia M. (2012) Cyanidin-3-O-beta-glucoside regulates fatty acid metabolism via an AMP-activated protein kinase-dependent signaling pathway in human HepG2 cells, *Lipids Health Dis.*, 11, 10.
554. Xue, B., Yang Z., Wang X., Shi H. (2012) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Antagonize Macrophage Inflammation via Activation of AMPK/SIRT1 Pathway, *PLoS One*. Vol.7(10): e45990.
555. Lee, J. O., Lee S. K., Kim J. H., Kim N., You G. Y., Moon J. W., Kim S. J., Park S. H., Kim H. S. (2012) Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-Mediated Cbl/CAP Signaling in 3T3-L1 Preadipocyte cells, *J.Biol.Chem.*, 237, 44121–44129.
556. Scazzocchio, B., Vari R., Filesi C., D'Archivio M., Santangelo C., Giovannini C., Iacovelli A., Silecchia G., Li V. G., Galvano F., Masella R. (2011) Cyanidin-3-O-beta-glucoside and protocatechuic acid exert insulin-like effects by upregulating PPAR-gamma activity in human omental adipocytes, *Diabetes*, 60, 2234–2244.
557. Guo, H., Guo J., Jiang X., Li Z., Ling W. (2012) Cyanidin-3-O-beta-glucoside, a typical anthocyanin, exhibits antilipolytic effects in 3T3-L1 adipocytes during hyperglycemia: involvement of FoxO1-mediated transcription of adipose triglyceride lipase, *Food Chem Toxicol.*, 50, 3040–3047.

558. Geissman, T. A., Heaton C. D. (1943) Anthochlor pigments. IV. The pigments of *Coreopsis grandiflora*, *J.Am.Chem.Soc.*, 65, 677–683.
559. Nakayama, T. (2002) Enzymology of aurone biosynthesis, *J.Biosci.Bioeng.*, 94, 487–491.
560. Shakya, R., Ye J., Rommens C. M. (2012) Altered leaf colour is associated with increased superoxide-scavenging activity in aureusidin-producing transgenic plants, *Plant Biotechnol.J.*, 10, 1046–1055.
561. Rahman, A., Choudhary M. I., Hayat S., Khan A. M., Ahmed A. (2001) Two new aurones from marine brown alga *Spatoglossum variabile*, *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)*, 49, 105–107.
562. Gomez-Garibay, F., Reyes-Chilpa R., Quijano L., Pardo J. S. C., Castillo T. R. (1990) Methoxy furan auranols with fungistatic activity from *Lonchocarpus castilloi*, *Phytochemistry*, 29, 459–463.
563. Farag, M. A., Deavours B. E., de Fatima A., Naoumkina M., Dixon R. A., Sumner L. W. (2009) Integrated metabolite and transcript profiling identify a biosynthetic mechanism for hispidol in *Medicago truncatula* cell cultures, *Plant Physiol*, 151, 1096–1113.
564. Reyes-Chilpa, R., Viveros-Rodrigues N., Gomez-Garibay F., Alavez-Solano D. (1995) Antitermitic activity of *Lonchocarpus castilloi* flavonoids and heartwood extracts, *J.Chem.Ecol.*, 21, 455–463.
565. Morimoto, M., Fukumoto H., Nozoe T., Hagiwara A., Komai K. (2007) Synthesis and insect antifeedant activity of aurones against *Spodoptera litura* larvae, *J.Agric.Food Chem.*, 55, 700–705.
566. Zwergel, C., Gaascht F., Valente S., Diederich M., Bagrel D., Kirsch G. (2012) Aurones: interesting natural and synthetic compounds with emerging biological potential, *Nat.Prod.Comm.*, 7, 389–394.
567. Haudecoeur, R., Boumendjel A. (2012) Recent advances in the medicinal chemistry of aurones, *Curr.Med.Chem.*, 19, 2861–2875.
568. Manjulatha, K., Srinivas S., Mulakayala N., Rambabu D., Prabhakar M., Arunasree K. M., Alvalla M., Basaveswara Rao M. V., Pal M. (2012) Ethylenediamine diacetate (EDDA) mediated synthesis of aurones under ultrasound: their evaluation as inhibitors of SIRT1, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 22, 6160–6165.
569. Boumendjel, A., Beney C., Deka N., Mariotte A. M., Lawson M. A., Trompier D., Baubichon-Cortay H., Di Pietro A. (2002) 4-Hydroxy-6-methoxyaurones with high-affinity binding to cytosolic domain of P-glycoprotein, *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)*, 50, 854–856.
570. Vaclavikova, R., Boumendjel A., Ehrlichova M., Kovar J., Gut I. (2006) Modulation of paclitaxel transport by flavonoid derivatives in human breast cancer cells. Is there a correlation between binding affinity to NBD of P-gp and modulation of transport? *Bioorg.Med.Chem.*, 14, 4519–4525.
571. Sim, H. M., Lee C. Y., Ee P. L., Go M. L. (2008) Dimethoxyaurones: Potent inhibitors of ABCG2 (breast cancer resistance protein), *Eur.J.Pharm.Sci.*, 35, 293–306.
572. Sim, H. M., Wu C. P., Ambudkar S. V., Go M. L. (2011) In vitro and in vivo modulation of ABCG2 by functionalized aurones and structurally related analogs, *Biochem.Pharmacol.*, 82, 1562–1571.
573. Malumbres, M., Barbacid M. (2009) Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm, *Nat.Rev.Cancer*, 9, 153–166.

574. Ni, W., Ji J., Dai Z., Papp A., Johnson A. J., Ahn S., Farley K. L., Lin T. S., Dalton J. T., Li X., Jarjoura D., Byrd J. C., Sadee W., Grever M. R., Phelps M. A. (2010) Flavopiridol pharmacogenetics: clinical and functional evidence for the role of SLCO1B1/OATP1B1 in flavopiridol disposition, *PLoS One*. Vol.5(11): e13792.
575. Schoepfer, J., Fretz H., Chaudhuri B., Muller L., Seeber E., Meijer L., Lozach O., Vangrevelinghe E., Furet P. (2002) Structure-based design and synthesis of 2-benzylidene-benzofuran-3-ones as flavopiridol mimics, *J.Med.Chem.*, 45, 1741–1747.
576. Siow, D., Wattenberg B. (2011) The compartmentalization and translocation of the sphingosine kinases: mechanisms and functions in cell signaling and sphingolipid metabolism, *Crit Rev.Biochem.Mol.Biol.*, 46, 365–375.
577. French, K. J., Schrecengost R. S., Lee B. D., Zhuang Y., Smith S. N., Eberly J. L., Yun J. K., Smith C. D. (2003) Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase, *Cancer Res.*, 63, 5962–5969.
578. Lawrence, N. J., Rennison D., McGown A. T., Hadfield J. A. (2003) The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*: aurones and flavones as anticancer agents, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, 3759–3763.
579. Zheng, X., Cao J. G., Meng W. D., Qing F. L. (2003) Synthesis and anticancer effect of B-ring trifluoromethylated flavonoids, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, 3423–3427.
580. Huang, W., Liu M. Z., Li Y., Tan Y., Yang G. F. (2007) Design, syntheses, and antitumor activity of novel chromone and aurone derivatives, *Bioorg.Med.Chem.*, 15, 5191–5197.
581. Cheng, H., Zhang L., Liu Y., Chen S., Cheng H., Lu X., Zheng Z., Zhou G. C. (2010) Design, synthesis and discovery of 5-hydroxyaurone derivatives as growth inhibitors against HUVEC and some cancer cell lines, *Eur.J. Med.Chem.*, 45, 5950–5957.
582. Cuendet, M., Oteham C. P., Moon R. C., Pezzuto J. M. (2006) Quinone reductase induction as a biomarker for cancer chemoprevention, *J.Nat.Prod.*, 69, 460–463.
583. Ralph, S. J., Moreno-Sanchez R., Neuzil J., Rodriguez-Enriquez S. (2011) Inhibitors of succinate: quinone reductase/Complex II regulate production of mitochondrial reactive oxygen species and protect normal cells from ischemic damage but induce specific cancer cell death, *Pharm.Res.*, 28, 2695–2730.
584. Lee, C. Y., Chew E. H., Go M. L. (2010) Functionalized aurones as inducers of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 that activate AhR/XRE and Nrf2/ARE signaling pathways: synthesis, evaluation and SAR, *Eur.J.Med.Chem.*, 45, 2957–2971.
585. Venkateswarlu, S., Panchagnula G. K., Subbaraju G. V. (2004) Synthesis and antioxidative activity of 3',4',6,7-tetrahydroxyaurone, a metabolite of *Bidens frondosa*, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 68, 2183–2185.
586. Sethi, G., Sung B., Aggarwal B. B. (2008) TNF: a master switch for inflammation to cancer, *Front Biosci.*, 13, 5094–5107.
587. Naugler, W. E., Karin M. (2008) The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer, *Trends Mol.Med.*, 14, 109–119.
588. Bandgar, B. P., Patil S. A., Korbad B. L., Biradar S. C., Nile S. N., Khobragade C. N. (2010) Synthesis and biological evaluation of a novel series

- of 2,2-bisaminomethylated aurone analogues as anti-inflammatory and antimicrobial agents, *Eur.J.Med.Chem.*, 45, 3223–3227.
589. Detsi, A., Majdalani M., Kontogiorgis C. A., Hadjipavlou-Litina D., Kefalas P. (2009) Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity, *Bioorg.Med.Chem.*, 17, 8073–8085.
 590. Huong, T. T., Cuong N. X., Tram I. H., Quang T. T., Duong I., V, Nam N. H., Dat N. T., Huong P. T., Diep C. N., Kiem P. V., Minh C. V. (2012) A new prenylated aurone from *Artocarpus altilis*, *J.Asian Nat.Prod.Res.*, 14, 923–928.
 591. Shin, S. Y., Shin M. C., Shin J. S., Lee K. T., Lee Y. S. (2011) Synthesis of aurones and their inhibitory effects on nitric oxide and PGE2 productions in LPS-induced RAW 264.7 cells, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 21, 4520–4523.
 592. Sheng, R., Xu Y., Hu C., Zhang J., Lin X., Li J., Yang B., He Q., Hu Y. (2009) Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives, *Eur.J.Med.Chem.*, 44, 7–17.
 593. Nadri, H., Piralı-Hamedani M., Shekarchi M., Abdollahi M., Shebani V., Amanlou M., Shafiee A., Foroumadi A. (2008) Design, synthesis and anticholinesterase activity of a novel series of 1-benzyl-4-((6-alkoxy-3-oxobenzofuran-2(3H)-ylidene)methyl) pyridinium derivatives, *Bioorg.Med.Chem.*, 18, 6360–6366.
 594. Maia, A. L., Goemann I. M., Meyer E. L., Wajner S. M. (2011) Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease, *J.Endocrinol.*, 209, 283–297.
 595. Aufmkolk, M., Koehrle J., Hesch R. D., Cody V. (1986) Inhibition of rat liver iodothyronine deiodinase. Interaction of aurones with the iodothyronine ligand-binding site, *J.Biol.Chem.*, 261, 11623–11630.
 596. Koehrle, J., Aufmkolk M., Rokos H., Hesch R. D., Cody V. (1986) Rat liver iodothyronine monodeiodinase. Evaluation of the iodothyronine ligand-binding site, *J.Biol.Chem.*, 261, 11613–11622.
 597. Lee, E. H., Song D. G., Lee J. Y., Pan C. H., Um B. H., Jung S. H. (2008) Inhibitory effect of the compounds isolated from *Rhus verniciflua* on aldose reductase and advanced glycation endproducts, *Biol.Pharm.Bull.*, 31, 1626–1630.
 598. Song, M. Y., Jeong G. S., Kwon K. B., Ka S. O., Jang H. Y., Park J. W., Kim Y. C., Park B. H. (2010) Sulfuretin protects against cytokine-induced beta-cell damage and prevents streptozotocin-induced diabetes, *Exp.Mol.Med.*, 42, 628–638.
 599. Zhao, W., Sun J., Xiang H., Zeng Y. Y., Li X. B., Xiao H., Chen D. Y., Ma R. L. (2011) Synthesis and biological evaluation of new flavonoid fatty acid esters with anti-adipogenic and enhancing glucose consumption activities, *Bioorg.Med.Chem.*, 19, 3192–3203.
 600. Kayser, O., Chen M., Kharazmi A., Kiderlen A. F. (2002) Aurones interfere with *Leishmania major* mitochondrial fumarate reductase, *Z.Naturforsch.C.*, 57, 717–720.
 601. Santhamma, K. R., Bhaduri A. (1995) Characterization of the respiratory chain of *Leishmania donovani* promastigotes, *Mol.Biochem.Parasitol.*, 75, 43–53.
 602. Kayser, O., Kiderlen A. F., Brun R. (2001) In vitro activity of aurones against *Plasmodium falciparum* strains K1 and NF54, *Planta Med.*, 67, 718–721.

603. Souard, F., Okombi S., Beney C., Chevalley S., Valentin A., Boumendjel A. (2010) 1-Azaaurones derived from the naturally occurring aurones as potential antimalarial drugs, *Bioorg.Med.Chem.*, 18, 5724–5731.
604. Thomas, M. G., Lawson C., Allanson N. M., Leslie B. W., Bottomley J. R., McBride A., Olusanya O. A. (2003) A series of 2(Z)-2-benzylidene-6,7-dihydroxybenzofuran-3[2H]-ones as inhibitors of chorismate synthase, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, 423–426.
605. Pires, J. R., Saito C., Gomes S. L., Giesbrecht A. M., Amaral A. T. (2001) Investigation of 5-nitrofurans derivatives: synthesis, antibacterial activity, and quantitative structure-activity relationships, *J.Med.Chem.*, 44, 3673–3681.
606. Venkateswarlu, S., Panchagnula G. K., Gottumukkala A. L., Subbaraju G. V. (2007) Synthesis, structural revision, and biological activities of 4'-chloroaurone, a metabolite of marine brown alga *Spatoglossum variabile*, *Tetrahedron*, 63, 6909–6914.
607. Grienke, U., Schmidtke M., von Grafenstein S., Kirchmair J., Liedl K. R., Rollinger J. M. (2012) Influenza neuraminidase: a druggable target for natural products, *Nat.Prod.Rep.*, 29, 11–36.
608. Liu, A. L., Wang H. D., Lee S. M., Wang Y. T., Du G. H. (2008) Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their in vitro anti-viral activities, *Bioorg.Med.Chem.*, 16, 7141–7147.
609. Varshney, J., Sharma P. K., Sharma A. (2012) A review on an update of NS5B polymerase hepatitis C virus inhibitors, *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*, 16, 667–671.
610. Haudecoeur, R., Ahmed-Belkacem A., Yi W., Fortune A., Brillet R., Belle C., Nicolle E., Pallier C., Pawlowsky J. M., Boumendjel A. (2011) Discovery of naturally occurring aurones that are potent allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase, *J.Med.Chem.*, 54, 5395–5402.
611. Sofia, M. J., Chang W., Furman P. A., Mosley R. T., Ross B. S. (2012) Nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA-polymerase, *J.Med.Chem.*, 55, 2481–2531.
612. Abd El-Hafiz, M. A., Weniger B., Quirion J. C., Anton R. (1991) Ketoalcohols, ligands and coumarins from *Chiococca alba*, *Phytochemistry*, 30, 2029–2031.
613. Cechinel, F. V., Meyre-Silva C., Niero R. (2009) Chemical and pharmacological aspects of the genus *Calophyllum*, *Chem.Biodivers.*, 6, 313–327.
614. Su, X. H., Zhang M. L., Li L. G., Huo C. H., Gu Y. C., Shi Q. W. (2008) Chemical constituents of the plants of the genus *Calophyllum*, *Chem.Biodivers.*, 5, 2579–2608.
615. Hori, K., Saito S. (2004) Induction of tumour blood flow stasis and necrosis: a new function for epinephrine similar to that of combretastatin A-4 derivative AVE8062 (AC7700), *Br.J.Cancer*, 90, 549–553.
616. Combes, S., Barbier P., Douillard S., McLeer-Florin A., Bourgarel-Rey V., Pierson J. T., Fedorov A. Y., Finet J. P., Boutonnat J., Peyrot V. (2011) Synthesis and biological evaluation of 4-aryl coumarin analogues of combretastatins. Part 2, *J.Med.Chem.*, 54, 3153–3162.
617. Моисеева А.В., Кузнецова Н.Р., Свирищевская Е.В., Бовин Н.В., Ситников Н.С., Шавырин А.С. (2012) Липосомальные формы пролекарств комбретастина А4 и его 4-арилкумаринового аналога: противоопухолевое действие на мышинной модели рака молочной железы, *Биомедицинская химия*, 59, 326–338.

618. Kim, B., Kim S. H., Jeong S. J., Sohn E. J., Jung J. H., Lee M. H., Kim S. H. (2012) Brazilin induces apoptosis and G2/M arrest via inactivation of histone deacetylase in multiple myeloma U266 cells, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 9882–9889.
619. Jin, L., Tabe Y., Kimura S., Zhou Y., Kuroda J., Asou H., Inaba T., Konopleva M., Andreeff M., Miida T. (2011) Antiproliferative and proapoptotic activity of GUT-70 mediated through potent inhibition of Hsp90 in mantle cell lymphoma, *Br.J.Cancer*, 104, 91–100.
620. Billard, C., Menasria F., Quiney C., Faussat A. M., Finet J. P., Combes S., Kolb J. P. (2008) 4-arylcoumarin analogues of combretastatins stimulate apoptosis of leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia patients, *Exp.Hematol.*, 36, 1625–1633.
621. Rappl, C., Barbier P., Bourgarel-Rey V., Gregoire C., Gilli R., Carre M., Combes S., Finet J. P., Peyrot V. (2006) Interaction of 4-arylcoumarin analogues of combretastatins with microtubule network of HBL100 cells and binding to tubulin, *Biochemistry*, 45, 9210–9218.
622. Han, H. Y., Wen P., Liu H. W., Wang N. L., Yao X. S. (2008) Coumarins from *campylotropis hirtella* (FRANCH.) SCHINDL. and their inhibitory activity on prostate specific antigen secreted from LNCaP cells, *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)*, 56, 1338–1341.
623. Taechowisan, T., Lu C., Shen Y., Lumyong S. (2007) Antitumor activity of 4-arylcoumarins from endophytic *Streptomyces aureofaciens* CMUAc130, *J.Cancer Res.Ther.*, 3, 86–91.
624. Raad, I., Terreux R., Richomme P., Matera E. L., Dumontet C., Raynaud J., Guilet D. (2006) Structure-activity relationship of natural and synthetic coumarins inhibiting the multidrug transporter P-glycoprotein, *Bioorg.Med.Chem.*, 14, 6979–6987.
625. Lee, C. C., Wang C. N., Kang J. J., Liao J. W., Chiang B. L., Chen H. C., Hu C. M., Lin C. D., Huang S. H., Lai Y. T. (2012) Antiallergic asthma properties of brazilin through inhibition of TH2 responses in T cells and in a murine model of asthma, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 9405–9414.
626. Hu, C. M., Liu Y. H., Cheah K. P., Li J. S., Lam C. S., Yu W. Y., Choy C. S. (2009) Heme oxygenase-1 mediates the inhibitory actions of brazilin in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide, *J.Ethnopharmacol.*, 121, 79–85.
627. Bissonnette, E. Y., Tremblay G. M., Turmel V., Pirotte B., Reboud-Ravaux M. (2009) Coumarinic derivatives show anti-inflammatory effects on alveolar macrophages, but their anti-elastase activity is essential to reduce lung inflammation in vivo, *Int.Immunopharmacol.*, 9, 49–54.
628. Taechowisan, T., Lu C., Shen Y., Lumyong S. (2007) In vitro anti-inflammatory activity of 4-arylcoumarins from endophytic *Streptomyces aureofaciens* CMUAc130 in murine macrophage RAW 264.7 cells, *Nat.Prod.Res.*, 21, 1104–1113.
629. Rojas-Hijazo, B., Lezaun A., Hausen B. M., Segura N., Mar G. M., Colas C. (2007) Airborne contact dermatitis in gaitas (flageolets) constructors after exposure to sawdust of caviuna, *Contact Dermatitis*, 56, 274–277.
630. Moratinos, M. M., Tevar E., Conde-Salazar L. (2005) Contact allergy to a cocobolo bracelet, *Dermatitis*, 16, 139–141.

631. Mok, M. S., Jeon S. D., Yang K. M., So D. S., Moon C. K. (1998) Effects of Brazilin on induction of immunological tolerance by sheep red blood cells in C57BL/6 female mice, *Arch.Pharm.Res.*, 21, 769–773.
632. Choi, S. Y., Yang K. M., Jeon S. D., Kim J. H., Khil L. Y., Chang T. S., Moon C. K. (1997) Brazilin modulates immune function mainly by augmenting T-cell activity in halothane administered mice, *Planta Med.*, 63, 405–408.
633. Chahar, M. K., Sanjaya Kumar D. S., Lokesh T., Manohara K. P. (2012) *In vivo* antioxidant and immunomodulatory activity of mesuol isolated from *Mesua ferrea* L. seed oil, *Int.Immunopharmacol.*, 13, 386–391.
634. Lee, Y. R., Noh E. M., Han J. H., Kim J. M., Hwang J. K., Hwang B. M., Chung E. Y., Kim B. S., Lee S. H., Lee S. J., Kim J. S. (2012) Brazilin inhibits UVB-induced MMP-1/3 expressions and secretions by suppressing the NF-kappaB pathway in human dermal fibroblasts, *Eur.J.Pharmacol.*, 674, 80–86.
635. Choi, B. M., Kim B. R. (2008) Upregulation of heme oxygenase-1 by brazilin via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK pathways and its protective effect against oxidative injury, *Eur.J.Pharmacol.*, 580, 12–18.
636. Beillerot, A., Dominguez J. C., Kirsch G., Bagrel D. (2008) Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 18, 1102–1105.
637. Al Ayed, A. S. (2011) Synthesis of new substituted chromen[4,3-c]pyrazol-4-ones and their antioxidant activities, *Molecules.*, 16, 10292–10302.
638. Nofsinger, R., Borchardt R. T. (2012) Factors that restrict the cell permeation of cyclic prodrugs of an opioid peptide, part 4: Characterization of the biopharmaceutical and physicochemical properties of two new cyclic prodrugs designed to be stable to oxidative metabolism by cytochrome P-450 enzymes in the intestinal mucosa, *J.Pharm.Sci.*, 101, 3500–3510.
639. You, E. J., Khil L. Y., Kwak W. J., Won H. S., Chae S. H., Lee B. H., Moon C. K. (2005) Effects of brazilin on the production of fructose-2,6-bisphosphate in rat hepatocytes, *J.Ethnopharmacol.*, 102, 53–57.
640. Kwak, W. J., Kim M. H., Jeon S. D., Khil L. Y., Chae S. H., Kim D., Lee B. H., Moon C. K. (2005) Effects of Brx-019 (acetic acid 3,6a,9-triacetoxy-6,6a,7, 11b-tetrahydro-indeno [2,1-c] chromen-10-yl ester), a Brazilin derivative, on T cell-mediated immune responses in multiple low dose streptozotocin-induced diabetic C57BL/6 male mice, *Arzneimittelforschung.*, 55, 541–548.
641. Manolopoulos, V. G., Ragia G., Tavridou A. (2010) Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants, *Pharmacogenomics.*, 11, 493–496.
642. Rathore, S. S., Agarwal S. K., Pande S., Singh S. K., Mittal T., Mittal B. (2011) Pharmacogenetic aspects of coumarinic oral anticoagulant therapies, *Indian J.Clin.Biochem.*, 26, 222–229.
643. Hu, C. M., Kang J. J., Lee C. C., Li C. H., Liao J. W., Cheng Y. W. (2003) Induction of vasorelaxation through activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by brazilin, *Eur.J.Pharmacol.*, 468, 37–45.
644. Bae, I. K., Min H. Y., Han A. R., Seo E. K., Lee S. K. (2005) Suppression of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase by brazilin in RAW 264.7 macrophage cells, *Eur.J.Pharmacol.*, 513, 237–242.
645. Awale, S., Shrestha S. P., Tezuka Y., Ueda J. Y., Matsushige K., Kadota S. (2005) Neoflavonoids and related constituents from Nepalese propolis and their nitric oxide production inhibitory activity, *J.Nat.Prod.*, 68, 858–864.

646. Nishimura, S., Taki M., Takaishi S., Iijima Y., Akiyama T. (2000) Structures of 4-aryl-coumarin (neoflavone) dimers isolated from *Pistacia chinensis* bungle and their estrogen-like activity, *Chem.Pharm.Bull.* (Tokyo), 48, 505–508.
647. Sakai, H., Hirano T., Mori S., Fujii S., Masuno H., Kinoshita M., Kagechika H., Tanatani A. (2011) 6-arylcoumarins as novel nonsteroidal type progesterone antagonists: an example with receptor-binding-dependent fluorescence, *J.Med.Chem.*, 54, 7055–7065.
648. Pierson, J. T., Dumetre A., Hutter S., Delmas F., Laget M., Finet J. P., Azas N., Combes S. (2010) Synthesis and antiprotozoal activity of 4-arylcoumarins, *Eur.J.Med.Chem.*, 45, 864–869.
649. Brenzan, M. A., Nakamura C. V., Dias Filho B. P., Ueda-Nakamura T., Young M. C., Correa A. G., Alvim J., Jr., dos Santos A. O., Cortez D. A. (2008) Structure-activity relationship of (–) mammea A/BB derivatives against *Leishmania amazonensis*, *Biomed.Pharmacother.*, 62, 651–658.
650. Tiunan, T. S., Brenzan M. A., Ueda-Nakamura T., Filho B. P., Cortez D. A., Nakamura C. V. (2012) Intramuscular and topical treatment of cutaneous leishmaniasis lesions in mice infected with *Leishmania amazonensis* using coumarin (–) mammea A/BB, *Phytomedicine.*, 19, 1196–1199.
651. Reyes-Chilpa, R., Estrada-Muniz E., Vega-Avila E., Abe F., Kinjo J., Hernandez-Ortega S. (2008) Trypanocidal constituents in plants: 7. Mammea-type coumarins, *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, 103, 431–436.
652. Huerta-Reyes, M., Basualdo M. C., Abe F., Jimenez-Estrada M., Soler C., Reyes-Chilpa R. (2004) HIV-1 inhibitory compounds from *Calophyllum brasiliense* leaves, *Biol.Pharm.Bull.*, 27, 1471–1475.
653. Pawar, K. D., Joshi S. P., Bhide S. R., Thengane S. R. (2007) Pattern of anti-HIV dipyrancoumarin expression in callus cultures of *Calophyllum inophyllum* Linn, *J.Biotechnol.*, 130, 346–353.
654. Laure, F., Raharivelomanana P., Butaud J. F., Bianchini J. P., Gaydou E. M. (2008) Screening of anti-HIV-1 inophyllums by HPLC-DAD of *Calophyllum inophyllum* leaf extracts from French Polynesia Islands, *Anal.Chim.Acta*, 624, 147–153.
655. Manach, C., Scalbert A., Morand C., Remesy C., Jimenez L. (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability, *Am.J.Clin.Nutr.*, 79, 727–747.
656. Manach, C., Williamson G., Morand C., Scalbert A., Remesy C. (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *Am.J.Clin.Nutr.*, 81, 230S–242S.
657. Del Rio, D., Borges G., Crozier A. (2010) Berry flavonoids and phenolics: bioavailability and evidence of protective effects, *Br.J.Nutr.*, 104 Suppl 3, S67–S90.
658. Day, A. J., Canada F. J., Diaz J. C., Kroon P. A., Mclauchlan R., Faulds C. B., Plumb G. W., Morgan M. R., Williamson G. (2000) Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase, *FEBS Lett.*, 468, 166–170.
659. Gee, J. M., DuPont M. S., Day A. J., Plumb G. W., Williamson G., Johnson I. T. (2000) Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway, *J.Nutr.*, 130, 2765–2771.

660. Alvarez, A. I., Real R., Perez M., Mendoza G., Prieto J. G., Merino G. (2010) Modulation of the activity of ABC transporters (P-glycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response, *J.Pharm.Sci.*, 99, 598–617.
661. Zhang, L., Zuo Z., Lin G. (2007) Intestinal and hepatic glucuronidation of flavonoids, *Mol.Pharm.*, 4, 833–845.
662. Loke, W. M., Proudfoot J. M., McKinley A. J., Needs P. W., Kroon P. A., Hodgson J. M., Croft K. D. (2008) Quercetin and its in vivo metabolites inhibit neutrophil-mediated low-density lipoprotein oxidation, *J.Agric.Food Chem.*, 56, 3609–3615.
663. Heim, K. E., Tagliaferro A. R., Bobilya D. J. (2002) Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships, *J.Nutr.Biochem.*, 13, 572–584.
664. Kosinova, P., Berka K., Wykes M., Otyepka M., Trouillas P. (2012) Positioning of antioxidant quercetin and its metabolites in lipid bilayer membranes: implication for their lipid-peroxidation inhibition, *J.Phys.Chem.B*, 116, 1309–1318.
665. Farrell, T., Poquet L., Dionisi F., Barron D., Williamson G. (2011) Characterization of hydroxycinnamic acid glucuronide and sulfate conjugates by HPLC-DAD-MS(2): enhancing chromatographic quantification and application in Caco-2 cell metabolism, *J.Pharm.Biomed.Anal.*, 55, 1245–1254.
666. Chabane M., Al Ahmad A., Peluso J., Muller C. D., Ubeaud G. (2009) Quercetin and naringenin transport across human intestinal Caco-2 cells, *J.Pharm.Pharmacol.*, 61, 1473–1483.
667. Donovan, J. L., Manach, C., Faulks, R. M. (2006), Absorption and metabolism of dietary secondary metabolites, in Crocier, A., Clifford, M. N., Ashihara, H. *Plant secondary metabolites. Occurrence, structure and role in the human diet*, Oxford, 303–351.
668. Jaganath, I. B., Mullen W., Edwards C. A., Crozier A. (2006) The relative contribution of the small and large intestine to the absorption and metabolism of rutin in man, *Free Radic.Res.*, 40, 1035–1046.
669. Terao, J. (2009) Dietary flavonoids as antioxidants, *Forum Nutr.*, 61, 87–94.
670. Mullen, W., Rouanet J. M., Auger C., Teissedre P. L., Caldwell S. T., Hartley R. C., Lean M. E., Edwards C. A., Crozier A. (2008) Bioavailability of [2-(14C)quercetin-4'-glucoside in rats, *J.Agric.Food Chem.*, 56, 12127–12137.
671. Williamson, G., Clifford M. N. (2010) Colonic metabolites of berry polyphenols: the missing link to biological activity? *Br.J.Nutr.*, 104 Suppl 3, S48–S66.
672. Clifford, M. N. (2004) Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health, *Planta Med.*, 70, 1103–1114.
673. Graham, H. N. (1992) Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry, *Prev.Med.*, 21, 334–350.
674. Reddy, V. C., Vidya Sagar G. V., Sreeramulu D., Venu L., Raghunath M. (2005) Addition of milk does not alter the antioxidant activity of black tea, *Ann.Nutr.Metab*, 49, 189–195.
675. Sugisawa, A., Umegaki K. (2002) Physiological concentrations of (–)-epigallocatechin-3-O-gallate (EGCg) prevent chromosomal damage induced by reactive oxygen species in WIL2-NS cells, *J.Nutr.*, 132, 1836–1839.
676. Yamamoto, T., Hsu S., Lewis J., Wataha J., Dickinson D., Singh B., Bollag W. B., Lockwood P., Ueta E., Osaki T., Schuster G. (2003) Green tea

- polyphenol causes differential oxidative environments in tumor versus normal epithelial cells, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 307, 230–236.
677. Erlund, I., Silaste M. L., Alftan G., Rantala M., Kesaniemi Y. A., Aro A. (2002) Plasma concentrations of the flavonoids hesperetin, naringenin and quercetin in human subjects following their habitual diets, and diets high or low in fruit and vegetables, *Eur.J.Clin.Nutr.*, 56, 891–898.
678. Тараховский, Ю. С., Кузнецова С. М., Васильева Н. А., Егорочкин М. А., Ким Ю. А. (2008) Взаимодействие таксифолина (дигидрокверцетина) с мультиламеллярными липосомами из димиристоилфосфатидилхолина, *Биофизика*, 53, 78–83.
679. Day, A. J., Gee J. M., DuPont M. S., Johnson I. T., Williamson G. (2003) Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside in the rat small intestine: the role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter, *Biochem.Pharmacol.*, 65, 1199–1206.
680. Wolfram, S., Block M., Ader P. (2002) Quercetin-3-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine, *J.Nutr.*, 132, 630–635.
681. Chen, C. H., Hsu H. J., Huang Y. J., Lin C. J. (2007) Interaction of flavonoids and intestinal facilitated glucose transporters, *Planta Med.*, 73, 348–354.
682. Strobel, P., Allard C., Perez-Acle T., Calderon R., Aldunate R., Leighton F. (2005) Myricetin, quercetin and catechin-gallate inhibit glucose uptake in isolated rat adipocytes, *Biochem.J.*, 386, 471–478.
683. Bazuine, M., van den Broek P. J., Maassen J. A. (2005) Genistein directly inhibits GLUT4-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes, *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 326, 511–514.
684. Li, J. M., Che C. T., Lau C. B., Leung P. S., Cheng C. H. (2006) Inhibition of intestinal and renal Na⁺-glucose cotransporter by naringenin, *Int.J.Biochem.Cell Biol.*, 38, 985–995.
685. Ehrenkranz, J. R., Lewis N. G., Kahn C. R., Roth J. (2005) Phlorizin: a review, *Diabetes Metab Res.Rev.*, 21, 31–38.
686. Passamonti, S., Terdoslavich M., Franca R., Vanzo A., Tramer F., Braidot E., Petrusa E., Vianello A. (2009) Bioavailability of flavonoids: a review of their membrane transport and the function of bilitranslocase in animal and plant organisms, *Curr.Drug Metab.*, 10, 369–394.
687. Broer, S., Broer A., Schneider H. P., Stegen C., Halestrap A. P., Deitmer J. W. (1999) Characterization of the high-affinity monocarboxylate transporter MCT2 in *Xenopus laevis* oocytes, *Biochem.J.*, 341 (Pt 3), 529–535.
688. Meredith, D., Christian H. C. (2008) The SLC16 monocarboxylate transporter family, *Xenobiotica*, 38, 1072–1106.
689. Vissiennon, C., Nieber K., Kelber O., Butterweck V. (2011) Route of administration determines the anxiolytic activity of the flavonols kaempferol, quercetin and myricetin – are they prodrugs? *J.Nutr.Biochem.*, 23, 733–740.
690. Zhang, W., Bai X., Wang Y., Zhao B., Zhao D., Zhao Y. (2012) SERS spectroscopy of kaempferol and galangin under the interaction of human serum albumin with adsorbed silver nanoparticles, *Spectrochim.Acta A Mol.Biomol.Spectrosc.*, 92, 234–237.
691. Zhang, G., Wang L., Pan J. (2012) Probing the binding of the flavonoid diosmetin to human serum albumin by multispectroscopic techniques, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 2721–2729.

692. Shi, S., Zhang Y., Chen X., Peng M. (2011) Investigation of flavonoids bearing different substituents on ring C and their Cu^{2+} complex binding with bovine serum albumin: structure-affinity relationship aspects, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 10761–10769.
693. Zhao, X. N., Liu Y., Niu L. Y., Zhao C. P. (2012) Spectroscopic studies on the interaction of bovine serum albumin with surfactants and apigenin, *Spectrochim.Acta A Mol.Biomol.Spectrosc.*, 94, 357–364.
694. Roy, A. S., Dinda A. K., Dasgupta S. (2012) Study of the interaction between fisetin and human serum albumin: a biophysical approach, *Protein Pept.Lett.*, 19, 604–615.
695. Curvale, R. A., Debatista N. B., Pappano N. B. (2012) Interaction between 2',4'-dihydroxychalcone and the N, f, e conformers of bovine serum albumin: influence of temperature and ionic strength, *Protein J.*, 31, 293–299.
696. Pal, S., Saha C., Hossain M., Dey S. K., Kumar G. S. (2012) Influence of galloyl moiety in interaction of epicatechin with bovine serum albumin: a spectroscopic and thermodynamic characterization, *PLoS One. Vol.7(8):* e43321.
697. Ding, F., Diao J. X., Sun Y., Sun Y. (2012) Bioevaluation of human serum albumin-hesperidin bioconjugate: insight into protein vector function and conformation, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 7218–7228.
698. Hu, Y. J., Yue H. L., Li X. L., Zhang S. S., Tang E., Zhang L. P. (2012) Molecular spectroscopic studies on the interaction of morin with bovine serum albumin, *J.Photochem.Photobiol.B*, 112, 16–22.
699. Poor, M., Kunsagi-Mate S., Bencsik T., Petrik J., Vladimir-Knezevic S., Koszegi T. (2012) Flavonoid aglycones can compete with Ochratoxin A for human serum albumin: a new possible mode of action, *Int.J.Biol.Macromol.*, 51, 279–283.
700. Peng, M., Shi S., Zhang Y. (2012) Influence of Cd^{2+} , Hg^{2+} and Pb^{2+} on (+)-catechin binding to bovine serum albumin studied by fluorescence spectroscopic methods, *Spectrochim.Acta A Mol.Biomol.Spectrosc.*, 85, 190–197.
701. Yao, S., Sang H., Song G., Yang N., Liu Q., Zhang Y., Jiao P., Zong C., Qin S. (2012) Quercetin protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress-C/EBP homologous protein pathway, *Exp.Biol.Med.(Maywood.)*, 237, 822–831.
702. Xie, X., Zhao R., Shen G. X. (2012) Influence of delphinidin-3-glucoside on oxidized low-density lipoprotein-induced oxidative stress and apoptosis in cultured endothelial cells, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 1850–1856.
703. Brewer, A., Banerjee M. S., Murray T. V., Namakkal S. R., Benjamin I. (2012) Reductive stress linked to small HSPs, G6PD and NRF2 pathways in heart disease, *Antioxid.Redox.Signal.*, 18, 1114–1127.
704. Kohen, R., Nyska A. (2002) Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification, *Toxicol.Pathol.*, 30, 620–650.
705. Zhang, H., Limphong P., Pieper J., Liu Q., Rodesch C. K., Christians E., Benjamin I. J. (2012) Glutathione-dependent reductive stress triggers mitochondrial oxidation and cytotoxicity, *FASEB J.*, 26, 1442–1451.
706. Волков, В. А., Вонский, Е. В., Кузнецова, Г. И. (1991), *Выдающиеся химики мира*, Москва: Высшая школа.

707. Koppenol, W. H. (2000) Names for inorganic radicals (IUPAC recommendations 2000), *Pure Appl.Chem.*, 72, 437–446.
708. Halliwell, B. (2012) Free radicals and antioxidants: updating a personal view, *Nutr.Rev.*, 70, 257–265.
709. Andriantsitohaina, R., Duluc L., Garcia-Rodriguez J. C., Gil-del Valle L., Guevara-Garcia M., Simard G., Soleti R., Su D. F., Velasquez-Perez L., Wilson J. X., Laher I. (2012) Systems biology of antioxidants, *Clin.Sci.(Lond)*, 123, 173–192.
710. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. (1999), *Free radicals in biology and medicine*, Oxford: University Press.
711. Haber, F., Weiss J. (1932) Uber die Katalyse des Hydroperoxydes, *Naturwissenschaften*, 20, 948–950.
712. Wardman, P., Candeias L. P. (1996) Fenton chemistry: an introduction, *Radiat.Res.*, 145, 523–531.
713. Liochev, S. I. (1999) The mechanism of "Fenton-like" reactions and their importance for biological systems. A biologist's view, *Met.Ions.Biol.Syst.*, 36, 1–39.
714. Kehrer, J. P. (2000) The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity, *Toxicology*, 149, 43–50.
715. Болдырев, А. А. (2001) Окислительный стресс и мозг, *Соросовский образовательный журнал*, 7, 21–28.
716. Beckman, J. S., Beckman T. W., Chen J., Marshall P. A., Freeman B. A. (1990) Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 87, 1620–1624.
717. Giorgio, M., Trinei M., Migliaccio E., Pelicci P. G. (2007) Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.*, 8, 722–728.
718. Perron, N. R., Brumaghim J. L. (2009) A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding, *Cell Biochem.Biophys.*, 53, 75–100.
719. Filippo, J. S., Chern C. I., Valentine J. S. (1976) Oxidative cleavage of alpha-keto, alpha-hydroxy, and alpha-halo ketones, esters, and carboxylic acids by superoxide, *J.Org.Chem.*, 41, 1077–1078.
720. Neigaus, Jr. W. G. (1978) A proposed role of superoxide anion as a biological nucleophile in the deesterification of phospholipids, *Bioorganic Chem.*, 7, 77–84.
721. Wessels, I., Jansen J., Rink L., Uciechowski P. (2010) Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils, *Scientific World Journal.*, 10, 145–160.
722. Elbim, C., Lizard G. (2009) Flow cytometric investigation of neutrophil oxidative burst and apoptosis in physiological and pathological situations, *Cytometry A*, 75, 475–481.
723. Mirshafiey, A., Mohsenzadegan M. (2008) The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis, *Iran J.Allergy Asthma Immunol.*, 7, 195–202.
724. Ungemach, F. R. (1985), Plasma membrane damage of hepatocytes following lipid peroxidation: involvement of phospholipase A2, *Free radicals in liver injury*, Oxford, England, 127–134.

725. Beckman, J. K., Borowitz S. M., Burr I. M. (1987) The role of phospholipase A2 activity in rat liver microsomal lipid peroxidation, *J.Biol.Chem.*, 262, 1479–1481.
726. Марзоев, А., Мирталипов Д., Алматов К. (1987) Роль перекисного окисления липидов митохондрий в их гидролизе эндогенной фосфолипазой А2, *Биол.эксп.биол.мед.*, 7, 35–38.
727. Bergendi, L., Benes L., Durackova Z., Ferencik M. (1999) Chemistry, physiology and pathology of free radicals, *Life Sci.*, 65, 1865–1874.
728. Geoffroy, M., Lambelet P., Richert P. (2000) Role of hydroxyl radicals and singlet oxygen in the formation of primary radicals in unsaturated lipids: a solid state electron paramagnetic resonance study, *J.Agric.Food Chem.*, 48, 974–978.
729. Vile, G. F., Tyrrell R. M. (1995) UVA radiation-induced oxidative damage to lipids and proteins in vitro and in human skin fibroblasts is dependent on iron and singlet oxygen, *Free Radic.Biol.Med.*, 18, 721–730.
730. Shvedova, A. A., Alekseeva O. M., Kuliev I. Y., Muranov K. O., Kozlov Y., Kagan V. E. (1982) Damage of photoreceptor membrane lipids and proteins induced by photosensitized generation of singlet oxygen, *Curr.Eye Res.*, 2, 683–689.
731. Falck, J. R., Kodala R., Manne R., Atcha K. R., Puli N., Dubasi N., Manthathi V. L., Capdevila J. H., Yi X. Y., Goldman D. H., Morisseau C., Hammock B. D., Campbell W. B. (2009) 14,15-Epoxyeicosa-5,8,11-trienoic acid (14,15-EET) surrogates containing epoxide bioisosteres: influence upon vascular relaxation and soluble epoxide hydrolase inhibition, *J.Med.Chem.*, 52, 5069–5075.
732. Gross, G. J., Gauthier K. M., Moore J., Falck J. R., Hammock B. D., Campbell W. B., Nithipatikom K. (2008) Effects of the selective EET antagonist, 14,15-EEZE, on cardioprotection produced by exogenous or endogenous EETs in the canine heart, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, 294, H2838–H2844.
733. Imig, J. D., Dimitropoulou C., Reddy D. S., White R. E., Falck J. R. (2008) Afferent arteriolar dilation to 11, 12-EET analogs involves PP2A activity and Ca²⁺-activated K⁺-Channels, *Microcirculation.*, 15, 137–150.
734. Morin, C., Sirois M., Echave V., Gomes M. M., Rousseau E. (2008) EET displays anti-inflammatory effects in TNF-alpha stimulated human bronchi: putative role of CPI-17, *Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.*, 38, 192–201.
735. Morin, C., Rousseau E. (2007) Effects of 5-oxo-EET and 14,15-EET on reactivity and Ca²⁺ sensitivity in guinea pig bronchi, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 82, 30–41.
736. Schroepfer, G. J., Jr. (2000) Oxysterols: modulators of cholesterol metabolism and other processes, *Physiol Rev.*, 80, 361–554.
737. Hovenkamp, E., Demonty I., Plat J., Lutjohann D., Mensink R. P., Trautwein E. A. (2008) Biological effects of oxidized phytosterols: a review of the current knowledge, *Prog.Lipid Res.*, 47, 37–49.
738. Olkkonen, V. M. (2008) New functions for oxysterols and their cellular receptors, *Lipids Insights*, 2, 1–9.
739. Pamplona, R. (2011) Advanced lipoxidation end-products, *Chem.Biol. Interact.*, 192, 14–20.
740. Hecker, M., Ullrich V. (1989) On the mechanism of prostacyclin and thromboxane A2 biosynthesis, *J.Biol.Chem.*, 264, 141–150.

741. Frankel, E. N. (1991) Recent advances in lipid oxidation, *J.Sci.Food Agricult.*, 54, 495–511.
742. Hooper, L., Kroon P. A., Rimm E. B., Cohn J. S., Harvey I., Le Cornu K. A., Ryder J. J., Hall W. L., Cassidy A. (2008) Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Am.J.Clin.Nutr.*, 88, 38–50.
743. Костюк, В. А., Потапович, А. И. (2004), Биорадикалы и биоантиоксиданты, Минск, БГУ.
744. Es-Safi, N. E., Ghidouche S., Ducrot P. H. (2007) Flavonoids: hemisynthesis, reactivity, characterization and free radical scavenging activity, *Molecules*, 12, 2228–2258.
745. Korkina, L. G., Afanas'ev I. B. (1997) Antioxidant and chelating properties of flavonoids, *Adv.Pharmacol.*, 38, 151–163.
746. Shahidi, F., Wanasundara P. K. (1992) Phenolic antioxidants, *Crit Rev.Food Sci.Nutr.*, 32, 67–103.
747. de Beer, D., Joubert E., Gelderblom W. C. A., Manley M. (2002) Phenolic compounds: a review of their role as in vivo antioxidants of wine, *S.Afr.J.Enol.Vitic.*, 23, 48–61.
748. Michalak, A. (2006) Phenolic compounds and their antioxidant activity in plants growing under heavy metal stress, *Polish J.Environ.Stud.*, 15, 523–530.
749. Sakihama, Y., Mano J., Sano S., Asada K., Yamasaki H. (2000) Reduction of phenoxyl radicals mediated by monodehydroascorbate reductase, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 279, 949–954.
750. Jovanovic, S. V., Steenken, S., Simic, M. G., Hara, Y. (1998), Antioxidant properties of flavonoids: reduction potential and electron transfer reactions of flavonoid radicals, in Rice-Evans, C. A. Packer, L. *Flavonoids in health and disease*, New York, 137–161.
751. Bors, W., Heller, W., Michel, C. (1998), *The Chemistry of Flavonoids*, in Rice-Evans, C. A. Packer, L. *Flavonoids in health and disease*, New York, 111–136.
752. Saija, A., Scalese M., Lanza M., Marzullo D., Bonina F., Castelli F. (1995) Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes, *Free Radic.Biol.Med.*, 19, 481–486.
753. Tejero, I., Gonzalez-Garcia N., Gonzalez-Lafont A., Lluch J. M. (2007) Tunneling in green tea: understanding the antioxidant activity of catechol-containing compounds. A variational transition-state theory study, *J.Am. Chem.Soc.*, 129, 5846–5854.
754. Bylund, J., Brown K. L., Movitz C., Dahlgren C., Karlsson A. (2010) Intracellular generation of superoxide by the phagocyte NADPH-oxidase: how, where, and what for? *Free Radic.Biol.Med.*, 49, 1834–1845.
755. Kalinowski, L., Malinski T. (2004) Endothelial NADH/NADPH-dependent enzymatic sources of superoxide production: relationship to endothelial dysfunction, *Acta Biochim.Pol.*, 51, 459–469.
756. Takeya, R., Sumimoto H. (2003) Molecular mechanism for activation of superoxide-producing NADPH-oxidases, *Mol.Cells*, 16, 271–277.
757. Brand, M. D. (2010) The sites and topology of mitochondrial superoxide production, *Exp.Gerontol.*, 45, 466–472.
758. Drose, S., Brandt U. (2012) Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain, *Adv.Exp.Med.Biol.*, 748, 145–169.

759. Miriyala, S., Holley A. K., St Clair D. K. (2011) Mitochondrial superoxide dismutase-signals of distinction, *Anticancer Agents Med.Chem.*, 11, 181–190.
760. Hawkins, B. J., Madesh M., Kirkpatrick C. J., Fisher A. B. (2007) Superoxide flux in endothelial cells via the chloride channel-3 mediates intracellular signaling, *Mol.Biol.Cell*, 18, 2002–2012.
761. Forman, H. J. (2010) Reactive oxygen species and alpha,beta-unsaturated aldehydes as second messengers in signal transduction, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1203, 35–44.
762. Lambeth, J. D. (2002) Nox/Duox family of nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) oxidases, *Curr.Opin.Hematol.*, 9, 11–17.
763. Bonner, M. Y., Arbiser J. L. (2012) Targeting NADPH oxidases for the treatment of cancer and inflammation, *Cell Mol.Life Sci.*, 69, 2435–2442.
764. Gao, H. M., Zhou H., Hong J. S. (2012) NADPH oxidases: novel therapeutic targets for neurodegenerative diseases, *Trends Pharmacol.Sci.*, 33, 295–303.
765. Coso, S., Harrison I., Harrison C. B., Vinh A., Sobey C. G., Drummond G. R., Williams E. D., Selemidis S. (2012) NADPH oxidases as regulators of tumor angiogenesis: current and emerging concepts, *Antioxid.Redox.Signal.*, 16, 1229–1247.
766. Maejima, Y., Kuroda J., Matsushima S., Ago T., Sadoshima J. (2011) Regulation of myocardial growth and death by NADPH oxidase, *J.Mol.Cell Cardiol.*, 50, 408–416.
767. Fischer, H. (2009) Mechanisms and function of DUOX in epithelia of the lung, *Antioxid.Redox.Signal.*, 11, 2453–2465.
768. Butterfield, D. A., Bader Lange M. L., Sultana R. (2010) Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease, *Biochim.Biophys.Acta*, 1801, 924–929.
769. Mattson, M. P. (2009) Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders, *Exp.Gerontol.*, 44, 625–633.
770. Forman, H. J., Fukuto J. M., Miller T., Zhang H., Rinna A., Levy S. (2008) The chemistry of cell signaling by reactive oxygen and nitrogen species and 4-hydroxynonenal, *Arch.Biochem.Biophys.*, 477, 183–195.
771. Jang, Y. J., Kang N. J., Lee K. W., Lee H. J. (2009) Protective effects of red wine flavonols on 4-hydroxynonenal-induced apoptosis in PC12 cells, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1171, 170–175.
772. Cho, E. S., Jang Y. J., Kang N. J., Hwang M. K., Kim Y. T., Lee K. W., Lee H. J. (2009) Cocoa procyanidins attenuate 4-hydroxynonenal-induced apoptosis of PC12 cells by directly inhibiting mitogen-activated protein kinase kinase 4 activity, *Free Radic.Biol.Med.*, 46, 1319–1327.
773. Steiner, C., Peters W. H., Gallagher E. P., Magee P., Rowland I., Pool-Zobel B. L. (2007) Genistein protects human mammary epithelial cells from benzo(a)pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide and 4-hydroxy-2-nonenal genotoxicity by modulating the glutathione/glutathione S-transferase system, *Carcinogenesis*, 28, 738–748.
774. Malesev, D. M., Kuntic V. (2007) Investigation of metal–flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal–flavonoid complexing reactions, *J.Serb.Chem.Soc.*, 72, 921–939.
775. Kostyuk, V. A., Potapovich A. I., Kostyuk T. V., Cherian M. G. (2007) Metal complexes of dietary flavonoids: evaluation of radical scavenger properties

- and protective activity against oxidative stress *in vivo*, *Cell Mol.Biol.*, 53, 62–69.
776. Mira, L., Fernandez M. T., Santos M., Rocha R., Florencio M. H., Jennings K. R. (2002) Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity, *Free Radic.Res.*, 36, 1199–1208.
 777. de Souza, R. F., De Giovani W. F. (2004) Antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions, *Redox.Rep.*, 9, 97–104.
 778. Moridani, M. Y., Pourahmad J., Bui H., Siraki A., O'Brien P. J. (2003) Dietary flavonoid iron complexes as cytoprotective superoxide radical scavengers, *Free Radic.Biol.Med.*, 34, 243–253.
 779. Kostyuk, V. A., Potapovich A. I., Vladykovskaya E. N., Korkina L. G., Afanas'ev I. B. (2001) Influence of metal ions on flavonoid protection against asbestos-induced cell injury, *Arch. Biochem. Biophys.*, 385, 129–137.
 780. Tang, H., Wang X., Yang S., Wang L. (2004) Synthesis, characterization, and biological activities of Pt(II) and Pd(II) complexes with 2',3',4',5',7-pentahydroxy flavone, *Rare Metals*, 23, 38–42.
 781. Kopacz, M., Woznicka E., Gruszecka J. (2005) Antibacterial activity of morin and its complexes with La(III), Gd(III) and Lu(III) ions, *Acta Pol.Pharm.*, 62, 65–67.
 782. Zhou, J., Wang L. F., Wang J. Y., Tang N. (2001) Synthesis, characterization, antioxidative and antitumor activities of solid quercetin rare earth(III) complexes, *J.Inorg.Biochem.*, 83, 41–48.
 783. Durgo, K., Halec I., Sola I., Franekic J. (2011) Cytotoxic and genotoxic effects of the quercetin/lanthanum complex on human cervical carcinoma cells *in vitro*, *Arh.Hig.Rada Toksikol.*, 62, 221–227.
 784. Dehghan, G., Dolatabadi J. E., Jouyban A., Zeynali K. A., Ahmadi S. M., Kashanian S. (2011) Spectroscopic studies on the interaction of quercetin-terbium(III) complex with calf thymus DNA, *DNA Cell Biol.*, 30, 195–201.
 785. Li, T. R., Yang Z. Y., Wang B. D., Qin D. D. (2008) Synthesis, characterization, antioxidant activity and DNA-binding studies of two rare earth(III) complexes with naringenin-2-hydroxy benzoyl hydrazone ligand, *Eur.J. Med.Chem.*, 43, 1688–1695.
 786. Li, Y., Yang Z. Y., Wang M. F. (2009) Synthesis, characterization, DNA binding properties and antioxidant activity of Ln(III) complexes with hesperetin-4-one-(benzoyl) hydrazone, *Eur.J.Med.Chem.*, 44, 4585–4595.
 787. Afanas'eva, I. B., Ostrakhovitch E. A., Mikhal'chik E. V., Ibragimova G. A., Korkina L. G. (2001) Enhancement of antioxidant and anti-inflammatory activities of bioflavonoid rutin by complexation with transition metals, *Biochem.Pharmacol.*, 61, 677–684.
 788. Grazul, M., Budzisz E. (2009) Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones, *Coord.Chem.*, 83, 363–369.
 789. Torreggani, A., Tamba M., Trincherro A., Bonora S. (2005) Copper(II)-Quercetin complexes in aqueous solutions: spectroscopic and kinetic properties, *J.Molec.Struct.*, 744–747, 759–766.
 790. Periera, R. M. S., Andrades N. E. D., Paulino N., Sawaya A. C. H. F., Eberlin M. N., Marcucci M. C., Favero G. M., Novac E. M., Bydlowski S. P. (2007) Synthesis and characterization of a metal complex containing naringin and Cu, and its antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory and tumor cell cytotoxicity, *Molecules*, 12, 1352–1366.

791. Ren, J., Meng S., Lekka C., Kaxiras E. (2008) Complexation of flavonoids with iron: structure and optical signatures, *J.Phys.Chem.B*, 112, 1845–1850.
792. Woodmansee, A. N., Imlay J. A. (2002) Quantitation of intracellular free iron by electron paramagnetic resonance spectroscopy, *Methods Enzymol.*, 349, 3–9.
793. Guo, M., Perez C., Wei Y., Rapoza E., Su G., Bou-Abdallah F., Chasteen N. D. (2007) Iron-binding properties of plant phenolics and cranberry's bio-effects, *Dalton Trans.*, 4951–4961.
794. Fossen, T., Andersen, O. M. (2006), Spectroscopic techniques applied to flavonoids, in Andersen, O. M. Markham, K. R. *Flavonoids. Chemistry, biochemistry and applications.*, New York, 2, 37–142.
795. Wang, R. Y. (2007), Rapid scan, stopped-flow kinetics, in Scott, R. A., Lukehart, C. M. (Eds.), *Application of physical methods to inorganic and bioorganic chemistry*, Chichester, 489–528.
796. Oteiza, P. I., Erlejman A. G., Verstraeten S. V., Keen C. L., Fraga C. G. (2005) Flavonoid-membrane interactions: a protective role of flavonoids at the membrane surface? *Clin.Dev.Immunol.*, 12, 19–25.
797. Scheidt, H. A., Pampel A., Nissler L., Gebhardt R., Huster D. (2004) Investigation of the membrane localization and distribution of flavonoids by high-resolution magic angle spinning NMR spectroscopy, *Biochim.Biophys. Acta*, 1663, 97–107.
798. Kajiya, K., Kumazawa S., Nakayama T. (2002) Effects of external factors on the interaction of tea catechins with lipid bilayers, *Biosci.Biotechnol. Biochem.*, 66, 2330–2335.
799. Kajiya, K., Kumazawa S., Nakayama T. (2001) Steric effects on interaction of tea catechins with lipid bilayers, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 65, 2638–2643.
800. Csordas, G., Varnai P., Golenar T., Sheu S. S., Hajnoczky G. (2012) Calcium transport across the inner mitochondrial membrane: molecular mechanisms and pharmacology, *Mol.Cell Endocrinol.*, 353, 109–113.
801. Santiago-Tirado, F. H., Bretscher A. (2011) Membrane-trafficking sorting hubs: cooperation between PI4P and small GTPases at the trans-Golgi network, *Trends Cell Biol.*, 21, 515–525.
802. Zhao, R., Diop-Bove N., Visentin M., Goldman I. D. (2011) Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia, *Annu.Rev.Nutr.*, 31, 177–201.
803. Ayre, B. G. (2011) Membrane-transport systems for sucrose in relation to whole-plant carbon partitioning, *Mol.Plant*, 4, 377–394.
804. Cartwright, E. J., Oceandy D., Austin C., Neyses L. (2011) Ca²⁺ signalling in cardiovascular disease: the role of the plasma membrane calcium pumps, *Sci.China Life Sci.*, 54, 691–698.
805. Gonnord, P., Blouin C. M., Lamaze C. (2012) Membrane trafficking and signaling: two sides of the same coin, *Semin.Cell Dev.Biol.*, 23, 154–164.
806. Vigh, L., Escriba P. V., Sonnleitner A., Sonnleitner M., Piotto S., Maresca B., Horvath I., Harwood J. L. (2005) The significance of lipid composition for membrane activity: new concepts and ways of assessing function, *Prog.Lipid Res.*, 44, 303–344.
807. Zhong, J. (2011) From simple to complex: investigating the effects of lipid composition and phase on the membrane interactions of biomolecules using in situ atomic force microscopy, *Integr.Biol.(Camb.)*, 3, 632–644.

808. Singer, S. J., Nicolson G. L. (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes, *Science*, 175, 720–731.
809. Fahy, E., Subramaniam S., Brown H. A., Glass C. K., Merrill A. H., Jr., Murphy R. C., Raetz C. R., Russell D. W., Seyama Y., Shaw W., Shimizu T., Spener F., van Meer G., VanNieuwenhze M. S., White S. H., Witztum J. L., Dennis E. A. (2005) A comprehensive classification system for lipids, *J.Lipid Res.*, 46, 839–861.
810. Christie, W. W. (1985) Rapid separation and quantification of lipid classes by high performance liquid chromatography and mass (light-scattering) detection, *J.Lipid Res.*, 26, 507–512.
811. Kiessling, V., Wan C., Tamm L. K. (2009) Domain coupling in asymmetric lipid bilayers, *Biochim.Biophys.Acta*, 1788, 64–71.
812. Sebastian, T. T., Baldrige R. D., Xu P., Graham T. R. (2012) Phospholipid flippases: building asymmetric membranes and transport vesicles, *Biochim. Biophys.Acta*, 1821, 1068–1077.
813. Sharom, F. J. (2011) Flipping and flopping-lipids on the move, *IUBMB.Life*, 63, 736–746.
814. Wuthier, R. E. (1966) Two-dimensional chromatography on silica gel-loaded paper for the microanalysis of polar lipids, *J.Lipid Res.*, 7, 544–550.
815. Gurr, M. I., Prottey C., Hawthorne J. N. (1965) The phospholipids of liver-cell fractions. II. Incorporation of [32P]orthophosphate in vivo in normal and regenerating rat liver, *Biochim.Biophys.Acta*, 106, 357–370.
816. Colbeau, A., Nachbaur J., Vignais P. M. (1971) Enzymic characterization and lipid composition of rat liver subcellular membranes, *Biochim.Biophys.Acta*, 249, 462–492.
817. Chaurio, R. A., Janko C., Munoz L. E., Frey B., Herrmann M., Gaipf U. S. (2009) Phospholipids: key players in apoptosis and immune regulation, *Molecules.*, 14, 4892–4914.
818. van Meer, G., Voelker D. R., Feigenson G. W. (2008) Membrane lipids: where they are and how they behave, *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.*, 9, 112–124.
819. Futerman, A. H., Riezman H. (2005) The ins and outs of sphingolipid synthesis, *Trends Cell Biol.*, 15, 312–318.
820. Matsuo, H., Chevallier J., Mayran N., Le B., I, Ferguson C., Faure J., Blanc N. S., Matile S., Dubochet J., Sadoul R., Parton R. G., Vilbois F., Gruenberg J. (2004) Role of LBPA and Alix in multivesicular liposome formation and endosome organization, *Science*, 303, 531–534.
821. Di Paolo, G., De Camilli P. (2006) Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics, *Nature*, 443, 651–657.
822. Strauss, J. F., III, Kishida T., Christenson L. K., Fujimoto T., Hiroi H. (2003) START domain proteins and the intracellular trafficking of cholesterol in steroidogenic cells, *Mol.Cell Endocrinol.*, 202, 59–65.
823. Hendrich, A. B. (2006) Flavonoid-membrane interactions: possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds, *Acta Pharm.Sinica.*, 27, 27–40.
824. van Dijk, C., Driessen A. J., Recourt K. (2000) The uncoupling efficiency and affinity of flavonoids for vesicles, *Biochem.Pharmacol.*, 60, 1593–1600.
825. Hashimoto, T., Kumazawa S., Nanjo F., Hara Y., Nakayama T. (1999) Interaction of tea catechins with lipid bilayers investigated with liposome systems, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 63, 2252–2255.

826. Arora, A., Byrem T. M., Nair M. G., Strasburg G. M. (2000) Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids, *Arch.Biochem.Biophys.*, 373, 102–109.
827. Scheidt, H. A., Pampel A., Nissler L., Gebhardt R., Huster D. (2004) Investigation of the membrane localization and distribution of flavonoids by high-resolution magic angle spinning NMR-spectroscopy, *Biochim.Biophys. Acta*, 1663, 97–107.
828. Tarahovsky, Y. S., Muzafarov E. N., Kim Y. A. (2008) Rafts making and rafts braking: how plant flavonoids may control membrane heterogeneity, *Mol.Cell Biochem.*, 314, 65–71.
829. Tsuchiya, H., Nagayama M., Tanaka T., Furusawa M., Kashimata M., Takeuchi H. (2002) Membrane-rigidifying effects of anti-cancer dietary factors, *Biofactors*, 16, 45–56.
830. Pawlikowska-Pawlega, B., Misiak L. E., Zarzyka B., Paduch R., Gawron A., Gruszecki W. I. (2012) FTIR, (1)H NMR and EPR spectroscopy studies on the interaction of flavone apigenin with dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes, *Biochim.Biophys.Acta*, 1828, 518–527.
831. Movileanu, L., Neagoe I., Flonta M. L. (2000) Interaction of the antioxidant flavonoid quercetin with planar lipid bilayers, *Int.J.Pharm.*, 205, 135–146.
832. Kamihira, M., Nakazawa H., Kira A., Mizutani Y., Nakamura M., Nakayama T. (2008) Interaction of tea catechins with lipid bilayers investigated by a quartz-crystal microbalance analysis, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 72, 1372–1375.
833. Uekusa, Y., Takeshita Y., Ishii T., Nakayama T. (2008) Partition coefficients of polyphenols for phosphatidylcholine investigated by HPLC with an immobilized artificial membrane column, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 72, 3289–3292.
834. Sirk, T. W., Brown E. F., Friedman M., Sum A. K. (2009) Molecular binding of catechins to biomembranes: relationship to biological activity, *J.Agric.Food Chem.*, 57, 6720–6728.
835. Sun, Y., Hung W. C., Chen F. Y., Lee C. C., Huang H. W. (2009) Interaction of tea catechin (–)-epigallocatechin gallate with lipid bilayers, *Biophys.J.*, 96, 1026–1035.
836. Ollila, F., Halling K., Vuorela P., Vuorela H., Slotte J. P. (2002) Characterization of flavonoid–biomembrane interactions, *Arch.Biochem.Biophys.*, 399, 103–108.
837. Friedman, M., Mackey B. E., Kim H. J., Lee I. S., Lee K. R., Lee S. U., Kozukue E., Kozukue N. (2007) Structure-activity relationships of tea compounds against human cancer cells, *J.Agric.Food Chem.*, 55, 243–253.
838. Friedman, M., Henika P. R., Levin C. E., Mandrell R. E., Kozukue N. (2006) Antimicrobial activities of tea catechins and theaflavins and tea extracts against *Bacillus cereus*, *J.Food Prot.*, 69, 354–361.
839. Sirk, T. W., Brown E. F., Sum A. K., Friedman M. (2008) Molecular dynamics study on the biophysical interactions of seven green tea catechins with lipid bilayers of cell membranes, *J.Agric.Food Chem.*, 56, 7750–7758.
840. Uekusa, Y., Kamihira-Ishijima M., Sugimoto O., Ishii T., Kumazawa S., Nakamura K., Tanji K., Naito A., Nakayama T. (2011) Interaction of epicatechin gallate with phospholipid membranes as revealed by solid-state NMR spectroscopy, *Biochim.Biophys.Acta*, 1808, 1654–1660.

841. Raghunathan, M., Zubovski Y., Venable R. M., Pastor R. W., Nagle J. F., Tristram-Nagle S. (2012) Structure and elasticity of lipid membranes with genistein and daidzein bioflavonoids using X-ray scattering and MD-simulations, *J.Phys.Chem.B*, 116, 3918–3927.
842. Uekusa, Y., Kamihira M., Nakayama T. (2007) Dynamic behavior of tea catechins interacting with lipid membranes as determined by NMR spectroscopy, *J.Agric.Food Chem.*, 55, 9986–9992.
843. Petersen, F. N., Jensen M. O., Nielsen C. H. (2005) Interfacial tryptophan residues: a role for the cation-pi effect? *Biophys.J.*, 89, 3985–3996.
844. Weber, M. E., Elliott E. K., Gokel G. W. (2006) Activity of synthetic ion channels is influenced by cation-pi interactions with phospholipid headgroups, *Org.Biomol.Chem.*, 4, 83–89.
845. Lundbaek, J. A., Koeppe R. E., Andersen O. S. (2010) Amphiphile regulation of ion channel function by changes in the bilayer spring constant, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 107, 15427–15430.
846. Margina, D., Ilie M., Manda G., Neagoe I., Mocanu M., Ionescu D., Gradinaru D., Ganea C. (2012) Quercetin and epigallocatechin gallate effects on the cell membranes biophysical properties correlate with their antioxidant potential, *Gen.Physiol Biophys.*, 31, 47–55.
847. Saija, A., Bonina F., Trombetta D., Tomaino A., Montenegro L., Smeriglio P., Castelli F. (1995) Flavonoid-biomembrane interactions: a calorimetric study on dipalmitoyl-phosphatidylcholine vesicles, *Int.J.Pharm.*, 124, 1–8.
848. Tammela, P., Laitinen L., Galkin A., Wennberg T., Heczko R., Vuorela H., Slotte J. P., Vuorela P. (2004) Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco-2 cells and in phospholipid vesicles, *Arch.Biochem.Biophys.*, 425, 193–199.
849. Matuoka, S., Kato S., Hatta I. (1994) Temperature change of the ripple structure in fully hydrated dimyristoylphosphatidylcholine/cholesterol multibilayers, *Biophys.J.*, 67, 728–736.
850. Wang, X., Semmler K., Richter W., Quinn P. J. (2000) Ripple phases induced by alpha-tocopherol in saturated diacylphosphatidylcholines, *Arch.Biochem. Biophys.*, 377, 304–314.
851. Kim, Y. A., Tarahovsky Y. S., Yagolnik E. A., Kuznetsova S. M., Muzafarov E. N. (2013) Lipophilicity of flavonoid complexes with iron(II) and their interaction with liposomes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 431, 680–685.
852. Roldan-Vargas, S., Martin-Molina A., Quesada-Perez M., Barnadas-Rodriguez R., Estelrich J., Callejas-Fernandez J. (2007) Aggregation of liposomes induced by calcium: a structural and kinetic study, *Phys.Rev.E.Stat.Nonlin.Soft.Matter Phys.*, 75, 021912.
853. Mosharraf, M., Taylor K. M., Craig D. Q. (1995) Effect of calcium ions on the surface charge and aggregation of phosphatidylcholine liposomes, *J.Drug Target*, 2, 541–545.
854. Tarahovsky, Y. S., Yagolnik E. A., Muzafarov E. N., Abdrasilov B. S., Kim Y. A. (2012) Calcium-dependent aggregation and fusion of phosphatidylcholine liposomes induced by complexes of flavonoids with divalent iron, *Biochim.Biophys.Acta*, 1818, 695–702.
855. Tarahovsky, Y. S. (2009) Cell transfection by DNA-lipid complexes–lipoplexes, *Biochemistry (Mosc.)*, 74, 1293–1304.
856. Tarahovsky, Y. S. (2010) "Smart" liposomal nanocontainers in biology and medicine, *Biochemistry (Mosc.)*, 75, 811–824.

857. Lentz, B. R., Carpenter T. J., Alford D. R. (1987) Spontaneous fusion of phosphatidylcholine small unilamellar vesicles in the fluid phase, *Biochemistry*, 26, 5389–5397.
858. Huh, N. W., Porter N. A., McIntosh T. J., Simon S. A. (1996) The interaction of polyphenols with bilayers: conditions for increasing bilayer adhesion, *Biophys.J.*, 71, 3261–3277.
859. Simon, S. A., Disalvo E. A., Gawrisch K., Borovyagin V., Toone E., Schiffman S. S., Needham D., McIntosh T. J. (1994) Increased adhesion between neutral lipid bilayers: interbilayer bridges formed by tannic acid, *Biophys.J.*, 66, 1943–1958.
860. Honerkamp-Smith, A. R., Veatch S. L., Keller S. L. (2009) An introduction to critical points for biophysicists; observations of compositional heterogeneity in lipid membranes, *Biochim.Biophys.Acta*, 1788, 53–63.
861. Simons, K., van Meer G. (1988) Lipid sorting in epithelial cells, *Biochemistry*, 27, 6197–6202.
862. Lichtenberg, D., Goni F. M., Heerklotz H. (2005) Detergent-resistant membranes should not be identified with membrane rafts, *Trends Biochem.Sci.*, 30, 430–436.
863. Morris, R. J., Jen A., Warley A. (2011) Isolation of nano-meso scale detergent resistant membrane that has properties expected of lipid 'rafts', *J.Neurochem.*, 116, 671–677.
864. Shaikh, S. R., Edidin M. A. (2006) Membranes are not just rafts, *Chem.Phys.Lipids*, 144, 1–3.
865. Simons, K., Sampaio J. L. (2011) Membrane organization and lipid rafts, *Cold Spring Harb.Perspect.Biol.*, 3, a004697.
866. Riethmuller, J., Riehle A., Grassme H., Gulbins E. (2006) Membrane rafts in host-pathogen interactions, *Biochim.Biophys.Acta*, 1758, 2139–2147.
867. Landry, A., Xavier R. (2006) Isolation and analysis of lipid rafts in cell-cell interactions, *Methods Mol.Biol.*, 341, 251–282.
868. Kullenberg, D., Taylor L. A., Schneider M., Massing U. (2012) Health effects of dietary phospholipids, *Lipids Health Dis.*, 11, 3.
869. Fessler, M. B., Parks J. S. (2011) Intracellular lipid flux and membrane microdomains as organizing principles in inflammatory cell signaling, *J.Immunol.*, 187, 1529–1535.
870. McMurray, D. N., Bonilla D. L., Chapkin R. S. (2011) n-3 Fatty acids uniquely affect anti-microbial resistance and immune cell plasma membrane organization, *Chem.Phys.Lipids*, 164, 626–635.
871. Triantafilou, M., Lepper P. M., Olden R., Dias I. S., Triantafilou K. (2011) Location, location, location: is membrane partitioning everything when it comes to innate immune activation? *Mediators.Inflamm.*, 2011, 186093.
872. Dolganiuc, A. (2011) Role of lipid rafts in liver health and disease, *World J.Gastroenterol.*, 17, 2520–2535.
873. Haas, M. J., Mooradian A. D. (2011) Inflammation, high-density lipoprotein and cardiovascular dysfunction, *Curr.Opin.Infect.Dis.*, 24, 265–272.
874. Fitzgerald, M. L., Mujawar Z., Tamehiro N. (2010) ABC transporters, atherosclerosis and inflammation, *Atherosclerosis*, 211, 361–370.
875. Schengrund, C. L. (2010) Lipid rafts: keys to neurodegeneration, *Brain Res.Bull.*, 82, 7–17.
876. Rossman, J. S., Lamb R. A. (2011) Influenza virus assembly and budding, *Virology*, 411, 229–236.

877. Verma, S. P. (2009) HIV: a raft-targeting approach for prevention and therapy using plant-derived compounds (review), *Curr.Drug Targets.*, 10, 51–59.
878. Hartlova, A., Cerveny L., Hubalek M., Krocova Z., Stulik J. (2010) Membrane rafts: a potential gateway for bacterial entry into host cells, *Microbiol.Immunol.*, 54, 237–245.
879. Murphy, S. C., Hiller N. L., Harrison T., Lomasney J. W., Mohandas N., Haldar K. (2006) Lipid rafts and malaria parasite infection of erythrocytes, *Mol.Membr.Biol.*, 23, 81–88.
880. Silvius, J. R. (2005) Partitioning of membrane molecules between raft and non-raft domains: insights from model-membrane studies, *Biochim.Biophys.Acta*, 1746, 193–202.
881. Simons, K., Vaz W. L. (2004) Model systems, lipid rafts, and cell membranes, *Annu.Rev.Biophys.Biomol.Struct.*, 33, 269–295.
882. Elson, E. L., Fried E., Dolbow J. E., Genin G. M. (2010) Phase separation in biological membranes: integration of theory and experiment, *Annu.Rev.Biophys.*, 39, 207–226.
883. Suzuki, K. G., Kasai R. S., Hirosawa K. M., Nemoto Y. L., Ishibashi M., Miwa Y., Fujiwara T. K., Kusumi A. (2012) Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function, *Nat.Chem.Biol.*, 8, 774–783.
884. Levental, I., Lingwood D., Grzybek M., Coskun U., Simons K. (2010) Palmitoylation regulates raft affinity for the majority of integral raft proteins, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 107, 22050–22054.
885. Betz, J., Bielaszewska M., Thies A., Humpf H. U., Dreisewerd K., Karch H., Kim K. S., Friedrich A. W., Muthing J. (2011) Shiga toxin glycosphingolipid receptors in microvascular and macrovascular endothelial cells: differential association with membrane lipid raft microdomains, *J.Lipid Res.*, 52, 618–634.
886. Robinson, P., Etheridge S., Song L., Armenise P., Jones O. T., Fitzgerald E. M. (2010) Formation of N-type (Cav2.2) voltage-gated calcium channel membrane microdomains: Lipid raft association and clustering, *Cell Calcium*, 48, 183–194.
887. Buglino, J. A., Resh M. D. (2012) Palmitoylation of Hedgehog proteins, *Vitam.Horm.*, 88, 229–252.
888. Zhao, Y., Tong C., Jiang J. (2007) Transducing the Hedgehog signal across the plasma membrane, *Fly.(Austin.)*, 1, 333–336.
889. Choy, S. W., Cheng S. H. (2012) Hedgehog signaling, *Vitam.Horm.*, 88, 1–23.
890. Bambakidis, N. C., Onwuzulike K. (2012) Sonic Hedgehog signaling and potential therapeutic indications, *Vitam.Horm.*, 88, 379–394.
891. Yang, L., Su X., Xie J. (2012) Activation of Hedgehog pathway in gastrointestinal cancers, *Vitam.Horm.*, 88, 461–472.
892. Kelleher, F. C., McDermott R. (2012) Aberrations and therapeutics involving the developmental pathway Hedgehog in pancreatic cancer, *Vitam.Horm.*, 88, 355–378.
893. Carpenter, R. L., Lo H. W. (2012) Hedgehog pathway and GLII isoforms in human cancer, *Discov.Med.*, 13, 105–113.
894. Xu, C., Li J., Lu Y., Jiang Z. (2012) Estrogen receptor alpha and hedgehog signal pathway developmental biology of gastric adenocarcinoma, *Hepato-gastroenterology*, 59, 1319–1322.

895. Li, Y., Maitah M. Y., Ahmad A., Kong D., Bao B., Sarkar F. H. (2012) Targeting the Hedgehog signaling pathway for cancer therapy, *Expert.Opin.Ther.Targets.*, 16, 49–66.
896. Redmond, E. M., Guha S., Walls D., Cahill P. A. (2011) Investigational Notch and Hedgehog inhibitors-therapies for cardiovascular disease, *Expert.Opin.Investig.Drugs*, 20, 1649–1664.
897. Castro, B. M., de Almeida R. F., Goormaghtigh E., Fedorov A., Prieto M. (2011) Organization and dynamics of Fas transmembrane domain in raft membranes and modulation by ceramide, *Biophys.J.*, 101, 1632–1641.
898. Hill, M. M., Bastiani M., Luetterforst R., Kirkham M., Kirkham A., Nixon S. J., Walser P., Abankwa D., Oorschot V. M., Martin S., Hancock J. F., Parton R. G. (2008) PTRF-Cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function, *Cell*, 132, 113–124.
899. Majkova, Z., Toborek M., Hennig B. (2010) The role of caveolae in endothelial cell dysfunction with a focus on nutrition and environmental toxicants, *J.Cell Mol.Med.*, 14, 2359–2370.
900. Li, S., Deng Z., Wei L., Liang L., Ai W., Shou X., Chen X. (2011) Reduction of large-conductance Ca(2)(+)-activated K(+) channel with compensatory increase of nitric oxide in insulin resistant rats, *Diabetes Metab.Res.Rev.*, 27, 461–469.
901. Dijkstra, G., van Goor H., Jansen P. L., Moshage H. (2004) Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract, *Curr.Opin.Investig.Drugs*, 5, 529–536.
902. Burnett, A. L. (1995) Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: a review, *Urology*, 45, 1071–1083.
903. Bourque, S. L., Davidge S. T., Adams M. A. (2011) The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives, *Am.J. Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.*, 300, R1288–R1295.
904. Kobayashi, Y. (2010) The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation, *J.Leukoc.Biol.*, 88, 1157–1162.
905. Ju, H., Zou R., Venema V. J., Venema R. C. (1997) Direct interaction of endothelial nitric-oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity, *J.Biol.Chem.*, 272, 18522–18525.
906. Bernatchez, P., Sharma A., Bauer P. M., Marin E., Sessa W. C. (2011) A noninhibitory mutant of the caveolin-1 scaffolding domain enhances eNOS-derived NO synthesis and vasodilation in mice, *J.Clin.Invest.*, 121, 3747–3755.
907. Adebola, T. J., Usha R. (2011) Inhibitors caveolin-1 and protein kinase G show differential subcellular colocalization with Nitric oxide synthase, *Afr.Health Sci.*, 11, 526–534.
908. Garcia, I. M., Mazzei L., Benardon M. E., Oliveros L., Cuello-Carrion F. D., Gil L. A., Manucha W., Valles P. G. (2012) Caveolin-1-eNOS/Hsp70 interactions mediate rosuvastatin antifibrotic effects in neonatal obstructive nephropathy, *Nitric.Oxide.*, 27, 95–105.
909. Arora, R., Hare D. L., Zulli A. (2012) Simvastatin reduces endothelial NOS: caveolin-1 ratio but not the phosphorylation status of eNOS *in vivo*, *J.Atheroscler.Thromb.*, 19, 705–711.
910. Zhao, Y. Y., Malik A. B. (2009) A novel insight into the mechanism of pulmonary hypertension involving caveolin-1 deficiency and endothelial nitric oxide synthase activation, *Trends Cardiovasc.Med.*, 19, 238–242.

911. Sud, N., Wiseman D. A., Black S. M. (2010) Caveolin 1 is required for the activation of endothelial nitric oxide synthase in response to 17beta-estradiol, *Mol.Endocrinol.*, 24, 1637–1649.
912. Wunderlich, C., Schober K., Schmeisser A., Heerwagen C., Tausche A. K., Steinbronn N., Brandt A., Kasper M., Schwencke C., Braun-Dullaeus R. C., Strasser R. H. (2008) The adverse cardiopulmonary phenotype of caveolin-1 deficient mice is mediated by a dysfunctional endothelium, *J.Mol.Cell Cardiol.*, 44, 938–947.
913. Samhan-Arias, A. K., Marques-da-Silva D., Yanamala N., Gutierrez-Merino C. (2012) Stimulation and clustering of cytochrome b5 reductase in caveolin-rich lipid microdomains is an early event in oxidative stress-mediated apoptosis of cerebellar granule neurons, *J.Proteomics.*, 75, 2934–2949.
914. Suchaoin, W., Chanvorachote P. (2012) Caveolin-1 attenuates hydrogen peroxide-induced oxidative damage to lung carcinoma cells, *Anticancer Res.*, 32, 483–490.
915. Patel, H. H., Murray F., Insel P. A. (2008) Caveolae as organizers of pharmacologically relevant signal transduction molecules, *Annu.Rev. Pharmacol.Toxicol.*, 48, 359–391.
916. Ashburn, J. H., Baveja R., Kresge N., Korneszczuk K., Keller S., Karaa A., Yokoyama Y., Zhang J. X., Huynh T., Clemens M. G. (2004) Remote trauma sensitizes hepatic microcirculation to endothelin via caveolin inhibition of eNOS activity, *Shock*, 22, 120–130.
917. Chahdi, A., Sorokin A. (2010) The role of beta(1)Pix/caveolin-1 interaction in endothelin signaling through Galpha subunits, *Biochem.Biophys. Res.Commun.*, 391, 1330–1335.
918. Chen, J., Chen J. K., Harris R. C. (2012) Angiotensin II induces epithelial-to-mesenchymal transition in renal epithelial cells through reactive oxygen species/Src/caveolin-mediated activation of an epidermal growth factor receptor-extracellular signal-regulated kinase signaling pathway, *Mol.Cell Biol.*, 32, 981–991.
919. Ren, Z., Liang W., Chen C., Yang H., Singhal P. C., Ding G. (2012) Angiotensin II induces nephrin dephosphorylation and podocyte injury: role of caveolin-1, *Cell Signal.*, 24, 443–450.
920. Garrean, S., Gao X. P., Brovkovich V., Shimizu J., Zhao Y. Y., Vogel S. M., Malik A. B. (2006) Caveolin-1 regulates NF-kappaB activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide, *J.Immunol.*, 177, 4853–4860.
921. Simmons, G. E., Jr., Taylor H. E., Hildreth J. E. (2012) Caveolin-1 suppresses human immunodeficiency virus-1 replication by inhibiting acetylation of NF-kappaB, *Virology*, 432, 110–119.
922. Wang, X. M., Nadeau P. E., Lin S., Abbott J. R., Mergia A. (2011) Caveolin 1 inhibits HIV replication by transcriptional repression mediated through NF-kappaB, *J.Virol.*, 85, 5483–5493.
923. Yuan, K., Huang C., Fox J., Gaid M., Weaver A., Li G., Singh B. B., Gao H., Wu M. (2011) Elevated inflammatory response in caveolin-1-deficient mice with *Pseudomonas aeruginosa* infection is mediated by STAT3 protein and nuclear factor kappaB (NF-kappaB), *J.Biol.Chem.*, 286, 21814–21825.

924. Graziani, A., Bricko V., Carmignani M., Graier W. F., Groschner K. (2004) Cholesterol- and caveolin-rich membrane domains are essential for phospholipase A2-dependent EDHF formation, *Cardiovasc.Res.*, 64, 234–242.
925. Perrone, G., Zagami M., Altomare V., Battista C., Morini S., Rabitti C. (2007) COX-2 localization within plasma membrane caveolae-like structures in human lobular intraepithelial neoplasia of the breast, *Virchows Arch.*, 451, 1039–1045.
926. Chen, S. F., Liou J. Y., Huang T. Y., Lin Y. S., Yeh A. L., Tam K., Tsai T. H., Wu K. K., Shyue S. K. (2010) Caveolin-1 facilitates cyclooxygenase-2 protein degradation, *J.Cell Biochem.*, 109, 356–362.
927. Zheng, X., Bollinger B. W. (2003) Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation, *J.Invest Dermatol.*, 121, 1487–1495.
928. Pani, B., Singh B. B. (2009) Lipid rafts/caveolae as microdomains of calcium signaling, *Cell Calcium*, 45, 625–633.
929. Daniel, E. E., Eteraf T., Sommer B., Cho W. J., Elyazbi A. (2009) The role of caveolae and caveolin 1 in calcium handling in pacing and contraction of mouse intestine, *J.Cell Mol.Med.*, 13, 352–364.
930. Vassilopoulos, S., Oddoux S., Groh S., Cacheux M., Faure J., Brocard J., Campbell K. P., Marty I. (2010) Caveolin 3 is associated with the calcium release complex and is modified via in vivo triadin modification, *Biochemistry*, 49, 6130–6135.
931. Sathish, V., Abcejo A. J., Thompson M. A., Sieck G. C., Prakash Y. S., Pabelick C. M. (2012) Caveolin-1 regulation of store-operated Ca(2+) influx in human airway smooth muscle, *Eur.Respir.J.*, 40, 470–478.
932. Sathish, V., Abcejo A. J., VanOosten S. K., Thompson M. A., Prakash Y. S., Pabelick C. M. (2011) Caveolin-1 in cytokine-induced enhancement of intracellular Ca(2+) in human airway smooth muscle, *Am.J.Physiol Lung Cell Mol.Physiol.* 301, L607–L614.
933. Guo, Y., Golebiewska U., Scarlata S. (2011) Modulation of Ca(2)+ activity in cardiomyocytes through caveolae-Galpaq interactions, *Biophys.J.*, 100, 1599–1607.
934. Lee, D. Y., Shrestha S., Seo W. D., Lee M. H., Jeong T. S., Cho J. H., Song Y. C., Kang H. W., Rho Y. D., Baek N. I. (2012) Structural and quantitative analysis of antioxidant and low-density lipoprotein-antioxidant flavonoids from the grains of sugary rice, *J.Med.Food*, 15, 399–405.
935. Zheng, Y., Lim E. J., Wang L., Smart E. J., Toborek M., Hennig B. (2009) Role of caveolin-1 in EGCG-mediated protection against linoleic-acid-induced endothelial cell activation, *J.Nutr.Biochem.*, 20, 202–209.
936. Sharma, S., Singh M., Sharma P. L. (2012) Ameliorative effect of daidzein: a caveolin-1 inhibitor in vascular endothelium dysfunction induced by ovariectomy, *Indian J.Exp.Biol.*, 50, 28–34.
937. Tsukamoto, S., Hirotsu K., Kumazoe M., Goto Y., Sugihara K., Suda T., Tsurudome Y., Suzuki T., Yamashita S., Kim Y., Huang Y., Yamada K., Tachibana H. (2012) Green tea polyphenol EGCG induces lipid-raft clustering and apoptotic cell death by activating protein kinase Cdelta and acid sphingomyelinase through a 67 kDa laminin receptor in multiple myeloma cells, *Biochem.J.*, 443, 525–534.
938. Pajak, B., Kania E., Gajkowska B., Orzechowski A. (2011) Lipid rafts mediate epigallocatechin-3-gallate- and green tea extract-dependent viability

- of human colon adenocarcinoma COLO 205 cells; clusterin affects lipid rafts-associated signaling pathways, *J.Physiol Pharmacol.*, 62, 449–459.
939. Zheng, Y., Morris A., Sunkara M., Layne J., Toborek M., Hennig B. (2012) Epigallocatechin-gallate stimulates NF-E2-related factor and heme oxygenase-1 via caveolin-1 displacement, *J.Nutr.Biochem.*, 23, 163–168.
940. Duhon, D., Bigelow R. L., Coleman D. T., Steffan J. J., Yu C., Langston W., Kevil C. G., Cardelli J. A. (2010) The polyphenol epigallocatechin-3-gallate affects lipid rafts to block activation of the c-Met receptor in prostate cancer cells, *Mol.Carcinog.*, 49, 739–749.
941. Coleman, D. T., Bigelow R., Cardelli J. A. (2009) Inhibition of fatty acid synthase by luteolin post-transcriptionally down-regulates c-Met expression independent of proteosomal/lysosomal degradation, *Mol.Cancer Ther.*, 8, 214–224.
942. Annaba, F., Kumar P., Dudeja A. K., Saksena S., Gill R. K., Alrefai W. A. (2010) Green tea catechin EGCG inhibits ileal apical sodium bile acid transporter ASBT, *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol*, 298, G467–G473.
943. Zhang, S., Liu Y., Zhao Z., Xue Y. (2010) Effects of green tea polyphenols on caveolin-1 of microvessel fragments in rats with cerebral ischemia, *Neurol.Res.*, 32, 963–970.
944. Li, Y., Ying C., Zuo X., Yi H., Yi W., Meng Y., Ikeda K., Ye X., Yamori Y., Sun X. (2009) Green tea polyphenols down-regulate caveolin-1 expression via ERK1/2 and p38MAPK in endothelial cells, *J.Nutr.Biochem.*, 20, 1021–1027.
945. Kao, T. K., Ou Y. C., Raung S. L., Lai C. Y., Liao S. L., Chen C. J. (2010) Inhibition of nitric oxide production by quercetin in endotoxin/cytokine-stimulated microglia, *Life Sci.*, 86, 315–321.
946. Choi, Y. J., Arzuaga X., Kluemper C. T., Caraballo A., Toborek M., Hennig B. (2010) Quercetin blocks caveolae-dependent pro-inflammatory responses induced by co-planar PCBs, *Environ.Int.*, 36, 931–934.
947. Psahoulia, F. H., Drosopoulos K. G., Doubravska L., Andera L., Pintzas A. (2007) Quercetin enhances TRAIL-mediated apoptosis in colon cancer cells by inducing the accumulation of death receptors in lipid rafts, *Mol.Cancer Ther.*, 6, 2591–2599.
948. Vera, R., Jimenez R., Lodi F., Sanchez M., Galisteo M., Zarzuelo A., Perez-Vizcaino F., Duarte J. (2007) Genistein restores caveolin-1 and AT-1 receptor expression and vascular function in large vessels of ovariectomized hypertensive rats, *Menopause.*, 14, 933–940.
949. Nelson, J. (2008), *Structure and function in cell signalling*, John Wiley and Sons, Ltd.
950. Zhang, H., Zhang C. (2012) Vasoprotection by dietary supplements and exercise: role of TNF-alpha signaling, *Exp.Diabetes Res.*, 2012, 972679.
951. Lin, C. Y., Ni C. C., Yin M. C., Lii C. K. (2012) Flavonoids protect pancreatic beta-cells from cytokines mediated apoptosis through the activation of PI3-kinase pathway, *Cytokine*, 59, 65–71.
952. Weng, Z., Zhang B., Asadi S., Sismanopoulos N., Butcher A., Fu X., Katsarou-Katsari A., Antoniou C., Theoharides T. C. (2012) Quercetin is more effective than cromolyn in blocking human mast cell cytokine release and inhibits contact dermatitis and photosensitivity in humans, *PLoS One*. Vol.7(3): e33805.
953. Chan, S. T., Chuang C. H., Yeh C. L., Liao J. W., Liu K. L., Tseng M. J., Yeh S. L. (2012) Quercetin supplementation suppresses the secretion of pro-

- inflammatory cytokines in the lungs of Mongolian gerbils and in A549 cells exposed to benzo[a]pyrene alone or in combination with beta-carotene: *in vivo* and *ex vivo* studies, *J.Nutr.Biochem.*, 23, 179–185.
954. Vicentini, F. T., He T., Shao Y., Fonseca M. J., Verri W. A., Jr., Fisher G. J., Xu Y. (2011) Quercetin inhibits UV irradiation-induced inflammatory cytokine production in primary human keratinocytes by suppressing NF-kappa-B pathway, *J.Dermatol.Sci.*, 61, 162–168.
955. Zhang, Z., Ding Y., Dai X., Wang J., Li Y. (2011) Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway, *Eur.J.Pharmacol.*, 670, 311–316.
956. Tang, W. J., Hu C. P., Chen M. F., Deng P. Y., Li Y. J. (2006) Epigallocatechin gallate preserves endothelial function by reducing the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level, *Can.J.Physiol Pharmacol.*, 84, 163–171.
957. Lee, A. S., Jung Y. J., Kim D. H., Lee T. H., Kang K. P., Lee S., Lee N. H., Sung M. J., Kwon D. Y., Park S. K., Kim W. (2009) Epigallocatechin-3-O-gallate decreases tumor necrosis factor-alpha-induced fractalkine expression in endothelial cells by suppressing NF-kappa-B, *Cell Physiol Biochem.*, 24, 503–510.
958. Zheng, Y., Toborek M., Hennig B. (2010) Epigallocatechin gallate-mediated protection against tumor necrosis factor-alpha-induced monocyte chemo-attractant protein-1 expression is heme oxygenase-1 dependent, *Metabolism*, 59, 1528–1535.
959. Mochizuki, M., Kajiya K., Terao J., Kaji K., Kumazawa S., Nakayama T., Shimoi K. (2004) Effect of quercetin conjugates on vascular permeability and expression of adhesion molecules, *Biofactors*, 22, 201–204.
960. Takano-Ishikawa, Y., Goto M., Yamaki K. (2003) Inhibitory effects of several flavonoids on E-selectin expression on human umbilical vein endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha, *Phytother.Res.*, 17, 1224–1227.
961. Cumaoglu, A., Ari N., Kartal M., Karasu C. (2011) Polyphenolic extracts from *Olea europea* L. protect against cytokine-induced beta-cell damage through maintenance of redox homeostasis, *Rejuvenation.Res.*, 14, 325–334.
962. Wang, J., Pae M., Meydani S. N., Wu D. (2012) Epigallocatechin-3-gallate inhibits expression of receptors for T cell regulatory cytokines and their downstream signaling in mouse CD4+ T-cells, *J.Nutr.*, 142, 566–571.
963. Roy, S., Sannigrahi S., Vaddepalli R. P., Ghosh B., Pusp P. (2012) A novel combination of methotrexate and epigallocatechin attenuates the over-expression of pro-inflammatory cartilage cytokines and modulates antioxidant status in adjuvant arthritic rats, *Inflammation*, 35, 1435–1447.
964. El Mowafy, A. M., Salem H. A., Al Gayyar M. M., El Mesery M. E., El Azab M. F. (2011) Evaluation of renal protective effects of the green-tea (EGCG) and red grape resveratrol: role of oxidative stress and inflammatory cytokines, *Nat.Prod.Res.*, 25, 850–856.
965. Messaoudene, D., Belguendouz H., Ahmedi M. L., Benabdekader T., Otmani F., Terahi M., Youinou P., Touil-Boukoffa C. (2011) *Ex vivo* effects of flavonoids extracted from *Artemisia herba alba* on cytokines and nitric oxide production in Algerian patients with Adamantiades-Behcet's disease, *J.Inflamm.(Lond)*, 8, 35.
966. Shimizu, M., Adachi S., Masuda M., Kozawa O., Moriwaki H. (2011) Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55, 832–843.

967. Wahl, O., Oswald M., Tretzel L., Herres E., Arend J., Efferth T. (2011) Inhibition of tumor angiogenesis by antibodies, synthetic small molecules and natural products, *Curr.Med.Chem.*, 18, 3136–3155.
968. Adachi, S., Nagao T., Ingolfsson H. I., Maxfield F. R., Andersen O. S., Kopelovich L., Weinstein I. B. (2007) The inhibitory effect of (–)-epigallocatechin gallate on activation of the epidermal growth factor receptor is associated with altered lipid order in HT29 colon cancer cells, *Cancer Res.*, 67, 6493–6501.
969. Singh, R. P., Agarwal R. (2006) Prostate cancer chemoprevention by silibinin: bench to bedside, *Mol.Carcinog.*, 45, 436–442.
970. Joo, S. Y., Song Y. A., Park Y. L., Myung E., Chung C. Y., Park K. J., Cho S. B., Lee W. S., Kim H. S., Rew J. S., Kim N. S., Joo Y. E. (2012) Epigallocatechin-3-gallate Inhibits LPS-Induced NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in Bone Marrow-Derived Macrophages, *Gut Liver*, 6, 188–196.
971. Ku, H. C., Liu H. S., Hung P. F., Chen C. L., Liu H. C., Chang H. H., Tsuei Y. W., Shih L. J., Lin C. L., Lin C. M., Kao Y. H. (2012) Green tea (–)-epigallocatechin gallate inhibits IGF-I and IGF-II stimulation of 3T3-L1 preadipocyte mitogenesis via the 67-kDa laminin receptor, but not AMP-activated protein kinase pathway, *Mol.Nutr.Food Res.*, 56, 580–592.
972. Pietsch, K., Saul N., Swain S. C., Menzel R., Steinberg C. E., Sturzenbaum S. R. (2012) Meta-Analysis of Global Transcriptomics Suggests that Conserved Genetic Pathways are Responsible for Quercetin and Tannic Acid Mediated Longevity in *C. elegans*, *Front Genet.*, 3, 48.
973. Poulouse, S. M., Fisher D. R., Larson J., Bielinski D. F., Rimando A. M., Carey A. N., Schauss A. G., Shukitt-Hale B. (2012) Anthocyanin-rich acai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 1084–1093.
974. Granado-Serrano, A. B., Martin M. A., Bravo L., Goya L., Ramos S. (2012) Quercetin modulates Nrf2 and glutathione-related defenses in HepG2 cells: Involvement of p38, *Chem.Biol.Interact.*, 195, 154–164.
975. Chang, S. Y., Cho J. M., Kim D. B., Jang H. J., Ko S. H., Jo Y. H., Kim M. J. (2012) Molecular mechanisms of early growth response protein-1 (EGR-1) expression by quercetin in INS-1 beta-cells, *J.Cell Biochem.*, 113, 1559–1568.
976. Barczyk, M., Carracedo S., Gullberg D. (2010) Integrins, *Cell Tissue Res.*, 339, 269–280.
977. Hutt-Fletcher, L. M., Chesnokova L. S. (2010) Integrins as triggers of Epstein-Barr virus fusion and epithelial cell infection, *Virulence.*, 1, 395–398.
978. Nemerow, G. R. (2009) A new link between virus cell entry and inflammation: adenovirus interaction with integrins induces specific proinflammatory responses, *Mol.Ther.*, 17, 1490–1491.
979. Cicala, C., Arthos J., Fauci A. S. (2011) HIV-1 envelope, integrins and co-receptor use in mucosal transmission of HIV, *J.Transl.Med.*, 9 Suppl 1, S2.
980. Scibelli, A., Roperto S., Manna L., Pavone L. M., Tafuri S., Della M. R., Staiano N. (2007) Engagement of integrins as a cellular route of invasion by bacterial pathogens, *Vet.J.*, 173, 482–491.
981. Tegtmeier, N., Backert S. (2009) Bacterial type III effectors inhibit cell lifting by targeting integrin-linked kinase, *Cell Host.Microbe*, 5, 514–516.

982. Huttenlocher, A., Horwitz A. R. (2011) Integrins in cell migration, Cold Spring Harb.Perspect.Biol., 3, a005074.
983. Patsenker, E., Stickel F. (2011) Role of integrins in fibrosing liver diseases, Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol, 301, G425–G434.
984. Wojcik-Stanaszek, L., Gregor A., Zalewska T. (2011) Regulation of neurogenesis by extracellular matrix and integrins, Acta Neurobiol.Exp.(Wars.), 71, 103–112.
985. Larjava, H., Koivisto L., Hakkinen L., Heino J. (2011) Epithelial integrins with special reference to oral epithelia, J.Dent.Res., 90, 1367–1376.
986. Soung, Y. H., Gil H. J., Clifford J. L., Chung J. (2011) Role of alpha-6-beta-4-integrin in cell motility, invasion and metastasis of mammary tumors, Curr. Protein Pept.Sci., 12, 23–29.
987. Caswell, P., Norman J. (2008) Endocytic transport of integrins during cell migration and invasion, Trends Cell Biol., 18, 257–263.
988. D'Abaco, G. M., Kaye A. H. (2007) Integrins: molecular determinants of glioma invasion, J.Clin.Neurosci., 14, 1041–1048.
989. Wu, Y., Qiao X., Qiao S., Yu L. (2011) Targeting integrins in hepatocellular carcinoma, Expert.Opin.Ther.Targets., 15, 421–437.
990. Cox, D., Brennan M., Moran N. (2010) Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities, Nat.Rev.Drug Discov., 9, 804–820.
991. Tabatabai, G., Weller M., Nabors B., Picard M., Reardon D., Mikkelsen T., Ruegg C., Stupp R. (2010) Targeting integrins in malignant glioma, Target Oncol., 5, 175–181.
992. Melgarejo, E., Medina M. A., Sanchez-Jimenez F., Urdiales J. L. (2009) Epigallocatechin gallate reduces human monocyte mobility and adhesion *in vitro*, Br.J.Pharmacol., 158, 1705–1712.
993. Huang, S. M., Wu C. H., Yen G. C. (2006) Effects of flavonoids on the expression of the pro-inflammatory response in human monocytes induced by ligation of the receptor for AGEs, Mol.Nutr.Food Res., 50, 1129–1139.
994. Melgarejo, E., Medina M. A., Sanchez-Jimenez F., Botana L. M., Dominguez M., Escribano L., Orfao A., Urdiales J. L. (2007) (–)-Epigallocatechin-3-gallate interferes with mast cell adhesiveness, migration and its potential to recruit monocytes, Cell Mol.Life Sci., 64, 2690–2701.
995. Kawai, K., Tsuno N. H., Kitayama J., Sunami E., Takahashi K., Nagawa H. (2011) Catechin inhibits adhesion and migration of peripheral blood B cells by blocking CD11b, Immunopharmacol.Immunotoxicol., 33, 391–397.
996. Sen, T., Chatterjee A. (2011) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) downregulates EGF-induced MMP-9 in breast cancer cells: involvement of integrin receptor alpha-5-beta-1 in the process, Eur.J.Nutr., 50, 465–478.
997. Hung, C. F., Huang T. F., Chiang H. S., Wu W. B. (2005) (–)-Epigallocatechin-3-gallate, a polyphenolic compound from green tea, inhibits fibroblast adhesion and migration through multiple mechanisms, J.Cell Biochem., 96, 183–197.
998. Lee, W. J., Chen W. K., Wang C. J., Lin W. L., Tseng T. H. (2008) Apigenin inhibits HGF-promoted invasive growth and metastasis involving blocking PI3K/Akt pathway and beta 4 integrin function in MDA-MB-231 breast cancer cells, Toxicol.Appl.Pharmacol., 226, 178–191.
999. Gong, J. H., Shin D., Han S. Y., Kim J. L., Kang Y. H. (2012) Kaempferol suppresses eosinophil infiltration and airway inflammation in airway epithelial cells and in mice with allergic asthma, J.Nutr., 142, 47–56.

1000. Tsai, Y. M., Yang C. J., Hsu Y. L., Wu L. Y., Tsai Y. C., Hung J. Y., Lien C. T., Huang M. S., Kuo P. L. (2011) Glabridin inhibits migration, invasion, and angiogenesis of human non-small cell lung cancer A549 cells by inhibiting the FAK/rho signaling pathway, *Integr.Cancer Ther.*, 10, 341–349.
1001. Medjakovic, S., Mueller M., Jungbauer A. (2010) Potential health-modulating effects of isoflavones and metabolites via activation of PPAR and AhR, *Nutrients.*, 2, 241–279.
1002. Carrara, V. S., Amato A. A., Neves F. A., Bazotte R. B., Mandarino J. M., Nakamura C. V., Filho B. P., Cortez D. A. (2009) Effects of a methanolic fraction of soybean seeds on the transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), *Braz.J.Med.Biol.Res.*, 42, 545–550.
1003. Anandharajan, R., Pathmanathan K., Shankernarayanan N. P., Vishwakarma R. A., Balakrishnan A. (2005) Upregulation of Glut-4 and PPAR-gamma by an isoflavone from *Pterocarpus marsupium* on L6 myotubes: a possible mechanism of action, *J.Ethnopharmacol.*, 97, 253–260.
1004. Mezei, O., Banz W. J., Steger R. W., Peluso M. R., Winters T. A., Shay N. (2003) Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells, *J.Nutr.*, 133, 1238–1243.
1005. Valles, S. L., Dolz-Gaiton P., Gambini J., Borrás C., Lloret A., Pallardo F. V., Vina J. (2010) Estradiol or genistein prevent Alzheimer's disease-associated inflammation correlating with an increase PPAR-gamma expression in cultured astrocytes, *Brain Res.*, 1312, 138–144.
1006. Xu, Y. W., Sun L., Liang H., Sun G. M., Cheng Y. (2010) 12/15-Lipoxygenase inhibitor baicalein suppresses PPAR gamma expression and nuclear translocation induced by cerebral ischemia/reperfusion, *Brain Res.*, 1307, 149–157.
1007. Quang, T. H., Ngan N. T., Minh C. V., Kiem P. V., Tai B. H., Nhiem N. X., Thao N. P., Luyen B. T., Yang S. Y., Kim Y. H. (2012) Anti-Inflammatory and PPAR Transactivational Properties of Flavonoids from the Roots of *Sophora flavescens*, *Phytother.Res.* (Epub ahead of print: 2012 Oct.30).
1008. Christensen, K. B., Petersen R. K., Kristiansen K., Christensen L. P. (2010) Identification of bioactive compounds from flowers of black elder (*Sambucus nigra* L.) that activate the human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma, *Phytother.Res.*, 24 Suppl 2, S129–S132.
1009. Wein, S., Behm N., Petersen R. K., Kristiansen K., Wolfram S. (2010) Quercetin enhances adiponectin secretion by a PPAR-gamma independent mechanism, *Eur.J.Pharm.Sci.*, 41, 16–22.
1010. Yeh, S. L., Yeh C. L., Chan S. T., Chuang C. H. (2011) Plasma rich in quercetin metabolites induces G2/M arrest by upregulating PPAR-gamma expression in human A549 lung cancer cells, *Planta Med.*, 77, 992–998.
1011. Goldwasser, J., Cohen P. Y., Lin W., Kitsberg D., Balaguer P., Polyak S. J., Chung R. T., Yarmush M. L., Nahmias Y. (2011) Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism, *J.Hepatol.*, 55, 963–971.
1012. Chen, S. (2011) Natural products triggering biological targets – a review of the anti-inflammatory phytochemicals targeting the arachidonic acid pathway in allergy asthma and rheumatoid arthritis, *Curr.Drug Targets.*, 12, 288–301.
1013. Dolcet, X., Llobet D., Pallares J., Matias-Guiu X. (2005) NF-κB in development and progression of human cancer, *Virchows Arch.*, 446, 475–482.

1014. Feinman, R., Siegel D. S., Berenson J. (2004) Regulation of NF- κ B in multiple myeloma: therapeutic implications, *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 2, 162–166.
1015. Ivanenkov, Y. A., Balakin K. V., Lavrovsky Y. (2011) Small molecule inhibitors of NF- κ B and JAK/STAT signal transduction pathways as promising anti-inflammatory therapeutics, *Mini.Rev.Med.Chem.*, 11, 55–78.
1016. Brennan, F. M., McInnes I. B. (2008) Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis, *J.Clin.Invest*, 118, 3537–3545.
1017. Finiasz, M., Otero C., Bezrodnik L., Fink S. (2011) The role of cytokines in atopic asthma, *Curr.Med.Chem.*, 18, 1476–1487.
1018. Sala, A., Folco G., Murphy R. C. (2010) Transcellular biosynthesis of eicosanoids, *Pharmacol.Rep.*, 62, 503–510.
1019. Funk, C. D. (2001) Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology, *Science*, 294, 1871–1875.
1020. Ricciotti, E., FitzGerald G. A. (2011) Prostaglandins and inflammation, *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 31, 986–1000.
1021. Casado-Arroyo, R., Gargallo C., Lanas A. A. (2012) Balancing the risk and benefits of low-dose aspirin in clinical practice, *Best.Pract. Res.Clin.Gastroenterol.*, 26, 173–184.
1022. Derry, S., Moore R. A. (2012) Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults, *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, 4, CD002067.
1023. Rocca, B., Santilli F., Pitocco D., Mucci L., Petrucci G., Vitacolonna E., Lattanzio S., Mattoscio D., Zaccardi F., Liani R., Vazzana N., Del Ponte A., Ferrante E., Martini F., Cardillo C., Morosetti R., Mirabella M., Ghirlanda G., Davi G., Patrono C. (2012) The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes, *J.Thromb.Haemost.*, 10, 1220–1230.
1024. Belmonte, S. L., Blaxall B. C. (2011) G protein coupled receptor kinases as therapeutic targets in cardiovascular disease, *Circ.Res.*, 109, 309–319.
1025. Frimurer, T. M., Hogberg T. (2011) Drug design of GPCR ligands using physico-genetics and chemogenomics – principles and case studies, *Curr.Top. Med.Chem.*, 11, 1882–1901.
1026. Lappano, R., Maggiolini M. (2011) G protein-coupled receptors: novel targets for drug discovery in cancer, *Nat.Rev.Drug Discov.*, 10, 47–60.
1027. Hill, S. J., Williams C., May L. T. (2010) Insights into GPCR pharmacology from the measurement of changes in intracellular cyclic AMP; advantages and pitfalls of differing methodologies, *Br.J.Pharmacol.*, 161, 1266–1275.
1028. Toh, M. L., Miossec P. (2007) The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets, *Curr.Opin.Rheumatol.*, 19, 284–288.
1029. Niebuhr, M., Werfel T. (2010) Innate immunity, allergy and atopic dermatitis, *Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol.*, 10, 463–468.
1030. Yoshida, A., Kohchi C., Inagawa H., Nishizawa T., Soma G. (2009) Improvement of allergic dermatitis via regulation of the Th1/Th2 immune system balance by macrophages activated with lipopolysaccharide derived from *Pantoea agglomerans* (IP-PA1), *Anticancer Res.*, 29, 4867–4870.
1031. Onoe, K., Yanagawa Y., Minami K., Iijima N., Iwabuchi K. (2007) Th1 or Th2 balance regulated by interaction between dendritic cells and NKT cells, *Immunol.Res.*, 38, 319–332.

1032. Duvallat, E., Semerano L., Assier E., Falgarone G., Boissier M. C. (2011) Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases, *Ann.Med.*, 43, 503–511.
1033. Ordas, I., Mould D. R., Feagan B. G., Sandborn W. J. (2012) Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms, *Clin.Pharmacol.Ther.*, 91, 635–646.
1034. Nanda, B. L., Nataraju A., Rajesh R., Rangappa K. S., Shekar M. A., Vishwanath B. S. (2007) PLA2 mediated arachidonate free radicals: PLA2 inhibition and neutralization of free radicals by anti-oxidants – a new role as anti-inflammatory molecule, *Curr.Top.Med.Chem.*, 7, 765–777.
1035. Burger, D., Dayer J. M. (2002) Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes, *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 966, 464–473.
1036. Andrade, P., Visser-Vandewalle V., Hoffmann C., Steinbusch H. W., Daemen M. A., Hoogland G. (2011) Role of TNF-alpha during central sensitization in preclinical studies, *Neurol.Sci.*, 32, 757–771.
1037. Hayden, M. S., Ghosh S. (2012) NF-kappa-B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions, *Genes Dev.*, 26, 203–234.
1038. Rahman, A., Fazal F. (2011) Blocking NF-kappaB: an inflammatory issue, *Proc.Am.Thorac.Soc.*, 8, 497–503.
1039. Sofat, N., Ejindu V., Kiely P. (2011) What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing, *Rheumatology (Oxford)*, 50, 2157–2165.
1040. Honda, T., Tokura Y., Miyachi Y., Kabashima K. (2010) Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology, *Curr.Drug Targets.*, 11, 1605–1613.
1041. Sakata, D., Yao C., Narumiya S. (2010) Prostaglandin E2, an immuno-activator, *J.Pharmacol.Sci.*, 112, 1–5.
1042. Prasad, H., Ryan D. A., Celzo M. F., Stapleton D. (2012) Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications, *Postgrad.Med.*, 124, 21–30.
1043. Bremer, A. A., Mietus-Snyder M., Lustig R. H. (2012) Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome, *Pediatrics*, 129, 557–570.
1044. Grundy, S. M. (2012) Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk, *J.Am.Coll.Cardiol.*, 59, 635–643.
1045. Roos, C. J., Quax P. H., Jukema J. W. (2012) Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease, *Biomark.Med.*, 6, 35–52.
1046. Hopps, E., Caimi G. (2012) Matrix metalloproteinases in metabolic syndrome, *Eur.J.Intern.Med.*, 23, 99–104.
1047. Zhang, J., Shi G. P. (2012) Mast cells and metabolic syndrome, *Biochim. Biophys.Acta*, 1822, 14–20.
1048. Farooqui, A. A., Farooqui T., Panza F., Frisardi V. (2012) Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders, *Cell Mol.Life Sci.*, 69, 741–762.
1049. Lee, R. K., Chughtai B., Te A. E., Kaplan S. A. (2012) Sexual function in men with metabolic syndrome, *Urol.Clin.North Am.*, 39, 53–62.
1050. De Nunzio, C., Aronson W., Freedland S. J., Giovannucci E., Parsons J. K. (2012) The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases, *Eur.Urol.*, 61, 560–570.

1051. Ziegler, M. G., Elayan H., Milic M., Sun P., Gharaibeh M. (2012) Epinephrine and the metabolic syndrome, *Curr.Hypertens.Rep.*, 14, 1–7.
1052. Lange, J. N., Mufarrij P. W., Wood K. D., Holmes R. P., Assimos D. G. (2012) The association of cardiovascular disease and metabolic syndrome with nephrolithiasis, *Curr.Opin.Urol.*, 22, 154–159.
1053. Pietropaoli, D., Monaco A., Del Pinto R., Cifone M. G., Marzo G., Gian-noni M. (2012) Advanced glycation end products: possible link between metabolic syndrome and periodontal diseases, *Int.J.Immunopathol. Pharmacol.*, 25, 9–17.
1054. Хэм, А., Кормак, Д. (1983), *Гистология*, М.: Мир.
1055. Haslam, D. W., James W. P. (2005) Obesity, *Lancet*, 366, 1197–1209.
1056. Porter, S. A., Massaro J. M., Hoffmann U., Vasan R. S., O'Donnel C. J., Fox C. S. (2009) Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*, 32, 1068–1075.
1057. Dhaliwal, S. S., Welborn T. A. (2009) Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores, *Am.J.Cardiol.*, 103, 1403–1407.
1058. Rudich, A., Kanety H., Bashan N. (2007) Adipose stress-sensing kinases: linking obesity to malfunction, *Trends Endocrinol.Metab*, 18, 291–299.
1059. Lehr, S., Hartwig S., Sell H. (2012) Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders, *Proteomics.Clin.Appl.*, 6, 91–101.
1060. Pham, M. N., Kolb H., Mandrup-Poulsen T., Battelino T., Ludvigsson J., Poz-zilli P., Roden M., Schloot N. C. (2013) Serum adipokines as biomarkers of beta-cell function in patients with type 1 diabetes: positive association with leptin and resistin and negative association with adiponectin, *Diabetes Metab. Res.Rev.*, 29, 166–170.
1061. Xita, N., Tsatsoulis A. (2012) Adiponectin in diabetes mellitus, *Curr.Med. Chem.*, 19, 5451–5458.
1062. Ma, Y., Liu Y., Liu S., Qu Y., Wang R., Xia C., Pei H., Lian K., Yin T., Lu X., Sun L., Yang L., Cao Y., Lau W. B., Gao E., Wang H., Tao L. (2011) Dynamic alteration of adiponectin/adiponectin receptor expression and its impact on myocardial ischemia/reperfusion in type 1 diabetic mice, *Am.J. Physiol.Endocrinol.Metab*, 301, E447–E455.
1063. Tycinska, A. M., Lisowska A., Musial W. J., Sobkowicz B. (2012) Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia, *Clin.Chim. Acta*, 413, 406–410.
1064. Castan-Laurell, I., Dray C., Attane C., Duparc T., Knauf C., Valet P. (2011) Apelin, diabetes, and obesity, *Endocrine.*, 40, 1–9.
1065. Chang, Y. H., Chang D. M., Lin K. C., Shin S. J., Lee Y. J. (2011) Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review, *Diabetes Metab.Res.Rev.*, 27, 515–527.
1066. Garten, A., Petzold S., Schuster S., Korner A., Kratzsch J., Kiess W. (2011) Nampt and its potential role in inflammation and type 2 diabetes, *Handb.Exp.Pharmacol.*, 147–164.
1067. Nowell, M., Evans L., Williams A. (2012) PBEF/NAMPT/visfatin: a promising drug target for treating rheumatoid arthritis? *Future.Med.Chem.*, 4, 751–769.

1068. Wang, P., Vanhoutte P. M., Miao C. Y. (2012) Visfatin and cardio-cerebrovascular disease, *J.Cardiovasc.Pharmacol.*, 59, 1–9.
1069. Bi, T. Q., Che X. M. (2010) Nampt/PBEF/visfatin and cancer, *Cancer Biol.Ther.*, 10, 119–125.
1070. Stofkova, A. (2010) Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity, *Endocr.Regul.*, 44, 25–36.
1071. Adams, J. D., Jr. (2008) Alzheimer's disease, ceramide, visfatin and NAD, *CNS. Neurol. Disord. Drug Targets.*, 7, 492–498.
1072. Jankun, J., Skrzypczak-Jankun E. (2009) Yin and yang of the plasminogen activator inhibitor, *Pol.Arch.Med.Wewn.*, 119, 410–417.
1073. Feve, B., Bastard J. P. (2009) The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, *Nat.Rev.Endocrinol.*, 5, 305–311.
1074. Fisman, E. Z., Adler Y., Tenenbaum A. (2008) Biomarkers in cardiovascular diabetology: interleukins and matrixins, *Adv.Cardiol.*, 45, 44–64.
1075. Haque, S. J., Sharma P. (2006) Interleukins and STAT signaling, *Vitam. Horm.*, 74, 165–206.
1076. Tam, C. S., Lecoultre V., Ravussin E. (2011) Novel strategy for the use of leptin for obesity therapy, *Expert.Opin.Biol.Ther.*, 11, 1677–1685.
1077. Procaccini, C., Jirillo E., Matarese G. (2012) Leptin as an immunomodulator, *Mol.Aspects Med.*, 33, 35–45.
1078. Mantzoros, C. S., Magkos F., Brinkoetter M., Sienkiewicz E., Dardeno T. A., Kim S. Y., Hamnvik O. P., Koniaris A. (2011) Leptin in human physiology and pathophysiology, *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab.*, 301, E567–E584.
1079. Nacci, F., Matucci-Cerinic M. (2011) Tuberculosis and other infections in the anti-tumour necrosis factor-alpha (anti-TNF-alpha) era, *Best.Pract.Res.Clin. Rheumatol.*, 25, 375–388.
1080. Roberts, N. J., Zhou S., Diaz L. A., Jr., Holdhoff M. (2011) Systemic use of tumor necrosis factor alpha as an anticancer agent, *Oncotarget.*, 2, 739–751.
1081. Keith, M. P. (2011) Perspectives on rheumatoid arthritis for the orthopedic surgeon: overview of early diagnosis and the tumor necrosis factor antagonists, *Am.J.Orthop. (Belle.Mead NJ)*, 40, E193–E195.
1082. Postal, M., Appenzeller S. (2011) The role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Cytokine*, 56, 537–543.
1083. Bhalla, V., Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., Butler J. (2010) Serum resistin: physiology, pathophysiology and implications for heart failure, *Biomark.Med.*, 4, 445–452.
1084. Nogueiras, R., Novelle M. G., Vazquez M. J., Lopez M., Dieguez C. (2010) Resistin: regulation of food intake, glucose homeostasis and lipid metabolism, *Endocr.Dev.*, 17, 175–184.
1085. Burguera, B., Agusti A., Arner P., Baltasar A., Barbe F., Barcelo A., Breton I., Cabanes T., Casanueva F. F., Couce M. E., Dieguez C., Fiol M., Fernandez Real J. M., Formiguera X., Fruhbeck G., Garcia R. M., Garcia S. M., Ghigo E., Gomis R., Higa K., Ibarra O., Lacy A., Larrad A., Masmiquel L., Moize V., Moreno B., Moreiro J., Ricart W., Riesco M., Salinas R., Salvador J., Pi-Sunyer F. X., Scopinaro N., Sjostrom L., Pagan A., Pereg V., Sanchez P. A., Torres A., Urgeles J. R., Vidal-Puig A., Vidal J., Vila M. (2007) Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients, *J.Endocrinol.Invest*, 30, 844–852.

1086. Ara, R., Blake L., Gray L., Hernandez M., Crowther M., Dunkley A., Warren F., Jackson R., Rees A., Stevenson M., Abrams K., Cooper N., Davies M., Khunti K., Sutton A. (2012) What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review, *Health Technol.Assess.*, 16, 180–195.
1087. Bray, G. A., Ryan D. H. (2012) Medical therapy for the patient with obesity, *Circulation*, 125, 1695–1703.
1088. Derdemezis, C. S., Kiortsis D. N., Tsimihodimos V., Petraki M. P., Vezyraki P., Elisaf M. S., Tselepis A. D. (2011) Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes, *Biochem.Res.Int.*, 2011, 285618.
1089. Chuang, C. C., Martinez K., Xie G., Kennedy A., Bumrungpert A., Overman A., Jia W., McIntosh M. K. (2010) Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor-alpha-mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes, *Am.J.Clin.Nutr.*, 92, 1511–1521.
1090. Yen, G. C., Chen Y. C., Chang W. T., Hsu C. L. (2011) Effects of polyphenolic compounds on tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced changes of adipokines and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 546–551.
1091. Overman, A., Chuang C. C., McIntosh M. (2011) Quercetin attenuates inflammation in human macrophages and adipocytes exposed to macrophage-conditioned media, *Int.J.Obes.(Lond)*, 35, 1165–1172.
1092. Panchal, S. K., Poudyal H., Arumugam T. V., Brown L. (2011) Rutin attenuates metabolic changes, nonalcoholic steatohepatitis, and cardiovascular remodeling in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats, *J.Nutr.*, 141, 1062–1069.
1093. Kim, O. Y., Lee S. M., Do H., Moon J., Lee K. H., Cha Y. J., Shin M. J. (2012) Influence of quercetin-rich onion peel extracts on adipokine expression in the visceral adipose tissue of rats, *Phytother.Res.*, 26, 432–437.
1094. Jung, J. Y., Lim Y., Moon M. S., Kim J. Y., Kwon O. (2011) Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats, *Nutr.Metab (Lond)*, 8, 18.
1095. Pu, P., Gao D. M., Mohamed S., Chen J., Zhang J., Zhou X. Y., Zhou N. J., Xie J., Jiang H. (2012) Naringin ameliorates metabolic syndrome by activating AMP-activated protein kinase in mice fed a high-fat diet, *Arch.Biochem.Biophys.*, 518, 61–70.
1096. Claussnitzer, M., Skurk T., Hauner H., Daniel H., Rist M. J. (2011) Effect of flavonoids on basal and insulin-stimulated 2-deoxyglucose uptake in adipocytes, *Mol.Nutr.Food Res.*, 55 Suppl 1, S26–S34.
1097. Huang, C., Qiao X., Dong B. (2011) Neonatal exposure to genistein ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats, *Br.J.Nutr.*, 106, 105–113.
1098. Pinzani, M. (2011) Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis and basis for treatment, *Dig.Dis.*, 29, 243–248.
1099. Ji, G., Yang Q., Hao J., Guo L., Chen X., Hu J., Leng L., Jiang Z. (2011) Anti-inflammatory effect of genistein on non-alcoholic steatohepatitis rats induced by high fat diet and its potential mechanisms, *Int.Immunopharmacol.*, 11, 762–768.

1100. Szkudelska, K., Nogowski L., Szkudelski T. (2011) Resveratrol and genistein as adenosine triphosphate-depleting agents in fat cells, *Metabolism*, 60, 720–729.
1101. Turan, B., Tuncay E., Vassort G. (2012) Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent in vitro and in vivo studies, *J.Bioenerg.Biomembr.*, 44, 281–296.
1102. Chan, C. Y., Wei L., Castro-Munozledo F., Koo W. L. (2011) (–)-Epigallocatechin-3-gallate blocks 3T3-L1 adipose conversion by inhibition of cell proliferation and suppression of adipose phenotype expression, *Life Sci.*, 89, 779–785.
1103. Chen, Y. K., Cheung C., Reuhl K. R., Liu A. B., Lee M. J., Lu Y. P., Yang C. S. (2011) Effects of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 11862–11871.
1104. Sae-Tan, S., Grove K. A., Kennett M. J., Lambert J. D. (2011) (–)-Epigallocatechin-3-gallate increases the expression of genes related to fat oxidation in the skeletal muscle of high fat-fed mice, *Food Funct.*, 2, 111–116.
1105. Thielecke, F., Rahn G., Bohnke J., Adams F., Birkenfeld A. L., Jordan J., Boschmann M. (2010) Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers: a pilot study, *Eur.J.Clin.Nutr.*, 64, 704–713.
1106. Gao, R., Wang Y., Wu Z., Ming J., Zhao G. (2012) Interaction of Barley beta-Glucan and Tea Polyphenols on Glucose Metabolism in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, *J.Food Sci.*, 77, H128–H134.
1107. Terra, X., Pallares V., Ardevol A., Blade C., Fernandez-Larrea J., Pujadas G., Salvado J., Arola L., Blay M. (2011) Modulatory effect of grape-seed procyanidins on local and systemic inflammation in diet-induced obesity rats, *J.Nutr.Biochem.*, 22, 380–387.
1108. Baiges, I., Palmfeldt J., Blade C., Gregersen N., Arola L. (2010) Lipogenesis is decreased by grape seed proanthocyanidins according to liver proteomics of rats fed a high fat diet, *Mol.Cell Proteomics.*, 9, 1499–1513.
1109. Aoun, M., Michel F., Fouret G., Schlernitzauer A., Ollendorff V., Wrutniak-Cabello C., Cristol J. P., Carbonneau M. A., Coudray C., Feillet-Coudray C. (2011) A grape polyphenol extract modulates muscle membrane fatty acid composition and lipid metabolism in high-fat–high-sucrose diet-fed rats, *Br.J.Nutr.*, 106, 491–501.
1110. Chuang, C. C., McIntosh M. K. (2011) Potential mechanisms by which polyphenol-rich grapes prevent obesity-mediated inflammation and metabolic diseases, *Annu.Rev.Nutr.*, 31, 155–176.
1111. Suh, J. H., Virsolvy A., Goux A., Cassan C., Richard S., Cristol J. P., Teis-sedre P. L., Rouanet J. M. (2011) Polyphenols prevent lipid abnormalities and arterial dysfunction in hamsters on a high-fat diet: a comparative study of red grape and white persimmon wines, *Food Funct.*, 2, 555–561.
1112. Ohyama, K., Furuta C., Nogusa Y., Nomura K., Miwa T., Suzuki K. (2011) Catechin-rich grape seed extract supplementation attenuates diet-induced obesity in C57BL/6J mice, *Ann.Nutr.Metab.*, 58, 250–258.
1113. Kang, J. S., Lee W. K., Lee C. W., Yoon W. K., Kim N., Park S. K., Lee H. S., Park H. K., Han S. B., Yun J., Lee K., Lee K. H., Park S. K., Kim H. M. (2011) Improvement of high-fat diet-induced obesity by a mixture of red

- grape extract, soy isoflavone and L-carnitine: implications in cardiovascular and non-alcoholic fatty liver diseases, *Food Chem.Toxicol.*, 49, 2453–2458.
1114. Xie, Y., Xiao J., Kai G., Chen X. (2012) Glycation of plasma proteins in type II diabetes lowers the non-covalent interaction affinities for dietary polyphenols, *Integr.Biol.(Camb.)*, 4, 502–507.
 1115. Barth, S. W., Koch T. C., Watzl B., Dietrich H., Will F., Bub A. (2011) Moderate effects of apple juice consumption on obesity-related markers in obese men: impact of diet-gene interaction on body fat content, *Eur.J.Nutr.*, 51, 841–50.
 1116. Nichols, L. A., Jackson D. E., Manthey J. A., Shukla S. D., Holland L. J. (2011) Citrus flavonoids repress the mRNA for stearoyl-CoA desaturase, a key enzyme in lipid synthesis and obesity control, in rat primary hepatocytes, *Lipids Health Dis.*, 10, 36.
 1117. Mulvihill, E. E., Huff M. W. (2012) Protection from Metabolic Dysregulation, Obesity, and Atherosclerosis by Citrus Flavonoids: Activation of Hepatic PGC1-alpha-Mediated Fatty Acid Oxidation, *PPAR.Res.*, 2012, 857142.
 1118. Codoner-Franch, P., Lopez-Jaen A. B., Mano-Hernandez A., Sentandreu E., Simo-Jorda R., Valls-Belles V. (2010) Oxidative markers in children with severe obesity following low-calorie diets supplemented with mandarin juice, *Acta Paediatr.*, 99, 1841–1846.
 1119. Cao, H., Anderson R. A. (2011) Cinnamon polyphenol extract regulates tristetraproline and related gene expression in mouse adipocytes, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 2739–2744.
 1120. Neyrinck, A. M., Van Hee V. F., Bindels L. B., De Backer F., Cani P. D., Delzenne N. M. (2012) Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota, *Br.J.Nutr.*, 1–8.
 1121. Yang, Y., Andrews M. C., Hu Y., Wang D., Qin Y., Zhu Y., Ni H., Ling W. (2011) Anthocyanin extract from black rice significantly ameliorates platelet hyperactivity and hypertriglyceridemia in dyslipidemic rats induced by high fat diets, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 6759–6764.
 1122. Xu, J., Zhou X., Deng Q., Huang Q., Yang J., Huang F. (2011) Rapeseed oil fortified with micronutrients reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet, *Lipids Health Dis.*, 10, 96.
 1123. Zheng, X. K., Zhang L., Wang W. W., Wu Y. Y., Zhang Q. B., Feng W. S. (2011) Anti-diabetic activity and potential mechanism of total flavonoids of *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring in rats induced by high fat diet and low dose STZ, *J.Ethnopharmacol.*, 137, 662–668.
 1124. Ju, J. H., Yoon H. S., Park H. J., Kim M. Y., Shin H. K., Park K. Y., Yang J. O., Sohn M. S., Do M. S. (2011) Anti-obesity and antioxidative effects of purple sweet potato extract in 3T3-L1 adipocytes in vitro, *J.Med.Food*, 14, 1097–1106.
 1125. Seymour, E. M., Tanone I. I., Urcuyo-Llanes D. E., Lewis S. K., Kirakosyan A., Kondoleon M. G., Kaufman P. B., Bolling S. F. (2011) Blueberry intake alters skeletal muscle and adipose tissue peroxisome proliferator-activated receptor activity and reduces insulin resistance in obese rats, *J.Med.Food*, 14, 1511–1518.
 1126. Prior, R. L., Wilkes E., Rogers R., Khanal R. C., Wu X., Howard L. R. (2010) Purified blueberry anthocyanins and blueberry juice alter development of

- obesity in mice fed an obesogenic high-fat diet, *J.Agric.Food Chem.*, 58, 3970–3976.
1127. Al Muammar, M. N., Khan F. (2012) Obesity: the preventive role of the pomegranate (*Punica granatum*), *Nutrition*, 28, 595–604.
1128. Min, S. Y., Yang H., Seo S. G., Shin S. H., Chung M. Y., Kim J., Lee S. J., Lee H. J., Lee K. W. (2012) Cocoa polyphenols suppress adipogenesis *in vitro* and obesity *in vivo* by targeting insulin receptor, *Int.J.Obes.(Lond)*, 37, 584–592.
1129. Kitano-Okada, T., Ito A., Koide A., Nakamura Y., Han K. H., Shimada K., Sasaki K., Ohba K., Sibayama S., Fukushima M. (2012) Anti-obesity role of adzuki bean extract containing polyphenols: in vivo and in vitro effects, *J.Sci.Food Agric.*, 92, 2644–2651.
1130. Khan, H. B., Vinayagam K. S., Sekar A., Palanivelu S., Panchanadham S. (2012) Antidiabetic and antioxidant effect of *Semecarpus anacardium* Linn. nut milk extract in a high-fat diet STZ-induced type 2 diabetic rat model, *J.Diet.Suppl.*, 9, 19–33.
1131. Lei, Y. F., Chen J. L., Wei H., Xiong C. M., Zhang Y. H., Ruan J. L. (2011) Hypolipidemic and anti-inflammatory properties of Abacopterin A from *Abacopteris penangiana* in high-fat diet-induced hyperlipidemia mice, *Food Chem.Toxicol.*, 49, 3206–3210.
1132. Lu, Y. X., Zhang Q., Li J., Sun Y. X., Wang L. Y., Cheng W. M., Hu X. Y. (2010) Antidiabetic effects of total flavonoids from *Litsea Coreana* leve on fat-fed, streptozotocin-induced type 2 diabetic rats, *Am.J.Chin Med.*, 38, 713–725.
1133. Poudyal, H., Panchal S., Brown L. (2010) Comparison of purple carrot juice and beta-carotene in a high-carbohydrate, high-fat diet-fed rat model of the metabolic syndrome, *Br.J.Nutr.*, 104, 1322–1332.
1134. Burton-Freeman, B., Linares A., Hyson D., Kappagoda T. (2010) Strawberry modulates LDL oxidation and postprandial lipemia in response to high-fat meal in overweight hyperlipidemic men and women, *J.Am.Coll.Nutr.*, 29, 46–54.
1135. Zhang, L., Yang J., Chen X. Q., Zan K., Wen X. D., Chen H., Wang Q., Lai M. X. (2010) Antidiabetic and antioxidant effects of extracts from *Potentilla discolor* Bunge on diabetic rats induced by high fat diet and streptozotocin, *J.Ethnopharmacol.*, 132, 518–524.
1136. Veerapur, V. P., Prabhakar K. R., Kandadi M. R., Srinivasan K. K., Unnikrishnan M. K. (2010) Antidiabetic effect of *Dodonaea viscosa* aerial parts in high fat diet and low dose streptozotocin-induced type 2 diabetic rats: a mechanistic approach, *Pharm.Biol.*, 48, 1137–1148.
1137. Stephens, A. M., Dean L. L., Davis J. P., Osborne J. A., Sanders T. H. (2010) Peanuts, peanut oil, and fat free peanut flour reduced cardiovascular disease risk factors and the development of atherosclerosis in Syrian golden hamsters, *J.Food Sci.*, 75, H116–H122.
1138. Zhang, Y. B., Zhang Y., Li L. N., Zhao X. Y., Na X. L. (2010) Soy isoflavone and its effect to regulate hypothalamus and peripheral orexigenic gene expression in ovariectomized rats fed on a high-fat diet, *Biomed.Envirion.Sci.*, 23, 68–75.
1139. Wu, C. H., Yang M. Y., Chan K. C., Chung P. J., Ou T. T., Wang C. J. (2010) Improvement in high-fat diet-induced obesity and body fat accumulation by a *Nelumbo nucifera* leaf flavonoid-rich extract in mice, *J.Agric.Food Chem.*, 58, 7075–7081.

1140. Chidambaram, J., Carani V. A. (2010) Cissus quadrangularis stem alleviates insulin resistance, oxidative injury and fatty liver disease in rats fed high fat plus fructose diet, *Food Chem.Toxicol.*, 48, 2021–2029.
1141. Poudyal, H., Campbell F., Brown L. (2010) Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats, *J.Nutr.*, 140, 946–953.
1142. Honda, K., Kamisoyama H., Tominaga Y., Yokota S., Hasegawa S. (2009) The molecular mechanism underlying the reduction in abdominal fat accumulation by licorice flavonoid oil in high fat diet-induced obese rats, *Anim Sci.J.*, 80, 562–569.
1143. Zhang, H., Yang F., Qi J., Song X. C., Hu Z. F., Zhu D. N., Yu B. Y. (2010) Homoisoflavonoids from the fibrous roots of *Polygonatum odoratum* with glucose uptake-stimulatory activity in 3T3-L1 adipocytes, *J.Nat.Prod.*, 73, 548–552.
1144. Wang, J., Zhang W., Zhu D., Zhu X., Pang X., Qu W. (2011) Hypolipidaemic and hypoglycaemic effects of total flavonoids from seed residues of *Hippophae rhamnoides* L. in mice fed a high-fat diet, *J.Sci.Food Agric.*, 91, 1446–1451.
1145. Peng, C. H., Liu L. K., Chuang C. M., Chyau C. C., Huang C. N., Wang C. J. (2011) Mulberry water extracts possess an anti-obesity effect and ability to inhibit hepatic lipogenesis and promote lipolysis, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 2663–2671.
1146. Kobayashi, Y., Miyazawa M., Kamei A., Abe K., Kojima T. (2010) Ameliorative effects of mulberry (*Morus alba* L.) leaves on hyperlipidemia in rats fed a high-fat diet: induction of fatty acid oxidation, inhibition of lipogenesis, and suppression of oxidative stress, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 74, 2385–2395.
1147. Murase, T., Misawa K., Minegishi Y., Aoki M., Ominami H., Suzuki Y., Shibuya Y., Hase T. (2011) Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/6J mice, *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab.*, 300, E122–E133.
1148. Bansal, P., Paul P., Mudgal J., Nayak G., Thomas P. S., Priyadarsini K. I., Unnikrishnan M. K. (2011) Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of the flavonoid rich fraction of *Pilea microphylla* (L.) in high fat diet/streptozotocin-induced diabetes in mice, *Exp.Toxicol.Pathol.*, 64, 651–658.
1149. An, Y., Zhang Y., Li C., Qian Q., He W., Wang T. (2011) Inhibitory effects of flavonoids from *Abelmoschus manihot* flowers on triglyceride accumulation in 3T3-L1 adipocytes, *Fitoterapia*, 82, 595–600.
1150. Wiley, S. R., Schooley K., Smolak P. J., Din W. S., Huang C. P., Nicholl J. K., Sutherland G. R., Smith T. D., Rauch C., Smith C. A. (1995) Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis, *Immunity.*, 3, 673–682.
1151. Stoilfi, C., Pallone F., Monteleone G. (2012) Molecular targets of TRAIL-sensitizing agents in colorectal cancer, *Int.J.Mol.Sci.*, 13, 7886–7901.
1152. Song, C., Jin B. (2005) TRAIL (CD253), a new member of the TNF-superfamily, *J.Biol.Regul.Homeost.Agents*, 19, 73–77.
1153. Jacquemin, G., Shirley S., Micheau O. (2010) Combining naturally occurring polyphenols with TNF-related apoptosis-inducing ligand: a promising approach to kill resistant cancer cells? *Cell Mol.Life Sci.*, 67, 3115–3130.

1154. Boehrer, S., Nowak D., Hoelzer D., Mitrou P. S., Chow K. U. (2006) The molecular biology of TRAIL-mediated signaling and its potential therapeutic exploitation in hematopoietic malignancies, *Curr.Med.Chem.*, 13, 2091–2100.
1155. Ikeda, T., Hirata S., Fukushima S., Matsunaga Y., Ito T., Uchino M., Nishimura Y., Senju S. (2010) Dual effects of TRAIL in suppression of autoimmunity: the inhibition of Th1 cells and the promotion of regulatory T-cells, *J.Immunol.*, 185, 5259–5267.
1156. Iyori, M., Zhang T., Pantel H., Gagne B. A., Sentman C. L. (2011) TRAIL/DR5 plays a critical role in NK cell-mediated negative regulation of dendritic cell cross-priming of T cells, *J.Immunol.*, 187, 3087–3095.
1157. De Bruyn, M., Wei Y., Wiersma V. R., Samplonius D. F., Klip H. G., van der Zee A. G., Yang B., Helfrich W., Bremer E. (2011) Cell surface delivery of TRAIL strongly augments the tumoricidal activity of T-cells, *Clin.Cancer Res.*, 17, 5626–5637.
1158. McGrath, E. E. (2011) The tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and lung cancer: still following the right TRAIL? *J.Thorac.Oncol.*, 6, 983–987.
1159. Grosse-Wilde, A., Kemp C. J. (2008) Metastasis suppressor function of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-R in mice: implications for TRAIL-based therapy in humans? *Cancer Res.*, 68, 6035–6037.
1160. Schneider, P., Holler N., Bodmer J. L., Hahne M., Frei K., Fontana A., Tschoop J. (1998) Conversion of membrane-bound Fas (CD95) ligand to its soluble form is associated with downregulation of its proapoptotic activity and loss of liver toxicity, *J.Exp.Med.*, 187, 1205–1213.
1161. Ashkenazi, A., Holland P., Eckhardt S. G. (2008) Ligand-based targeting of apoptosis in cancer: the potential of recombinant human apoptosis ligand 2/Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (rhApo2L/TRAIL), *J.Clin.Oncol.*, 26, 3621–3630.
1162. Mocellin, S. (2010) Targeting death receptors to fight cancer: from biological rationale to clinical implementation, *Curr.Med.Chem.*, 17, 2713–2728.
1163. Daniel, D., Wilson N. S. (2008) Tumor necrosis factor: renaissance as a cancer therapeutic? *Curr.Cancer Drug Targets.*, 8, 124–131.
1164. Newsom-Davis, T., Prieske S., Walczak H. (2009) Is TRAIL the holy grail of cancer therapy? *Apoptosis.*, 14, 607–623.
1165. Audo, R., Calmon-Hamaty F., Baeten D., Bruyer A., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011) Mechanisms and clinical relevance of TRAIL-triggered responses in the synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, 63, 904–913.
1166. Nishikawa, T., Nakajima T., Moriguchi M., Jo M., Sekoguchi S., Ishii M., Takashima H., Katagishi T., Kimura H., Minami M., Itoh Y., Kagawa K., Okanou T. (2006) A green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of Bcl-2 family proteins, *J.Hepatol.*, 44, 1074–1082.
1167. Siddiqui, I. A., Malik A., Adhami V. M., Asim M., Hafeez B. B., Sarfaraz S., Mukhtar H. (2008) Green tea polyphenol EGCG sensitizes human prostate carcinoma LNCaP cells to TRAIL-mediated apoptosis and synergistically inhibits biomarkers associated with angiogenesis and metastasis, *Oncogene*, 27, 2055–2063.
1168. Siegelin, M. D., Reuss D. E., Habel A., Herold-Mende C., von Deimling A. (2008) The flavonoid kaempferol sensitizes human glioma cells to TRAIL-

- mediated apoptosis by proteasomal degradation of survivin, *Mol.Cancer Ther.*, 7, 3566–3574.
1169. Szliszka, E., Krol W. (2011) The role of dietary polyphenols in tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis for cancer chemoprevention, *Eur.J.Cancer Prev.*, 20, 63–69.
1170. Kim, Y. H., Lee Y. J. (2007) TRAIL apoptosis is enhanced by quercetin through Akt dephosphorylation, *J.Cell Biochem.*, 100, 998–1009.
1171. Kim, Y. H., Lee D. H., Jeong J. H., Guo Z. S., Lee Y. J. (2008) Quercetin augments TRAIL-induced apoptotic death: involvement of the ERK signal transduction pathway, *Biochem.Pharmacol.*, 75, 1946–1958.
1172. Jung, Y. H., Heo J., Lee Y. J., Kwon T. K., Kim Y. H. (2010) Quercetin enhances TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells via increased protein stability of death receptor 5, *Life Sci.*, 86, 351–357.
1173. Yoshida, T., Konishi M., Horinaka M., Yasuda T., Goda A. E., Taniguchi H., Yano K., Wakada M., Sakai T. (2008) Kaempferol sensitizes colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis, *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, 375, 129–133.
1174. Horinaka, M., Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Sakai T. (2006) The dietary flavonoid apigenin sensitizes malignant tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, *Mol.Cancer Ther.*, 5, 945–951.
1175. Horinaka, M., Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Nakanishi R., Nishino H., Matsui H., Sakai T. (2005) Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 upregulation in human malignant tumor cells, *Oncogene*, 24, 7180–7189.
1176. Taniguchi, H., Yoshida T., Horinaka M., Yasuda T., Goda A. E., Konishi M., Wakada M., Kataoka K., Yoshikawa T., Sakai T. (2008) Baicalein overcomes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand resistance via two different cell-specific pathways in cancer cells but not in normal cells, *Cancer Res.*, 68, 8918–8927.
1177. Shen, Q., Tian F., Jiang P., Li Y., Zhang L., Lu J., Li J. (2009) EGCG enhances TRAIL-mediated apoptosis in human melanoma A375 cell line, *J.Huazhong.Univ.Sci.Technolog.Med.Sci.*, 29, 771–775.
1178. Bousserouel, S., Bour G., Kauntz H., Gosse F., Marescaux J., Raul F. (2012) Silibinin inhibits tumor growth in a murine orthotopic hepatocarcinoma model and activates the TRAIL apoptotic signaling pathway, *Anticancer Res.*, 32, 2455–2462.
1179. Hu, L., Cao D., Li Y., He Y., Guo K. (2012) Resveratrol sensitized leukemia stem cell-like KG-1a cells to cytokine-induced killer cells-mediated cytolysis through NKG2D ligands and TRAIL receptors, *Cancer Biol.Ther.*, 13, 516–526.
1180. Kim, J. Y., Kim E. H., Park S. S., Lim J. H., Kwon T. K., Choi K. S. (2008) Quercetin sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-induced apoptosis via Sp1-mediated DR5 up-regulation and proteasome-mediated c-FLIPs down-regulation, *J.Cell Biochem.*, 105, 1386–1398.
1181. Siegelin, M. D., Gaiser T., Habel A., Siegelin Y. (2009) Myricetin sensitizes malignant glioma cells to TRAIL-mediated apoptosis by down-regulation of the short isoform of FLIP and bcl-2, *Cancer Lett.*, 283, 230–238.
1182. Siegelin, M. D., Siegelin Y., Habel A., Gaiser T. (2009) Genistein enhances proteasomal degradation of the short isoform of FLIP in malignant glioma

- cells and thereby augments TRAIL-mediated apoptosis, *Neurosci.Lett.*, 453, 92–97.
1183. Son, Y. G., Kim E. H., Kim J. Y., Kim S. U., Kwon T. K., Yoon A. R., Yun C. O., Choi K. S. (2007) Silibinin sensitizes human glioma cells to TRAIL-mediated apoptosis via DR5 up-regulation and down-regulation of c-FLIP and survivin, *Cancer Res.*, 67, 8274–8284.
1184. Yuan, C. H., Filippova M., Tungteakkhun S. S., Duerksen-Hughes P. J., Krstenansky J. L. (2012) Small molecule inhibitors of the HPV16-E6 interaction with caspase 8, *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 22, 2125–2129.
1185. Kuo, P. L. (2005) Myricetin inhibits the induction of anti-Fas IgM-, tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1-beta-mediated apoptosis by Fas pathway inhibition in human osteoblastic cell line MG-63, *Life Sci.*, 77, 2964–2976.
1186. Seo, H. S., Choi H. S., Kim S. R., Choi Y. K., Woo S. M., Shin I., Woo J. K., Park S. Y., Shin Y. C., Ko S. K. (2012) Apigenin induces apoptosis via extrinsic pathway, inducing p53 and inhibiting STAT3 and NF-kappa-B signaling in HER2-overexpressing breast cancer cells, *Mol.Cell Biochem.*, 366, 319–334.
1187. He, D., Ma X., Chen Y., Cai Y., Ru X., Bruce I. C., Xia Q., Shi G., Jin J. (2012) Luteolin inhibits pyrogallol-induced apoptosis through the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway, *FEBS J.*, 279, 1834–1843.
1188. Lin, H. Y., Hou S. C., Chen S. C., Kao M. C., Yu C. C., Funayama S., Ho C. T., Way T. D. (2012) (–)-Epigallocatechin gallate induces Fas/CD95-mediated apoptosis through inhibiting constitutive and IL-6-induced JAK/STAT3 signaling in head and neck squamous cell carcinoma cells, *J.Agric.Food Chem.*, 60, 2480–2489.
1189. Das, A., Banik N. L., Ray S. K. (2010) Flavonoids activated caspases for apoptosis in human glioblastoma T98G and U87MG cells but not in human normal astrocytes, *Cancer*, 116, 164–176.
1190. Kauntz, H., Bousserouel S., Gosse F., Raul F. (2011) Silibinin triggers apoptotic signaling pathways and autophagic survival response in human colon adenocarcinoma cells and their derived metastatic cells, *Apoptosis.*, 16, 1042–1053.
1191. Li, H., Wang X., Chen T., Qu J. (2012) p38 Inhibitor SB203580 sensitizes the resveratrol-induced apoptosis in human lung adenocarcinoma (A549) cells, *J.Biochem.Mol.Toxicol.*, 26, 251–257.
1192. Lee, W. J., Chen Y. R., Tseng T. H. (2011) Quercetin induces FasL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells, *Oncol.Rep.*, 25, 583–591.
1193. Lu, H. F., Chie Y. J., Yang M. S., Lu K. W., Fu J. J., Yang J. S., Chen H. Y., Hsia T. C., Ma C. Y., Ip S. W., Chung J. G. (2011) Apigenin induces apoptosis in human lung cancer H460 cells through caspase- and mitochondria-dependent pathways, *Hum.Exp.Toxicol.*, 30, 1053–1061.
1194. Horinaka, M., Yoshida T., Shiraishi T., Nakata S., Wakada M., Nakanishi R., Nishino H., Sakai T. (2005) The combination of TRAIL and luteolin enhances apoptosis in human cervical cancer HeLa cells, *Biochem.Biophys. Res.Commun.*, 333, 833–838.
1195. Jin, C. Y., Park C., Moon S. K., Kim G. Y., Kwon T. K., Lee S. J., Kim W. J., Choi Y. H. (2009) Genistein sensitizes human hepatocellular carcinoma cells

- to TRAIL-mediated apoptosis by enhancing Bid cleavage, *Anticancer Drugs*, 20, 713–722.
1196. Athar, M., Back J. H., Kopelovich L., Bickers D. R., Kim A. L. (2009) Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms, *Arch.Biochem.Biophys.*, 486, 95–102.
 1197. Jacquemin, G., Granci V., Gallouet A. S., Lalaoui N., Morle A., Iessi E., Morizot A., Garrido C., Guillaudeux T., Micheau O. (2012) Quercetin-mediated Mcl-1 and survivin downregulation restores TRAIL-induced apoptosis in non-Hodgkin's lymphoma B cells, *Haematologica*, 97, 38–46.
 1198. Onoda, C., Kuribayashi K., Nirasawa S., Tsuji N., Tanaka M., Kobayashi D., Watanabe N. (2011) (-)-Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in gastric cancer cell lines by down-regulating survivin expression, *Int.J.Oncol.*, 38, 1403–1408.
 1199. Ganapathy, S., Chen Q., Singh K. P., Shankar S., Srivastava R. K. (2010) Resveratrol enhances antitumor activity of TRAIL in prostate cancer xenografts through activation of FOXO transcription factor, *PLoS One.*, Vol.5(12), e15627.
 1200. Siegelin, M. D., Reuss D. E., Habel A., Herold-Mende C., von Deimling A. (2008) The flavonoid kaempferol sensitizes human glioma cells to TRAIL-mediated apoptosis by proteasomal degradation of survivin, *Mol.Cancer Ther.*, 7, 3566–3574.
 1201. Lee, M. W., Bach J. H., Lee H. J., Lee D. Y., Joo W. S., Kim Y. S., Park S. C., Kim K. Y., Lee W. B., Kim S. S. (2005) The activation of ERK1/2 via a tyrosine kinase pathway attenuates trail-induced apoptosis in HeLa cells, *Cancer Invest*, 23, 586–592.
 1202. Siegelin, M. D., Gaiser T., Habel A., Siegelin Y. (2009) Daidzein overcomes TRAIL-resistance in malignant glioma cells by modulating the expression of the intrinsic apoptotic inhibitor, bcl-2, *Neurosci.Lett.*, 454, 223–228.
 1203. Ivanov, V. N., Partridge M. A., Johnson G. E., Huang S. X., Zhou H., Hei T. K. (2008) Resveratrol sensitizes melanomas to TRAIL through modulation of antiapoptotic gene expression, *Exp.Cell Res.*, 314, 1163–1176.
 1204. Mader, I., Wabitsch M., Debatin K. M., Fischer-Posovszky P., Fulda S. (2010) Identification of a novel proapoptotic function of resveratrol in fat cells: SIRT1-independent sensitization to TRAIL-induced apoptosis, *FASEB J.*, 24, 1997–2009.
 1205. Siegelin, M. D., Reuss D. E., Habel A., Rami A., von Deimling A. (2009) Quercetin promotes degradation of survivin and thereby enhances death-receptor-mediated apoptosis in glioma cells, *Neuro.Oncol.*, 11, 122–131.
 1206. Siegelin, M. D., Habel A., Gaiser T. (2008) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) downregulates PEA15 and thereby augments TRAIL-mediated apoptosis in malignant glioma, *Neurosci.Lett.*, 448, 161–165.
 1207. Shankar, S., Chen Q., Siddiqui I., Sarva K., Srivastava R. K. (2007) Sensitization of TRAIL-resistant LNCaP cells by resveratrol (3, 4', 5 tri-hydroxystilbene): molecular mechanisms and therapeutic potential, *J.Mol.Signal.*, 2, 7.
 1208. Rosato, R. R., Dai Y., Almenara J. A., Maggio S. C., Grant S. (2004) Potent antileukemic interactions between flavopiridol and TRAIL/Apo2L involve flavopiridol-mediated XIAP downregulation, *Leukemia*, 18, 1780–1788.
 1209. Shi, R. X., Ong C. N., Shen H. M. (2005) Protein kinase C inhibition and x-linked inhibitor of apoptosis protein degradation contribute to the sensitization

- effect of luteolin on tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in cancer cells, *Cancer Res.*, 65, 7815–7823.
1210. Tang, Y., Li X., Liu Z., Simoneau A. R., Xie J., Zi X. (2010) Flavokawain B, a kava chalcone, induces apoptosis via up-regulation of death-receptor 5 and Bim expression in androgen receptor negative, hormonal refractory prostate cancer cell lines and reduces tumor growth, *Int.J.Cancer*, 127, 1758–1768.
 1211. Basu, A., Haldar S. (2009) Combinatorial effect of epigallocatechin-3-gallate and TRAIL on pancreatic cancer cell death, *Int.J.Oncol.*, 34, 281–286.
 1212. Roberts, M. F., Wink, M. (1998), *Alkaloids. Biochemistry, ecology, and medical applications*, New York, Plenum Press.
 1213. Mandel, S. A., Weinreb O., Amit T., Youdim M. B. (2012) Molecular mechanisms of the neuroprotective/neurorescue action of multi-target green tea polyphenols, *Front Biosci. (Schol.Ed)*, 4, 581–598.
 1214. Dixon Clarke, S. E., Ramsay R. R. (2011) Dietary inhibitors of monoamine oxidase A, *J.Neural Transm.*, 118, 1031–1041.
 1215. Hanrahan, J. R., Chebib M., Johnston G. A. (2011) Flavonoid modulation of GABA(A) receptors, *Br.J.Pharmacol.*, 163, 234–245.
 1216. Jager, A. K., Saaby L. (2011) Flavonoids and the CNS, *Molecules.*, 16, 1471–1485.
 1217. Jang, S., Johnson R. W. (2010) Can consuming flavonoids restore old microglia to their youthful state? *Nutr.Rev.*, 68, 719–728.
 1218. Mandel, S. A., Amit T., Weinreb O., Youdim M. B. (2011) Understanding the broad-spectrum neuroprotective action profile of green tea polyphenols in aging and neurodegenerative diseases, *J.Alzheimers.Dis.*, 25, 187–208.
 1219. Howes, M. J., Perry E. (2011) The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia, *Drugs Aging*, 28, 439–468.
 1220. Rajadhyaksha, M., Boyden T., Liras J., El Kattan A., Brodfuehrer J. (2011) Current advances in delivery of biotherapeutics across the blood-brain barrier, *Curr.Drug Discov.Technol.*, 8, 87–101.
 1221. Nau, R., Sorgel F., Eiffert H. (2010) Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections, *Clin.Microbiol.Rev.*, 23, 858–883.
 1222. Banks, W. A. (2010) Blood-brain barrier as a regulatory interface, *Forum Nutr.*, 63, 102–110.
 1223. Suganuma, M., Okabe S., Oniyama M., Tada Y., Ito H., Fujiki H. (1998) Wide distribution of [3H](–)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue, *Carcinogenesis*, 19, 1771–1776.
 1224. Rangel-Ordóñez, L., Noldner M., Schubert-Zsilavecz M., Wurglics M. (2010) Plasma levels and distribution of flavonoids in rat brain after single and repeated doses of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761(R), *Planta Med.*, 76, 1683–1690.
 1225. Schaffer, S., Halliwell B. (2012) Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations, *Genes Nutr.*, 7, 99–109.
 1226. Nehlig, A. (2012) The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance, *Br.J.Clin.Pharmacol.*, 75, 716–727.
 1227. Camfield, D. A., Scholey A., Pipingas A., Silberstein R., Kras M., Nolidin K., Wesnes K., Pase M., Stough C. (2012) Steady state visually evoked potential (SSVEP) topography changes associated with cocoa flavanol consumption, *Physiol Behav.*, 105, 948–957.

1228. Katz, D. L., Doughty K., Ali A. (2011) Cocoa and chocolate in human health and disease, *Antioxid.Redox.Signal.*, 15, 2779–2811.
1229. Field, D. T., Williams C. M., Butler L. T. (2011) Consumption of cocoa flavanols results in an acute improvement in visual and cognitive functions, *Physiol Behav.*, 103, 255–260.
1230. Kehr, J., Yoshitake S., Ijiri S., Koch E., Noldner M., Yoshitake T. (2012) *Ginkgo biloba* leaf extract (EGb 761(R)) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761(R), *Int.Psychogeriatr.*, 24 Suppl 1, S25–S34.
1231. Devore, E. E., Kang J. H., Breteler M. M., Grodstein F. (2012) Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline, *Ann.Neurol.*, 72, 135–143.
1232. Cherniack, E. P. (2012) A berry thought-provoking idea: the potential role of plant polyphenols in the treatment of age-related cognitive disorders, *Br.J.Nutr.*, 1–7.
1233. Wightman, E. L., Haskell C. F., Forster J. S., Veasey R. C., Kennedy D. O. (2012) Epigallocatechin gallate, cerebral blood flow parameters, cognitive performance and mood in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation, *Hum.Psychopharmacol.*, 27, 177–186.
1234. Spencer, J. P., Vafeiadou K., Williams R. J., Vauzour D. (2012) Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action, *Mol.Aspects Med.*, 33, 83–97.
1235. Giacalone, M., Di Sacco F., Traupe I., Topini R., Forfori F., Giunta F. (2011) Antioxidant and neuroprotective properties of blueberry polyphenols: a critical review, *Nutr.Neurosci.*, 14, 119–125.
1236. Liu, P., Kemper L. J., Wang J., Zahs K. R., Ashe K. H., Pasinetti G. M. (2011) Grape seed polyphenolic extract specifically decreases abeta*56 in the brains of Tg2576 mice, *J.Alzheimers.Dis.*, 26, 657–666.
1237. Srividhya, R., Gayathri R., Kalaiselvi P. (2012) Impact of epigallo catechin-3-gallate on acetylcholine-acetylcholine esterase cycle in aged rat brain, *Neurochem.Int.*, 60, 517–522.
1238. Song, J., Xu H., Liu F., Feng L. (2012) Tea and cognitive health in late life: current evidence and future directions, *J.Nutr.Health Aging*, 16, 31–34.
1239. Andrade, J. P., Assuncao M. (2012) Protective effects of chronic green tea consumption on age-related neurodegeneration, *Curr.Pharm.Des*, 18, 4–14.
1240. Scholey, A., Downey L. A., Ciorciari J., Pipingas A., Nolidin K., Finn M., Wines M., Catchlove S., Terrens A., Barlow E., Gordon L., Stough C. (2012) Acute neurocognitive effects of epigallocatechin gallate (EGCG), *Appetite*, 58, 767–770.
1241. Sachdeva, A. K., Kuhad A., Chopra K. (2011) Epigallocatechin gallate ameliorates behavioral and biochemical deficits in rat model of load-induced chronic fatigue syndrome, *Brain Res.Bull.*, 86, 165–172.
1242. Baluchnejadmojarad, T., Roghani M. (2011) Chronic epigallocatechin-3-gallate ameliorates learning and memory deficits in diabetic rats via modulation of nitric oxide and oxidative stress, *Behav.Brain Res.*, 224, 305–310.
1243. Wang, J., Ferruzzi M. G., Ho L., Blount J., Janle E. M., Gong B., Pan Y., Gowda G. A., Raftery D., Arrieta-Cruz I., Sharma V., Cooper B., Lobo J., Simon J. E., Zhang C., Cheng A., Qian X., Ono K., Teplow D. B., Pavlides C.,

- Dixon R. A., Pasinetti G. M. (2012) Brain-targeted proanthocyanidin metabolites for Alzheimer's disease treatment, *J.Neurosci.*, 32, 5144–5150.
1244. Asha, D. S., Sagar Chandrasekar B. K., Manjula K. R., Ishii N. (2011) Grape seed proanthocyanidin lowers brain oxidative stress in adult and middle-aged rats, *Exp.Gerontol.*, 46, 958–964.
1245. Lu, J., Wu D. M., Zheng Y. L., Hu B., Cheng W., Zhang Z. F. (2012) Purple sweet potato color attenuates domoic acid-induced cognitive deficits by promoting estrogen receptor-alpha-mediated mitochondrial biogenesis signaling in mice, *Free Radic.Biol.Med.*, 52, 646–659.
1246. Anderson, W., Barrows M., Lopez F., Rogers S., Ortiz-Coffie A., Norman D., Hodges J., McDonald K., Barnes D., McCall S., Don J. A., Ceremuga T. E. (2012) Investigation of the anxiolytic effects of naringenin, a component of *Mentha aquatica*, in the male Sprague-Dawley rat, *Holist.Nurs.Pract.*, 26, 52–57.
1247. Viswanatha, G. L., Shylaja H., Rao K. S., Ashwini Y., Kumar V. R., Mohan C. G., Sunil V. G., Kumar M. V., Rajesh S. (2011) Amelioration of immobilization stress-induced biochemical and behavioral alterations and mitochondrial dysfunction by naringin in mice: possible mechanism of nitric oxide modulation, *Zhong.Xi.Yi.Jie.He.Xue.Bao.*, 9, 1254–1263.
1248. Golechha, M., Chaudhry U., Bhatia J., Saluja D., Arya D. S. (2011) Naringin protects against kainic acid-induced status epilepticus in rats: evidence for an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective intervention, *Biol.Pharm. Bull.*, 34, 360–365.
1249. Luzzi, R., Belcaro G., Zulli C., Cesarone M. R., Cornelli U., Dugall M., Hosoi M., Feragalli B. (2011) Pycnogenol(R) supplementation improves cognitive function, attention and mental performance in students, *Panminerva Med.*, 53, 75–82.
1250. Errichi, S., Bottari A., Belcaro G., Cesarone M. R., Hosoi M., Cornelli U., Dugall M., Ledda A., Feragalli B. (2011) Supplementation with Pycnogenol(R) improves signs and symptoms of menopausal transition, *Panminerva Med.*, 53, 65–70.
1251. Pachauri, S. D., Tota S., Khandelwal K., Verma P. R., Nath C., Hanif K., Shukla R., Saxena J. K., Dwivedi A. K. (2012) Protective effect of fruits of *Morinda citrifolia* L. on scopolamine induced memory impairment in mice: a behavioral, biochemical and cerebral blood flow study, *J.Ethnopharmacol.*, 139, 34–41.
1252. Bagheri, M., Roghani M., Joghataei M. T., Mohseni S. (2012) Genistein inhibits aggregation of exogenous amyloid-beta(1–)(4)(0) and alleviates astrogliosis in the hippocampus of rats, *Brain Res.*, 1429, 145–154.
1253. Piotrowska, E., Jakobkiewicz-Banecka J., Maryniak A., Tyłki-Szymanska A., Puk E., Liberek A., Wegrzyn A., Czartoryska B., Słominska-Wojewodzka M., Wegrzyn G. (2011) Two-year follow-up of Sanfilippo Disease patients treated with a genistein-rich isoflavone extract: assessment of effects on cognitive functions and general status of patients, *Med.Sci.Monit.*, 17, CR196–CR202.
1254. Malinowska, M., Wilkinson F. L., Langford-Smith K. J., Langford-Smith A., Brown J. R., Crawford B. E., Vanier M. T., Gryniewicz G., Wynn R. F., Wraith J. E., Wegrzyn G., Bigger B. W. (2010) Genistein improves neuropathology and corrects behaviour in a mouse model of neurodegenerative metabolic disease, *PLoS One.*, Vol.5(12): e14192.

1255. Chtourou, Y., Fetoui H., Garoui e. M., Boudawara T., Zeghal N. (2012) Improvement of cerebellum redox states and cholinergic functions contribute to the beneficial effects of silymarin against manganese-induced neurotoxicity, *Neurochem.Res.*, 37, 469–479.
1256. Murata, N., Murakami K., Ozawa Y., Kinoshita N., Irie K., Shirasawa T., Shimizu T. (2010) Silymarin attenuated the amyloid beta plaque burden and improved behavioral abnormalities in an Alzheimer's disease mouse model, *Biosci.Biotechnol.Biochem.*, 74, 2299–2306.
1257. Marrazzo, G., Bosco P., La Delia F., Scapagnini G., Di Giacomo C., Malaguarnera M., Galvano F., Nicolosi A., Li V. G. (2011) Neuroprotective effect of silibinin in diabetic mice, *Neurosci.Lett.*, 504, 252–256.
1258. Tota, S., Kamat P. K., Shukla R., Nath C. (2011) Improvement of brain energy metabolism and cholinergic functions contributes to the beneficial effects of silibinin against streptozotocin induced memory impairment, *Behav.Brain Res.*, 221, 207–215.
1259. Yin, F., Liu J., Ji X., Wang Y., Zidichouski J., Zhang J. (2011) Silibinin: a novel inhibitor of Abeta aggregation, *Neurochem.Int.*, 58, 399–403.
1260. Wang, Q., Zou L., Liu W., Hao W., Tashiro S., Onodera S., Ikejima T. (2011) Inhibiting NF-kappaB activation and ROS production are involved in the mechanism of silibinin's protection against D-galactose-induced senescence, *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 98, 140–149.
1261. Farr, S. A., Price T. O., Dominguez L. J., Motisi A., Saiano F., Niehoff M. L., Morley J. E., Banks W. A., Ercal N., Barbagallo M. (2012) Extra virgin olive oil improves learning and memory in SAMP8 mice, *J.Alzheimers.Dis.*, 28, 81–92.
1262. Pribis, P., Bailey R. N., Russell A. A., Kilsby M. A., Hernandez M., Craig W. J., Grajales T., Shavlik D. J., Sabate J. (2011) Effects of walnut consumption on cognitive performance in young adults, *Br.J.Nutr.*, 1–9.
1263. Devi, L., Ohno M. (2012) 7,8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, reverses memory deficits and BACE1 elevation in a mouse model of Alzheimer's disease, *Neuropsychopharmacology*, 37, 434–444.
1264. Ishisaka, M., Kakefuda K., Yamauchi M., Tsuruma K., Shimazawa M., Tsuruta A., Hara H. (2011) Luteolin shows an antidepressant-like effect via suppressing endoplasmic reticulum stress, *Biol.Pharm.Bull.*, 34, 1481–1486.
1265. Liu, R. T., Tang J. T., Zou L. B., Fu J. Y., Lu Q. J. (2011) Liquiritigenin attenuates the learning and memory deficits in an amyloid protein precursor transgenic mouse model and the underlying mechanisms, *Eur.J.Pharmacol.*, 669, 76–83.
1266. Karim, N., Curmi J., Gavande N., Johnston G. A., Hanrahan J. R., Tierney M. L., Chebib M. (2012) 2'-Methoxy-6-methylflavone: a novel anxiolytic and sedative with subtype selective activating and modulating actions at GABA(A) receptors, *Br.J.Pharmacol.*, 165, 880–896.
1267. Tongjaroenbuangam, W., Ruksee N., Chantiratikul P., Pakdeenarong N., Kongbuntad W., Govitrapong P. (2011) Neuroprotective effects of quercetin, rutin and okra (*Abelmoschus esculentus* L.) in dexamethasone-treated mice, *Neurochem.Int.*, 59, 677–685.
1268. Richetti, S. K., Blank M., Capiotti K. M., Piato A. L., Bogo M. R., Viana M. R., Bonan C. D. (2011) Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish, *Behav.Brain Res.*, 217, 10–15.

1269. Wasowski, C., Loscalzo L. M., Higgs J., Marder M. (2012) Chronic intraperitoneal and oral treatments with hesperidin induce central nervous system in mice, *Phytother.Res.*, 26, 308–312.
1270. Hasanein, P. (2011) Glabridin as a major active isoflavan from *Glycyrrhiza glabra* (licorice) reverses learning and memory deficits in diabetic rats, *Acta Physiol Hung.*, 98, 221–230.
1271. Ding, B. J., Ma W. W., He L. L., Zhou X., Yuan L. H., Yu H. L., Feng J. F., Xiao R. (2011) Soybean isoflavone alleviates beta-amyloid 1-42 induced inflammatory response to improve learning and memory ability by down regulation of Toll-like receptor 4 expression and nuclear factor-kappa-B activity in rats, *Int.J.Dev.Neurosci.*, 29, 537–542.
1272. Rettberg, J. R., Hamilton R. T., Mao Z., To J., Zhao L., Appt S. E., Register T. C., Kaplan J. R., Brinton R. D. (2011) The effect of dietary soy isoflavones before and after ovariectomy on hippocampal protein markers of mitochondrial bioenergetics and antioxidant activity in female monkeys, *Brain Res.*, 1379, 23–33.
1273. Friedman, J., Frye C. (2011) Anti-anxiety, cognitive, and steroid biosynthetic effects of an isoflavone-based dietary supplement are gonad and sex-dependent in rats, *Brain Res.*, 1379, 164–175.
1274. Santos-Galduroz, R. F., Galduroz J. C., Facco R. L., Hachul H., Tufik S. (2010) Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study, *Braz.J.Med.Biol.Res.*, 43, 1123–1126.
1275. Liu, Y. Q., Xin T. R., Liang J. J., Wang W. M., Zhang Y. Y. (2010) Memory performance, brain excitatory amino acid and acetylcholinesterase activity of chronically aluminum exposed mice in response to soy isoflavones treatment, *Phytother.Res.*, 24, 1451–1456.
1276. De Carvalho, R. S., Duarte F. S., de Lima T. C. (2011) Involvement of GABAergic non-benzodiazepine sites in the anxiolytic-like and sedative effects of the flavonoid baicalein in mice, *Behav.Brain Res.*, 221, 75–82.
1277. Liu, R., Zhang T., Yang H., Lan X., Ying J., Du G. (2011) The flavonoid apigenin protects brain neurovascular coupling against amyloid-beta(2)(5)–(3)(5)-induced toxicity in mice, *J.Alzheimers. Dis.*, 24, 85–100.
1278. Lu, J., Wu D. M., Zheng Z. H., Zheng Y. L., Hu B., Zhang Z. F. (2011) Troxerutin protects against high cholesterol-induced cognitive deficits in mice, *Brain*, 134, 783–797.
1279. Li, W. W., Gao X. M., Wang X. M., Guo H., Zhang B. L. (2011) Icarin inhibits hydrogen peroxide-induced toxicity through inhibition of phosphorylation of JNK/p38 MAPK and p53 activity, *Mutat.Res.*, 708, 1–10.
1280. Urano, T., Tohda C. (2010) Icarin improves memory impairment in Alzheimer's disease model mice (5xFAD) and attenuates amyloid beta-induced neurite atrophy, *Phytother.Res.*, 24, 1658–1663.
1281. Lei, Y., Fu W., Chen J., Xiong C., Wu G., Wei H., Ruan J. (2011) Neuroprotective effects of Abacopterin E from *Abacopteris penangiana* against oxidative stress-induced neurotoxicity, *J.Ethnopharmacol.*, 134, 275–280.
1282. Kim, D. H., Jung H. A., Park S. J., Kim J. M., Lee S., Choi J. S., Cheong J. H., Ko K. H., Ryu J. H. (2010) The effects of daidzin and its aglycon, daidzein, on the scopolamine-induced memory impairment in male mice, *Arch.Pharm.Res.*, 33, 1685–1690.

1283. Maher, P., Dargusch R., Bodai L., Gerard P. E., Purcell J. M., Marsh J. L. (2011) ERK activation by the polyphenols fisetin and resveratrol provides neuroprotection in multiple models of Huntington's disease, *Hum.Mol.Genet.*, 20, 261–270.
1284. Yi, L. T., Xu H. L., Feng J., Zhan X., Zhou L. P., Cui C. C. (2011) Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of nobiletin, *Physiol Behav.*, 102, 1–6.
1285. Abd El Mohsen, M. M., Kuhnle G., Rechner A. R., Schroeter H., Rose S., Jenner P., Rice-Evans C. A. (2002) Uptake and metabolism of epicatechin and its access to the brain after oral ingestion, *Free Radic.Biol.Med.*, 33, 1693–1702.
1286. Mandel, S., Amit T., Reznichenko L., Weinreb O., Youdim M. B. (2006) Green tea catechins as brain-permeable, natural iron chelators-antioxidants for the treatment of neurodegenerative disorders, *Mol.Nutr.Food Res.*, 50, 229–234.
1287. Chao, J., Lau W. K., Huie M. J., Ho Y. S., Yu M. S., Lai C. S., Wang M., Yuen W. H., Lam W. H., Chan T. H., Chang R. C. (2010) A pro-drug of the green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) prevents differentiated SH-SY5Y cells from toxicity induced by 6-hydroxydopamine, *Neurosci.Lett.*, 469, 360–364.
1288. Lambert, J. D., Sang S., Hong J., Kwon S. J., Lee M. J., Ho C. T., Yang C. S. (2006) Peracetylation as a means of enhancing in vitro bioactivity and bioavailability of epigallocatechin-3-gallate, *Drug Metab Dispos.*, 34, 2111–2116.
1289. Huo, C., Wan S. B., Lam W. H., Li L., Wang Z., Landis-Piowar K. R., Chen D., Dou Q. P., Chan T. H. (2008) The challenge of developing green tea polyphenols as therapeutic agents, *Inflammopharmacology.*, 16, 248–252.
1290. Lapchak, P. A. (2012) A Series of Novel Neuroprotective Blood Brain Barrier Penetrating Flavonoid Drugs to Treat Acute Ischemic Stroke, *Curr.Pharm.Des.*, 18, 3694–3703.
1291. Viola, H., Wasowski C., Levi d. S., Wolfman C., Silveira R., Dajas F., Medina J. H., Paladini A. C. (1995) Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects, *Planta Med.*, 61, 213–216.
1292. Jager, A. K., Krydsfeldt K., Rasmussen H. B. (2009) Bioassay-guided isolation of apigenin with GABA-benzodiazepine activity from *Tanacetum parthenium*, *Phytother.Res.*, 23, 1642–1644.
1293. Aguirre-Hernandez, E., Gonzalez-Trujano M. E., Martinez A. L., Moreno J., Kite G., Terrazas T., Soto-Hernandez M. (2010) HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *mexicana*, *J.Ethnopharmacol.*, 127, 91–97.
1294. Saaby, L., Rasmussen H. B., Jager A. K. (2009) MAO-A inhibitory activity of quercetin from *Calluna vulgaris* (L.) Hull, *J.Ethnopharmacol.*, 121, 178–181.
1295. Carter, C. R., Kozuska J. L., Dunn S. M. (2010) Insights into the structure and pharmacology of GABA(A) receptors, *Future.Med.Chem.*, 2, 859–875.
1296. Akabas, M. H. (2004) GABAA receptor structure-function studies: a reexamination in light of new acetylcholine receptor structures, *Int.Rev.Neurobiol.*, 62, 1–43.
1297. Whiting, P. J. (2003) GABA-A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery? *Drug Discov.Today*, 8, 445–450.

1298. Lader, M. (2011) Benzodiazepines revisited – will we ever learn? *Addiction*, 106, 2086–2109.
1299. Wasowski, C., Marder M., Viola H., Medina J. H., Paladini A. C. (2002) Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABA(A) receptors, from *Valeriana wallichii*, *Planta Med.*, 68, 934–936.
1300. Salah, S. M., Jager A. K. (2005) Two flavonoids from *Artemisia herba-alba* Asso with in vitro GABAA-benzodiazepine receptor activity, *J.Ethnopharmacol.*, 99, 145–146.
1301. Medina, J. H., Paladini A. C., Wolfman C., Levi d. S., Calvo D., Diaz L. E., Pena C. (1990) Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties, *Biochem.Pharmacol.*, 40, 2227–2231.
1302. Wang, F., Xu Z., Ren L., Tsang S. Y., Xue H. (2008) GABA A receptor subtype selectivity underlying selective anxiolytic effect of baicalin, *Neuropharmacology*, 55, 1231–1237.
1303. Nilsson, J., Nielsen E. O., Liljefors T., Nielsen M., Sterner O. (2012) 3-Alkyl- and 3-amido-isothiazoloquinolin-4-ones as ligands for the benzodiazepine site of GABA(A) receptors, *Bioorg.Chem.*, 40, 125–130.
1304. Karim, N., Gavande N., Wellendorph P., Johnston G. A., Hanrahan J. R., Chebib M. (2011) 3-Hydroxy-2'-methoxy-6-methylflavone: a potent anxiolytic with a unique selectivity profile at GABA(A) receptor subtypes, *Biochem.Pharmacol.*, 82, 1971–1983.
1305. Fernandez, S. P., Karim N., Mewett K. N., Chebib M., Johnston G. A., Hanrahan J. R. (2012) Flavan-3-ol esters: new agents for exploring modulatory sites on GABA(A) receptors, *Br.J.Pharmacol.*, 165, 965–977.
1306. Jiang, R., Miyamoto A., Martz A., Specht A., Ishibashi H., Kueny-Stotz M., Chassaing S., Brouillard R., de Carvalho L. P., Goeldner M., Nabekura J., Nielsen M., Grutter T. (2011) Retrochalcone derivatives are positive allosteric modulators at synaptic and extrasynaptic GABA(A) receptors in vitro, *Br.J.Pharmacol.*, 162, 1326–1339.
1307. Kim, E. Y., Anderson M., Dryer S. E. (2012) Sustained activation of NMDA receptors in podocytes leads to oxidative stress, mobilization of TRPC6 channels, NFAT activation, and apoptotic cell death, *Mol.Pharmacol.*, 8, 728–737.
1308. Wroge, C. M., Hogins J., Eisenman L., Mennerick S. (2012) Synaptic NMDA receptors mediate hypoxic excitotoxic death, *J.Neurosci.*, 32, 6732–6742.
1309. Joshi, D. C., Singh M., Krishnamurthy K., Joshi P. G., Joshi N. B. (2011) AMPA induced Ca^{2+} influx in motor neurons occurs through voltage gated Ca^{2+} channel and Ca^{2+} permeable AMPA receptor, *Neurochem.Int.*, 59, 913–921.
1310. Davis, M. (2011) NMDA receptors and fear extinction: implications for cognitive behavioral therapy, *Dialogues.Clin.Neurosci.*, 13, 463–474.
1311. Davis, M. (2002) Role of NMDA receptors and MAP kinase in the amygdala in extinction of fear: clinical implications for exposure therapy, *Eur.J. Neurosci.*, 16, 395–398.
1312. Ceolin, L., Bortolotto Z. A., Bannister N., Collingridge G. L., Lodge D., Volianskis A. (2012) A novel anti-epileptic agent, perampanel, selectively inhibits AMPA receptor-mediated synaptic transmission in the hippocampus, *Neurochem.Int.*, 61, 517–522.

1313. Thoeringer, C. K., Henes K., Eder M., Dahlhoff M., Wurst W., Holsboer F., Deussing J. M., Moosmang S., Wotjak C. T. (2012) Consolidation of remote fear memories involves Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) receptor type 1-mediated enhancement of AMPA receptor GluR1 signaling in the dentate gyrus, *Neuropsychopharmacology*, 37, 787–796.
1314. He, Y., Cui J., Lee J. C., Ding S., Chalimoniuk M., Simonyi A., Sun A. Y., Gu Z., Weisman G. A., Wood W. G., Sun G. Y. (2011) Prolonged exposure of cortical neurons to oligomeric amyloid-beta impairs NMDA receptor function via NADPH oxidase-mediated ROS production: protective effect of green tea (–)–epigallocatechin-3-gallate, *ASN.Neuro.*, 3, e00050.
1315. Chang-Mu, C., Jen-Kun L., Shing-Hwa L., Shoei-Yn L. S. (2010) Characterization of neurotoxic effects of NMDA and the novel neuroprotection by phytopolyphenols in mice, *Behav.Neurosci.*, 124, 541–553.
1316. Jang, S., Jeong H. S., Park J. S., Kim Y. S., Jin C. Y., Seol M. B., Kim B. C., Lee M. C. (2010) Neuroprotective effects of (–)–epigallocatechin-3-gallate against quinolinic acid-induced excitotoxicity via PI3K pathway and NO inhibition, *Brain Res.*, 1313, 25–33.
1317. Chen, C. M., Lin J. K., Liu S. H., Lin-Shiau S. Y. (2008) Novel regimen through combination of memantine and tea polyphenol for neuroprotection against brain excitotoxicity, *J.Neurosci.Res.*, 86, 2696–2704.
1318. Shi, C., Wu F., Xu J. (2010) H2O2 and PAF mediate Abeta1-42-induced Ca²⁺ dyshomeostasis that is blocked by EGb761, *Neurochem.Int.*, 56, 893–905.
1319. Lu, J., Wu D. M., Hu B., Cheng W., Zheng Y. L., Zhang Z. F., Ye Q., Fan S. H., Shan Q., Wang Y. J. (2010) Chronic administration of troxerutin protects mouse brain against D-galactose-induced impairment of cholinergic system, *Neurobiol.Learn.Mem.*, 93, 157–164.
1320. Campos-Esparza, M. R., Sanchez-Gomez M. V., Matute C. (2009) Molecular mechanisms of neuroprotection by two natural antioxidant polyphenols, *Cell Calcium*, 45, 358–368.
1321. Saleh, M. C., Connell B. J., Saleh T. M. (2010) Resveratrol preconditioning induces cellular stress proteins and is mediated via NMDA and estrogen receptors, *Neuroscience*, 166, 445–454.
1322. Ibarretxe, G., Sanchez-Gomez M. V., Campos-Esparza M. R., Alberdi E., Matute C. (2006) Differential oxidative stress in oligodendrocytes and neurons after excitotoxic insults and protection by natural polyphenols, *Glia*, 53, 201–211.
1323. Zhang, H., Schools G. P., Lei T., Wang W., Kimelberg H. K., Zhou M. (2008) Resveratrol attenuates early pyramidal neuron excitability impairment and death in acute rat hippocampal slices caused by oxygen-glucose deprivation, *Exp.Neurol.*, 212, 44–52.
1324. Lee, E., Eom J. E., Kim H. L., Kang D. H., Jun K. Y., Jung D. S., Kwon Y. (2012) Neuroprotective effect of undecylenic acid extracted from *Ricinus communis* L. through inhibition of mu-calpain, *Eur.J.Pharm.Sci.*, 46, 17–25.
1325. Kashyap, M. P., Singh A. K., Siddiqui M. A., Kumar V., Tripathi V. K., Khanna V. K., Yadav S., Jain S. K., Pant A. B. (2010) Caspase cascade regulated mitochondria mediated apoptosis in monocrotophos exposed PC12 cells, *Chem.Res.Toxicol.*, 23, 1663–1672.
1326. Jenkins, M. A., Traynelis S. F. (2012) PKC phosphorylates GluA1–Ser831 to enhance AMPA receptor conductance, *Channels (Austin)*, 6, 60–64.

1327. Xiao, Z., Jaiswal M. K., Deng P. Y., Matsui T., Shin H. S., Porter J. E., Lei S. (2012) Requirement of phospholipase C and protein kinase C in cholecystokinin-mediated facilitation of NMDA channel function and anxiety-like behavior, *Hippocampus*, 22, 1438–1450.
1328. Yarnall, A., Rochester L., Burn D. J. (2011) The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease, *Mov Disord.*, 26, 2496–2503.
1329. Craig, L. A., Hong N. S., McDonald R. J. (2011) Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease, *Neurosci.Biobehav. Rev.*, 35, 1397–1409.
1330. Schliebs, R., Arendt T. (2011) The cholinergic system in aging and neuronal degeneration, *Behav.Brain Res.*, 221, 555–563.
1331. Uriarte-Pueyo, I., Calvo M. I. (2011) Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors, *Curr.Med.Chem.*, 18, 5289–5302.
1332. Kim, H. K., Kim M., Kim S., Kim M., Chung J. H. (2004) Effects of green tea polyphenol on cognitive and acetylcholinesterase activities, *Biosci.Biotechnol. Biochem.*, 68, 1977–1979.
1333. Tota, S., Awasthi H., Kamat P. K., Nath C., Hanif K. (2010) Protective effect of quercetin against intracerebral streptozotocin induced reduction in cerebral blood flow and impairment of memory in mice, *Behav.Brain Res.*, 209, 73–79.
1334. Papandreou, M. A., Dimakopoulou A., Linardaki Z. I., Cordopatis P., Klimis-Zacas D., Margarity M., Lamari F. N. (2009) Effect of a polyphenol-rich wild blueberry extract on cognitive performance of mice, brain antioxidant markers and acetylcholinesterase activity, *Behav.Brain Res.*, 198, 352–358.
1335. Zhang, L., Cao H., Wen J., Xu M. (2009) Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate enhances the inhibitory effect of huperzine A on acetylcholinesterase by increasing the affinity with serum albumin, *Nutr. Neurosci.*, 12, 142–148.
1336. Xiao, J., Chen X., Zhang L., Talbot S. G., Li G. C., Xu M. (2008) Investigation of the mechanism of enhanced effect of EGCG on huperzine A's inhibition of acetylcholinesterase activity in rats by a multispectroscopic method, *J.Agric.Food Chem.*, 56, 910–915.
1337. Tiwari, V., Kuhad A., Chopra K. (2010) Epigallocatechin-3-gallate ameliorates alcohol-induced cognitive dysfunctions and apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain, *Int.J.Neuropsychopharmacol.*, 13, 1053–1066.
1338. Orhan, I., Kartal M., Tosun F., Sener B. (2007) Screening of various phenolic acids and flavonoid derivatives for their anticholinesterase potential, *Z.Naturforsch.C.*, 62, 829–832.
1339. Min, B. S., Cuong T. D., Lee J. S., Shin B. S., Woo M. H., Hung T. M. (2010) Cholinesterase inhibitors from *Cleistocalyx operculatus* buds, *Arch.Pharm. Res.*, 33, 1665–1670.
1340. Selvakumar, K., Bavithra S., Krishnamoorthy G., Venkataraman P., Arunakaran J. (2012) Polychlorinated biphenyls-induced oxidative stress on rat hippocampus: a neuroprotective role of quercetin, *ScientificWorldJournal.*, 2012, 980314.
1341. Longley, D. B., Johnston P. G. (2005) Molecular mechanisms of drug resistance, *J.Pathol.*, 205, 275–292.

1342. Lee, C. H. (2010) Reversing agents for ATP-binding cassette drug transporters, *Methods Mol.Biol.*, 596, 325–340.
1343. Kos, V., Ford R. C. (2009) The ATP-binding cassette family: a structural perspective, *Cell Mol.Life Sci.*, 66, 3111–3126.
1344. Toyoda, Y., Hagiya Y., Adachi T., Hoshijima K., Kuo M. T., Ishikawa T. (2008) MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: historical background and new research directions, *Xenobiotica*, 38, 833–862.
1345. Lage, H. (2003) ABC-transporters: implications on drug resistance from microorganisms to human cancers, *Int.J.Antimicrob.Agents*, 22, 188–199.
1346. Dean, M. (2005) The genetics of ATP-binding cassette transporters, *Methods Enzymol.*, 400, 409–429.
1347. Tucker, T. G., Milne A. M., Fournel-Gigleux S., Fenner K. S., Coughtrie M. W. (2012) Absolute immunoquantification of the expression of ABC transporters P-glycoprotein, breast cancer resistance protein and multidrug resistance-associated protein 2 in human liver and duodenum, *Biochem. Pharmacol.*, 83, 279–285.
1348. Sharom, F. J. (2008) ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance, *Pharmacogenomics.*, 9, 105–127.
1349. Wesolowska, O. (2011) Interaction of phenothiazines, stilbenes and flavonoids with multidrug resistance-associated transporters, P-glycoprotein and MRP1, *Acta Biochim.Pol.*, 58, 433–448.
1350. Mahringer, A., Ott M., Reimold I., Reichel V., Fricker G. (2011) The ABC of the blood-brain barrier – regulation of drug efflux pumps, *Curr.Pharm.Des*, 17, 2762–2770.
1351. Patak, P., Hermann D. M. (2011) ATP-binding cassette transporters at the blood-brain barrier in ischaemic stroke, *Curr.Pharm.Des*, 17, 2787–2792.
1352. Hartz, A. M., Bauer B. (2010) Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier: new targets for CNS therapy, *Mol.Interv.*, 10, 293–304.
1353. Pohl, A., Devaux P. F., Herrmann A. (2005) Function of prokaryotic and eukaryotic ABC proteins in lipid transport, *Biochim.Biophys.Acta*, 1733, 29–52.
1354. Crowe, A., Tan A. M. (2012) Oral and inhaled corticosteroids: differences in P-glycoprotein (ABCB1) mediated efflux, *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 260, 294–302.
1355. Iqbal, M., Gibb W., Matthews S. G. (2011) Corticosteroid regulation of P-glycoprotein in the developing blood-brain barrier, *Endocrinology*, 152, 1067–1079.
1356. Li, C., Kim M., Choi H., Choi J. (2011) Effects of baicalein on the pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats: possible role of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by baicalein, *Arch.Pharm.Res.*, 34, 1965–1972.
1357. Shin, S. C., Li C., Choi J. S. (2009) Effects of baicalein, an antioxidant, on the bioavailability of doxorubicin in rats: possible role of P-glycoprotein inhibition by baicalein, *Pharmazie*, 64, 579–583.
1358. Kothandan, G., Gadhe C. G., Madhavan T., Choi C. H., Cho S. J. (2011) Docking and 3D-QSAR (quantitative structure activity relationship) studies of flavones, the potent inhibitors of P-glycoprotein targeting the nucleotide binding domain, *Eur.J.Med.Chem.*, 46, 4078–4088.

1359. Choi, J. S., Piao Y. J., Kang K. W. (2011) Effects of quercetin on the bioavailability of doxorubicin in rats: role of CYP3A4 and P-gp inhibition by quercetin, *Arch.Pharm.Res.*, 34, 607–613.
1360. Choi, S. J., Shin S. C., Choi J. S. (2011) Effects of myricetin on the bioavailability of doxorubicin for oral drug delivery in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by myricetin, *Arch.Pharm.Res.*, 34, 309–315.
1361. He, L., Zhao C., Yan M., Zhang L. Y., Xia Y. Z. (2009) Inhibition of P-glycoprotein function by procyanidine on blood-brain barrier, *Phytother.Res.*, 23, 933–937.
1362. Kuo, T. C., Chiang P. C., Yu C. C., Nakagawa-Goto K., Bastow K. F., Lee K. H., Guh J. H. (2011) A unique P-glycoprotein interacting agent displays anticancer activity against hepatocellular carcinoma through inhibition of GRP78 and mTOR pathways, *Biochem.Pharmacol.*, 81, 1136–1144.
1363. Tran, V. H., Marks D., Duke R. K., Bebawy M., Duke C. C., Roufogalis B. D. (2011) Modulation of P-glycoprotein-mediated anticancer drug accumulation, cytotoxicity, and ATPase activity by flavonoid interactions, *Nutr.Cancer*, 63, 435–443.
1364. Di Pietro, A., Conseil G., Perez-Victoria J. M., Dayan G., Baubichon-Cortay H., Trompier D., Steinfels E., Jault J. M., de Wet H., Maitrejean M., Comte G., Boumendjel A., Mariotte A. M., Dumontet C., McIntosh D. B., Goffeau A., Castans S., Gamarro F., Barron D. (2002) Modulation by flavonoids of cell multidrug resistance mediated by P-glycoprotein and related ABC transporters, *Cell Mol.Life Sci.*, 59, 307–322.
1365. Wesolowska, O., Wisniewski J., Sroda K., Krawczenko A., Bielawska-Pohl A., Paprocka M., Dus D., Michalak K. (2010) 8-Prenylnaringenin is an inhibitor of multidrug resistance-associated transporters, P-glycoprotein and MRP1, *Eur.J.Pharmacol.*, 644, 32–40.
1366. Choi, C. H., Kim J. H., Kim S. H. (2004) Reversal of P-glycoprotein-mediated MDR by 5,7,3',4',5'-pentamethoxyflavone and SAR, *Biochem.Biophys.Res. Commun.*, 320, 672–679.
1367. Ohtani, H., Ikegawa T., Honda Y., Kohyama N., Morimoto S., Shoyama Y., Juichi M., Naito M., Tsuruo T., Sawada Y. (2007) Effects of various methoxyflavones on vincristine uptake and multidrug resistance to vincristine in P-gp-overexpressing K562/ADM cells, *Pharm.Res.*, 24, 1936–1943.
1368. Sheu, M. T., Liou Y. B., Kao Y. H., Lin Y. K., Ho H. O. (2010) A quantitative structure-activity relationship for the modulation effects of flavonoids on P-glycoprotein-mediated transport, *Chem.Pharm.Bull. (Tokyo)*, 58, 1187–1194.
1369. Boumendjel, A., Di Pietro A., Dumontet C., Barron D. (2002) Recent advances in the discovery of flavonoids and analogs with high-affinity binding to P-glycoprotein responsible for cancer cell multidrug resistance, *Med.Res. Rev.*, 22, 512–529.
1370. Boccard, J., Bajot F., Di Pietro A., Rudaz S., Boumendjel A., Nicolle E., Carrupt P. A. (2009) A 3D linear solvation energy model to quantify the affinity of flavonoid derivatives toward P-glycoprotein, *Eur.J.Pharm.Sci.*, 36, 254–264.
1371. Chan, K. F., Zhao Y., Chow T. W., Yan C. S., Ma D. L., Burkett B. A., Wong I. L., Chow L. M., Chan T. H. (2009) Flavonoid dimers as bivalent modulators for P-glycoprotein-based multidrug resistance: structure-activity relationships, *ChemMedChem.*, 4, 594–614.

1372. Hendrich, A. B., Michalak K. (2003) Lipids as a target for drugs modulating multidrug resistance of cancer cells, *Curr.Drug Targets.*, 4, 23–30.
1373. Wang, R. B., Kuo C. L., Lien L. L., Lien E. J. (2003) Structure-activity relationship: analyses of P-glycoprotein substrates and inhibitors, *J.Clin. Pharm.Ther.*, 28, 203–228.
1374. Broccatelli, F., Carosati E., Neri A., Frosini M., Goracci L., Oprea T. I., Cruciani G. (2011) A novel approach for predicting P-glycoprotein (ABCB1) inhibition using molecular interaction fields, *J.Med.Chem.*, 54, 1740–1751.
1375. Wink, M., Ashour M. L., El Readı M. Z. (2012) Secondary Metabolites from Plants Inhibiting ABC Transporters and Reversing Resistance of Cancer Cells and Microbes to Cytotoxic and Antimicrobial Agents, *Front Microbiol.*, 3, 130.
1376. Pick, A., Muller H., Mayer R., Haenisch B., Pajeva I. K., Weigt M., Bonisch H., Muller C. E., Wiese M. (2011) Structure-activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP), *Bioorg.Med.Chem.*, 19, 2090–2102.
1377. Boumendjel, A., Macalou S., Valdameri G., Pozza A., Gauthier C., Arnaud O., Nicolle E., Magnard S., Falson P., Terreux R., Carrupt P. A., Payen L., Di Pietro A. (2011) Targeting the multidrug ABCG2 transporter with flavonoidic inhibitors: in vitro optimization and in vivo validation, *Curr.Med.Chem.*, 18, 3387–3401.
1378. Boumendjel, A. (2003) Aurones: a subclass of flavones with promising biological potential, *Curr.Med.Chem.*, 10, 2621–2630.
1379. Gilchrest, B. A. (2011) Molecular aspects of tanning, *J.Invest Dermatol.*, 131, E14–E17.
1380. Nichols, J. A., Katiyar S. K. (2010) Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms, *Arch. Dermatol.Res.*, 302, 71–83.
1381. Kanavy, H. E., Gerstenblith M. R. (2011) Ultraviolet radiation and melanoma, *Semin.Cutan.Med.Surg.*, 30, 222–228.
1382. Afaq, F., Katiyar S. K. (2011) Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis, *Mini.Rev.Med.Chem.*, 11, 1200–1215.
1383. Юрин, В. О., Ким Ю. А., Музафаров Е. Н. (2004) Структурные изменения липидных мембран и коллагена, облученных УФ-светом и защитное действие растительных экстрактов, *Биофизика*, 49, 666–673.
1384. Gu, W., Liu W., Yang X., Zhao X., Yuan X., Ma H., Tian Y., Meng R. (2011) Effects of intense pulsed light and ultraviolet A on metalloproteinases and extracellular matrix expression in human skin, *Photomed.Laser Surg.*, 29, 97–103.
1385. Quan, T., Qin Z., Xu Y., He T., Kang S., Voorhees J. J., Fisher G. J. (2010) Ultraviolet irradiation induces CYR61/CCN1, a mediator of collagen homeostasis, through activation of transcription factor AP-1 in human skin fibroblasts, *J.Invest Dermatol.*, 130, 1697–1706.
1386. Hwang, Y. P., Oh K. N., Yun H. J., Jeong H. G. (2011) The flavonoids apigenin and luteolin suppress ultraviolet A-induced matrix metalloproteinase-1 expression via MAPKs and AP-1-dependent signaling in HaCaT cells, *J.Dermatol.Sci.*, 61, 23–31.
1387. Lee, C. W., Na Y., Park N. H., Kim H. S., Ahn S. M., Kim J. W., Kim H. K., Jang Y. P. (2012) Amentoflavone inhibits UVB-induced matrix metallo-

- proteinase-1 expression through the modulation of AP-1 components in normal human fibroblasts, *Appl.Biochem.Biotechnol.*, 166, 1137–1147.
1388. Jackson, J. K., Zhao J., Wong W., Burt H. M. (2010) The inhibition of collagenase induced degradation of collagen by the galloyl-containing polyphenols tannic acid, epigallocatechin gallate and epicatechin gallate, *J.Mater. Sci.Mater.Med.*, 21, 1435–1443.
 1389. Tang, H. R., Covington A. D., Hancock R. A. (2003) Structure-activity relationships in the hydrophobic interactions of polyphenols with cellulose and collagen, *Biopolymers*, 70, 403–413.
 1390. Тараховский, Ю. С., Селезнева И. И., Васильева Н. А., Егорочкин М. А., Ким Ю. А. (2007) Ускорение фибриллообразования и температурная стабилизация фибрилл коллагена в присутствии таксифолина (дигидрокверцетина), *Бюлл.эксп.биол.мед.*, 144, 640–643.
 1391. Beak, S. M., Lee Y. S., Kim J. A. (2004) NADPH oxidase and cyclooxygenase mediate the ultraviolet B-induced generation of reactive oxygen species and activation of nuclear factor-kappa-B in HaCaT human keratinocytes, *Biochimie*, 86, 425–429.
 1392. Rundhaug, J. E., Mikulec C., Pavone A., Fischer S. M. (2007) A role for cyclooxygenase-2 in ultraviolet light-induced skin carcinogenesis, *Mol.Carcinog.*, 46, 692–698.
 1393. Kamijo, M., Nishiyama C., Takagi A., Nakano N., Hara M., Ikeda S., Okumura K., Ogawa H. (2012) Cyclooxygenase-2 inhibition restores ultraviolet B-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in keratinocytes: possible therapeutic approach of cyclooxygenase-2 inhibition for treatment of Darier disease, *Br.J.Dermatol.*, 166, 1017–1022.
 1394. Rodriguez-Burford, C., Tu J. H., Mercurio M., Carey D., Han R., Gordon G., Niwas S., Bell W., Elmets C. A., Grizzle W., Pentland A. P. (2005) Selective cyclooxygenase-2 inhibition produces heterogeneous erythema response to ultraviolet irradiation, *J.Invest Dermatol.*, 125, 1317–1320.
 1395. Kimura, Y., Sumiyoshi M. (2011) Effects of baicalin and wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis* roots on skin damage in acute UVB-irradiated hairless mice, *Eur.J.Pharmacol.*, 661, 124–132.
 1396. Zhou, B. R., Liu W. L., Luo D. (2011) Protective effect of baicalin against multiple ultraviolet B exposure-mediated injuries in C57BL/6 mouse skin, *Arch.Pharm.Res.*, 34, 261–268.
 1397. Petrova, A., Davids L. M., Rautenbach F., Marnewick J. L. (2011) Photoprotection by honeybush extracts, hesperidin and mangiferin against UVB-induced skin damage in SKH-1 mice, *J.Photochem.Photobiol.B*, 103, 126–139.
 1398. Yoon, J. H., Lim T. G., Lee K. M., Jeon A. J., Kim S. Y., Lee K. W. (2011) Tangeretin reduces ultraviolet B (UVB)-induced cyclooxygenase-2 expression in mouse epidermal cells by blocking mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation and reactive oxygen species (ROS) generation, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 222–228.
 1399. Wolfe, U., Esser P. R., Simon-Haarhaus B., Martin S. F., Lademann J., Schempp C. M. (2011) UVB-induced DNA damage, generation of reactive oxygen species, and inflammation are effectively attenuated by the flavonoid luteolin in vitro and in vivo, *Free Radic.Biol.Med.*, 50, 1081–1093.
 1400. Kim, J. K., Mun S., Kim M. S., Kim M. B., Sa B. K., Hwang J. K. (2012) 5,7-Dimethoxyflavone, an activator of PPARalpha/gamma, inhibits UVB-

- induced MMP expression in human skin fibroblast cells, *Exp.Dermatol.*, 21, 211–216.
1401. Roy, S., Deep G., Agarwal C., Agarwal R. (2012) Silibinin prevents ultraviolet B radiation-induced epidermal damages in JB6 cells and mouse skin in a p53-GADD45alpha-dependent manner, *Carcinogenesis*, 33, 629–636.
 1402. Wu, N. L., Fang J. Y., Chen M., Wu C. J., Huang C. C., Hung C. F. (2011) Chrysin protects epidermal keratinocytes from UVA- and UVB-induced damage, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 8391–8400.
 1403. Lee, E. R., Kim J. H., Choi H. Y., Jeon K., Cho S. G. (2011) Cytoprotective effect of eriodictyol in UV-irradiated keratinocytes via phosphatase-dependent modulation of both the p38 MAPK and Akt signaling pathways, *Cell Physiol Biochem.*, 27, 513–524.
 1404. Matito, C., Agell N., Sanchez-Tena S., Torres J. L., Cascante M. (2011) Protective effect of structurally diverse grape procyanidin fractions against UV-induced cell damage and death, *J.Agric.Food Chem.*, 59, 4489–4495.
 1405. Kang, Y. G., Choi E. J., Choi Y., Hwang J. K. (2011) 5,7-dimethoxyflavone induces melanogenesis in B16F10 melanoma cells through cAMP-dependent signalling, *Exp.Dermatol.*, 20, 445–447.
 1406. Lee, D. E., Lee K. W., Byun S., Jung S. K., Song N., Lim S. H., Heo Y. S., Kim J. E., Kang N. J., Kim B. Y., Bowden G. T., Bode A. M., Lee H. J., Dong Z. (2011) 7,3',4'-Trihydroxyisoflavone, a metabolite of the soy isoflavone daidzein, suppresses ultraviolet B-induced skin cancer by targeting Cot and MKK4, *J.Biol.Chem.*, 286, 14246–14256.
 1407. Schmieder, R., Edwards R. (2012) Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches, *Future.Microbiol.*, 7, 73–89.
 1408. van Duijn, P. J., Dautzenberg M. J., Oostdijk E. A. (2011) Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs, *Curr.Opin.Crit Care*, 17, 658–665.
 1409. Giedraitiene, A., Vitkauskienė A., Naginiene R., Pavilionis A. (2011) Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria, *Medicina (Kaunas.)*, 47, 137–146.
 1410. Cushnie, T. P., Lamb A. J. (2011) Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids, *Int.J.Antimicrob.Agents*, 38, 99–107.
 1411. Rios, J. L., Recio M. C. (2005) Medicinal plants and antimicrobial activity, *J.Ethnopharmacol.*, 100, 80–84.
 1412. Arakawa, H., Maeda M., Okubo S., Shimamura T. (2004) Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin, *Biol.Pharm.Bull.*, 27, 277–281.
 1413. Tamura, M., Saito H., Kikuchi K., Ishigami T., Toyama Y., Takami M., Ochiai K. (2011) Antimicrobial activity of Gel-entrapped catechins toward oral microorganisms, *Biol.Pharm.Bull.*, 34, 638–643.
 1414. Oktyabrsky, O., Vysochina G., Muzyka N., Samoiloza Z., Kukushkina T., Smirnova G. (2009) Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems, *J.Appl.Microbiol.*, 106, 1175–1183.
 1415. Smirnova, G. V., Samoylova Z. Y., Muzyka N. G., Oktyabrsky O. N. (2009) Influence of polyphenols on *Escherichia coli* resistance to oxidative stress, *Free Radic.Biol.Med.*, 46, 759–768.
 1416. Oyedemi, S. O., Afolayan A. J. (2011) Antibacterial and antioxidant activities of hydroalcoholic stem bark extract of *Schotia latifolia* Jacq, *Asian Pac.J.Trop.Med.*, 4, 952–958.

1417. Cushnie, T. P., Lamb A. J. (2005) Detection of galangin-induced cytoplasmic membrane damage in *Staphylococcus aureus* by measuring potassium loss, *J.Ethnopharmacol.*, 101, 243–248.
1418. Stapleton, P. D., Shah S., Ehlert K., Hara Y., Taylor P. W. (2007) The beta-lactam-resistance modifier (–)-epicatechin gallate alters the architecture of the cell wall of *Staphylococcus aureus*, *Microbiology*, 153, 2093–2103.
1419. Kigai, H., Nakae T., Hara Y., Shimamura T. (1993) Bactericidal catechins damage the lipid bilayer, *Biochim.Biophys.Acta*, 1147, 132–136.
1420. Hendrich, A. B., Malon R., Pola A., Shirataki Y., Motohashi N., Michalak K. (2002) Differential interaction of *Sophora* isoflavonoids with lipid bilayers, *Eur.J.Pharm.Sci.*, 16, 201–208.
1421. Li, B. H., Zhang R., Du Y. T., Sun Y. H., Tian W. X. (2006) Inactivation mechanism of the beta-ketoacyl-[acyl carrier protein] reductase of bacterial type-II fatty acid synthase by epigallocatechin gallate, *Biochem.Cell Biol.*, 84, 755–762.
1422. Bernal, P., Lemaire S., Pinho M. G., Mobashery S., Hinds J., Taylor P. W. (2010) Insertion of epicatechin gallate into the cytoplasmic membrane of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disrupts penicillin-binding protein (PBP) 2a-mediated beta-lactam resistance by delocalizing PBP2, *J.Biol.Chem.*, 285, 24055–24065.
1423. Eumkeb, G., Sakdarat S., Siriwong S. (2010) Reversing beta-lactam antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* with galangin from *Alpinia officinarum* Hance and synergism with ceftazidime, *Phytomedicine.*, 18, 40–45.
1424. Gradisar, H., Pristovsek P., Plaper A., Jerala R. (2007) Green tea catechins inhibit bacterial DNA gyrase by interaction with its ATP binding site, *J.Med.Chem.*, 50, 264–271.
1425. Wang, Q., Wang H., Xie M. (2010) Antibacterial mechanism of soybean isoflavone on *Staphylococcus aureus*, *Arch.Microbiol.*, 192, 893–898.
1426. Wu, D., Kong J., Han C., Chen J., Hu L., Jiang H., Shen X. (2008) D-Alanine:D-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin, *Int.J.Antimicrob.Agents*, 32, 421–426.
1427. Chinnam, N., Dadi P. K., Sabri S. A., Ahmad M., Kabir M. A., Ahmad Z. (2010) Dietary bioflavonoids inhibit *Escherichia coli* ATP synthase in a differential manner, *Int.J.Biol.Macromol.*, 46, 478–486.
1428. Zhang, F., Luo S. Y., Ye Y. B., Zhao W. H., Sun X. G., Wang Z. Q., Li R., Sun Y. H., Tian W. X., Zhang Y. X. (2008) The antibacterial efficacy of an aceraceous plant [*Shantung maple* (*Acer truncatum* Bunge)] may be related to inhibition of bacterial beta-oxoacyl-acyl carrier protein reductase (FabG), *Biotechnol.Appl.Biochem.*, 51, 73–78.
1429. Zhang, L., Kong Y., Wu D., Zhang H., Wu J., Chen J., Ding J., Hu L., Jiang H., Shen X. (2008) Three flavonoids targeting the beta-hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase from *Helicobacter pylori*: crystal structure characterization with enzymatic inhibition assay, *Protein Sci.*, 17, 1971–1978.
1430. Brown, A. K., Papaemmanouil A., Bhowruth V., Bhatt A., Dover L. G., Besra G. S. (2007) Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in *Mycobacterium tuberculosis* fatty acid synthase II, *Microbiology*, 153, 3314–3322.
1431. Jeong, K. W., Lee J. Y., Kang D. I., Lee J. U., Shin S. Y., Kim Y. (2009) Screening of flavonoids as candidate antibiotics against *Enterococcus faecalis*, *J.Nat.Prod.*, 72, 719–724.

Принятые сокращения

- AA – арахидоновая кислота (arachidonic acid). Полиненасыщенная C20:4, омега-6, жирная кислота, вторичный мессенджер, ключевой интермедиат воспалительных процессов, вазодилататор.
- AhR – рецептор арильных (фенильных) углеводов (aryl hydrocarbon receptor). Через арильный сигнальный путь индуцируется экспрессия ферментов детоксикации (цитохромы P450, NQO1 и др.).
- Akt – другое название: протеинкиназа B (protein kinase B, PKB). Серин/треонин-специфическая протеинкиназа. Участвует в метаболизме глюкозы, апоптозе и пролиферации.
- AMPA – аминотимилфосфоновая кислота (aminomethylphosphonic acid). Блокатор рецепторов AMPA, являющихся разновидностью глутаматных рецепторов.
- AP1 – белок-активатор (activator protein). Фактор транскрипции. Регулирует экспрессию генов в ответ на действие цитокинов, факторов роста, стресс, инфекцию.
- Bak – киназа, ассоциированная с Bcl-2 (рецептор брассиностероидов (brassinosteroids) – гормонов растений. У животных участвует в регуляции апоптоза.
- Bax – Bcl-2-ассоциированный X-белок (Bcl-2-associated X protein). Белок апоптоза. Внедряется во внешнюю мембрану митохондрий, что инициирует выход цитохрома c и ведет к апоптозу.
- BBB – гематоэнцефалический барьер (blood-brain barrier). Барьер, образованный клетками эндотелия капилляров центральной нервной системы. Препятствует проникновению патогенов и токсинов в мозг.
- Bcl-2 – регулятор апоптоза В-клеток лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2). Семейство белков, регулирующих проницаемость внешней мембраны митохондрий, ответственных за апоптоз многих типов клеток, включая лимфоциты, нейроны и др.
- BCRP – белок лекарственной устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistance protein).
- Bid – белок апоптоза семейства Bcl-2 (BH3 interacting-domain death agonist).
- bZIP – лейциновый zipper-домен. Присутствует у ДНК-связывающих белков эукариот.
- c-FLIP – регулятор апоптоза (другие названия: CASP8 или FADD-like apoptosis regulator).
- COX – циклооксигеназа (cyclooxygenase). Фермент, участвующий в синтезе простаноидов: простагландинов, простациклинов и тромбоксанов, участвующих в регуляции воспалительных процессов.
- DISC – сигнальный комплекс, индуцирующий гибель клеток (death-unducing signaling complex). Мультибелковый комплекс плазматической мембраны, образованный рецепторами клеточной смерти.

- DMPC – димиристоилфосфатидилхолин. Синтетический глицерофосфолипид. Углеводородные цепи образованы двумя остатками миристиновой кислоты.
- DR – рецептор клеточной смерти (death receptor) или другое название TNFR (Tumor necrosis factor receptor). Рецептор на поверхности клеток, связывающий факторы некроза опухолей, например TNF-alpha.
- EGCG – эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate). Эфир эпигаллокатехина и галловой кислоты. Наиболее характерный катехин зеленого чая, имеет важное терапевтическое значение.
- EPA – эйкозопентановая кислота (eicosapentaenoic acid). Полиненасыщенная жирная кислота (C20:5, омега-3). Предшественник в синтезе эйкозаноидов: простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов.
- ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular-signal-regulated kinases). Участвуют в регуляции митоза, мейоза, роста и дифференцировки клеток.
- FasL – лиганд рецептора FAS (FAS-ligand). Трансмембранный белок, лиганд рецептора клеточной смерти, находящегося на поверхности клеток. Компонент иммунной антиканцерогенной защиты.
- GABA – гамма-аминомасляная кислота (gamma-aminobutyric acid). Важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы. Взаимодействует с рецепторами GABA в синапсах.
- GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком (G protein coupled receptors). Широко распространенные трансмембранные рецепторы гормонов, нейромедиаторов, феромонов и многих других агентов.
- GRB2 – рецептор-связывающий белковый фактор роста 2 (growth factor receptor-bound protein 2). Белковый комплекс, взаимодействующий с регуляторными белками на поверхности клеток. Регулирует рост и пролиферацию клеток.
- HDAC – диацетилаза гистонов (histone deacetylase). Влияет на структуру гистоновых белков. Регулирует экспрессию генов.
- HPETE – гидропероксиэйкозотетраеновая кислота (5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid). Другое название – гидропероксид арахидоновой кислоты (arachidonic acid 5-hydroperoxide). Интермедиат в продукции лейкотриенов A4.
- HRE – элемент гормонального ответа (hormone response element). Короткая последовательность ДНК в области промотора. Связывает рецепторы гормонов. Регулирует экспрессию генов.
- IAP – ингибиторы апоптоза (inhibitors of apoptosis). Семейство белков, повышающих выживаемость клеток.
- ICAM1 – молекула межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1), известна также как кластер дифференциации 54 (cluster of differentiation 54). Гликопротеин поверхности клеток эндотелия и иммунной системы.

- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor). Гормон белковой природы, сходный по структуре с инсулином. Ингибитор апоптоза.
- IKK – ингибитор ядерного фактора каппа-B-киназы (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase). Компонент сигнального пути, участвующего в иммунном ответе. Тормозит экспрессию белков воспаления.
- IL – интерлейкин (interleukin). Белковый цитокин. Сигнальная молекула, продуцируемая клетками эпителия и макрофагами. Регулятор иммунного ответа.
- iNOS – индуцибельная форма синтазы окиси азота (nitric oxide synthase). Фермент, производящий окись азота. Участвует в иммунном ответе.
- IkB – ингибитор ядерного фактора каппа-B (inhibitor of kappa-B). Протеинкиназа, ферментативный комплекс, участвующий в клеточном ответе B-лейкоцитов на воспаление.
- JAK – киназа Януса (janus kinase). Относится к тирозинкиназам. Передает сигналы цитокинов по пути JAK-STAT от поверхности клетки через цитоплазму к ядру, где регулирует экспрессию генов.
- JNK – протеинкиназа (c-Jun N-terminal kinase). Принадлежит к семейству митоген-активируемых протеинкиназ. Участвует в развитии стресса (тепловой шок, осмотический шок и др.).
- LOX – липооксигеназы (lipoxygenases). Ферменты, участвующие в синтезе эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов) – сигнальных молекул, регуляторов воспаления, образованных из C20 жирных кислот (омега-3 или омега-6).
- LT – лейкотриены (leukotrienes). Липидные медиаторы воспаления, присутствуют в лейкоцитах и других клетках иммунной системы.
- MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases). Серин/треониновые протеинкиназы. Участвуют в клеточном ответе на тепловой и осмотический шок, на присутствие провоспалительных цитокинов.
- Mcl-1 – индуцибельный белок дифференциации клеток миелоидной лейкемии (induced myeloid leukemia cell differentiation protein). Белок семейства Bcl-2. Участвует в регуляции апоптоза.
- MCP-1 – белок хемотаксиса моноцитов (monocyte chemotactic protein), известный также как хемокин C-C лиганд 2 (chemokine (C-C motif) ligand 2).
- MEK – протеинкиназа, фосфорилирующая митоген-активируемую протеинкиназу MAPK. Более известен, как MAPKK, или MAP2K – митоген-активируемая протеинкиназа киназа (mitogen-activated protein kinase kinase).
- MMP-9 – металлопептидаза матрикса (matrix metalloproteinase 9). Фермент, разрушающий внеклеточный матрикс в нормальном физиологическом процессе роста и дифференцировки тканей.
- MRP2 – белок множественной лекарственной устойчивости 2 (multidrug resistance-associated protein 2).

- mTRP – высокопроницаемая митохондриальная пора (mitochondrial permeability transition pore). Белковая пора. Формируется во внутренней мембране митохондрий, участвует в апоптозе клеток.
- NF-κB – ядерный фактор каппа-B (nuclear factor kappa-B). Белковый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК в ответ на действие внешних сигналов.
- NMDA – n-метил-D-аспартат (N-methyl-D-aspartate). Блокатор рецепторов MNDA, являющихся разновидностью глутаматных рецепторов
- NQO1 – NADPH:хинон-оксидоредуктаза. Другие названия: NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1. Фермент, препятствующий восстановлению хинонов и образованию свободных радикалов.
- NRF1 – ядерный респираторный фактор (nuclear respiratory factor 1). Белковый регулятор транскрипции генов респираторных белков митохондрий.
- ОН-1 – гем-оксигеназа (heme oxygenase). Фермент, катализирующий деградацию гема с образованием биливердина и железа.
- p21 – циклин-зависимый ингибитор киназы 1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1). Ингибирует активность белкового комплекса на 6-й хромосоме. Останавливает клеточное деление на стадии G1.
- p38 – митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinases). Протеинкиназы, регулирующие клеточную дифференциацию и апоптоз в ответ на внешние воздействия.
- PAF – фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor). Фосфолипидный активатор и медиатор многих функций тромбоцитов, включая агрегацию и дегрануляцию. Участвует в процессах воспаления и анафилактической реакции.
- PG – простагландины (prostaglandines). Липидные мессенджеры, образованные из C20-полиненасыщенных жирных кислот.
- P-gp – P-гликопротеин (P glycoprotein). Белок множественной лекарственной устойчивости из семейства ABCB1-транспортёров.
- PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinases). Семейство ферментов фосфорилирования фосфатидилинозитола. Участвует в распространении сигналов клеточного роста и дифференцировки.
- PKA – протеинкиназа A (protein kinase A). цАМФ-активируемая протеинкиназа. Участвует в регуляции метаболизма сахаров и липидов.
- PLA – фосфолипаза A1 или A2 (phospholipase A1/A2). Ферменты, участвующие в отделении жирных кислот в молекуле глицеролипидов в положении 1 или 2.
- POPC – пальмитоил-олеоил-фосфатидилхолин (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine). Синтетический фосфолипид, содержащий пальмитиновую и олеиновую жирные кислоты.
- PP2A – протеинфосфатаза 2A (protein phosphatase 2A). Серин/треонинфосфатаза. Участвует в онкогенном сигнальном каскаде совместно с Raf, MEK, АКТ.

- PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxosome proliferator-activated receptor). Ядерные рецепторы некоторых гормонов и витаминов. Являются факторами транскрипции.
- PTK2 – тирозинкиназа (protein tyrosine kinase 2). Другое название – focal adhesion kinase (FAK). Белок, участвующий в адгезии клеток и метастазировании опухолей.
- QSAR – количественный анализ соотношения структура-активность (quantitative structure-activity relationship). Оценка биологической активности веществ на основе моделирования.
- Raf – протоонкогенная серин/треонин-специфичная протеинкиназа (proto-oncogene serine/threonine protein kinase). Контролирует гены, ответственные за клеточное деление, апоптоз, дифференцировку и миграцию клеток.
- Ras – малые ГТФ-азы (small GTPases). Белки, участвующие в передаче сигнала в клетке. Относятся к семейству протоонкогенов.
- RhoA – гомолог семейства генов Ras (Ras homolog gene family, member A). Белок, малая ГТФ-аза. Регулятор актинового цитоскелета.
- ROS – активные (реактивные) формы кислорода (reactive oxygen species). Включают ионы кислорода и пероксиды. Участвуют в развитии окислительного стресса и клеточной сигнализации.
- RTK – рецепторы тирозинкиназ (receptor tyrosine kinases). Рецепторы клеточной поверхности, специфичные к факторам роста, цитокинам и гормонам. Участвуют в канцерогенезе.
- RXR – ретиноидный X-рецептор (retinoid X receptor). Ядерный рецептор 9-*цис*-ретиноевой кислоты. Регулятор транскрипции.
- SMAC – вторичный митохондриальный активатор каспаз (second mitochondria-derived activator of caspases). Митохондриальный белок, участвующий в цитохром *c*-зависимом апоптозе.
- SOS1 – мембранный гуанидинуклеотид-связывающий белок (son of sevenless 1). Переносит сигналы клеточного роста и дифференцировки.
- SP1 – Specificity Protein 1. Фактор транскрипции, отвечающий за экспрессию генов на ранних стадиях развития организма.
- Src – протоонкогенная тирозинкиназа саркомы (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src). Белок, участвующий в эмбриональном развитии. Мутантная форма участвует в канцерогенезе.
- STAT – переносчик сигналов и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription). Белок, регулирующий рост и дифференцировку клеток.
- TGF- α – трансформирующий фактор роста альфа (transforming growth factor-alpha). Белок, индуцирующий рост эпителиальных клеток. Избыточная продукция этого белка наблюдается в клетках некоторых форм рака.

- TNF- α – фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor-alpha). Белковый цитокин, участвующий в развитии системных воспалительных процессов. Продуцируется в основном макрофагами.
- TRAIL – TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Белковый цитокин, индуцирующий апоптоз при связывании с рецепторами клеточной смерти на поверхности клетки.
- TX – тромбоксаны (thromboxanes). Регуляторные липиды, принадлежащие к эйкозаноидам. Вазоконстрикторы, повышающие давление крови. Участвуют в агрегации тромбоцитов.
- VCAM1 – белок адгезии клеток кровеносных сосудов (vascular cell adhesion protein 1). Белок, известный так же, как кластер дифференциации 106 (cluster of differentiation CD-106). Участвует в адгезии клеток.
- XIAP – X-связанный ингибитор апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis protein). Белок клеток млекопитающих. Предотвращает развитие апоптоза.
- АФл – агликоны флавоноидов. Полифенольная часть молекулы флавоноидов, без сахаридов.
- ГлК – глюкуроновая кислота.
- ГФл – гликозиды флавоноидов. Молекулы флавоноидов с прикрепленными остатками сахаридов.
- МКИ – минимальная концентрация ингибирования. Минимальная концентрация антимикробного агента, ингибирующая видимый рост микроорганизма через 12 часов инкубации.

Научное издание

Тараховский Ю. С., Ким Ю. А., Абдрасилов Б. С., Музафаров Е. Н.

ФЛАВОНОИДЫ: БИОХИМИЯ, БИОФИЗИКА, МЕДИЦИНА

Подписано в печать 08.08.2013.

Формат 60 × 80/16. Усл. печ. л. 19,5. Тираж 100 экз.

Отпечатано в цифровой типографии «Synchrobook»

на оборудовании Duplo/Japan

г. Пущино Московской обл.

www.synchrobook.narod.ru, zeebvad@mail.ru