

П.Б. Цыдендамбаев, Б.С. Хышиктуев, С.М. Николаев

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФЛАВОНОИДОВ

Читинская государственная медицинская академия (Чита)  
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

В обзоре приведены современные сведения о биологических и фармакологических эффектах флавоноидов, выделенных из различных растений. Показаны антиоксидантное, иммуностимулирующее, про- и антиапоптотическое, противоопухолевое, антибактериальное, противовирусное, гиполлипидемическое действия и другие многочисленные стороны биологической активности изучаемых веществ. Определены основные направления разработки фармакологического применения флавоноидов.

**Ключевые слова:** флавоноиды, биологическое фармакологическое действие

## BIOLOGICAL EFFECTS OF FLAVONOIDS

P.B. Tsydendambayev, B.S. Khyshiktuyev, S.M. Nikolayev

Chita State Medical Academy, Chita  
Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Modern ideas about biological and pharmacological effects of the flavonoids have been isolated from different plant sources are summarized in the review. Some of these molecules show various interesting biological activities, such as removal of oxygen radical, immunostimulating, pro- and antiapoptotic, anticancer, antibacterial, viricidal, hypolipidaemic actions and other numerous features of a biological potency of studied substances are demonstrated. The basic directions of pharmacological application of flavonoids are detected.

**Key words:** flavonoids, biological pharmacological action

В последние десятилетия пристальное внимание исследователей привлекают продукты вторичного метаболизма растений — флавоноиды (Ф), в связи с широким спектром их биологического действия. Ф — это растительные фенольные соединения, структурную основу которых составляют 2 бензильных кольца (А и В), соединенных друг с другом гетероциклическим пираном или пиреном (кольцо С). Они выполняют в растениях разные функции, в частности, отвечают за пигментацию и участвуют в защите от грибов и насекомых. По своей химической структуре в зависимости от заместителей Ф подразделяются на флавонолы, антоцианидины, флавоны, флавононы и халконы (подробно о химической классификации [5]).

Экспериментальные и клинические исследования выявили их антиоксидантные, цитопротекторные, гепатозащитные, антигипоксические и многие другие эффекты. Структурные и физико-химические свойства Ф описаны в недавней публикации [17], а распространение и количественное содержание в продуктах растительного происхождения с анализом уровней потребления с пищей приведены в работе [12].

Данные природные вещества и их аналоги являются эссенциальными для организма, т.е. требующими постоянного поступления в организм с пищей или в виде лекарств и пищевых добавок [29]. Поиск новых возможностей расширить круг доступных биоактивных соединений, способных защитить организм и геном человека от агрессии бесчисленных ксенобиотиков, должен являться

приоритетной задачей прикладных медицинских исследований. В связи с этим целесообразно привести имеющуюся в современной литературе информацию о характере и механизме биологического действия флавоноидов.

## ФЛАВОНОИДЫ-АНТИОКСИДАНТЫ

Наибольшее внимание относительно действия флавоноидов на организм следует уделить их мощной антиоксидантной (АО) активности. Наличие сопряженных структур в молекулах флавоноидов позволяет им выступать в качестве улавливателей свободных электронов — гасителей цепных реакций свободнорадикального окисления. Перспективным представителем данного направления является дигидрохверцетин, включение которого в рацион крыс в дозе 130 мг/кг приводило к увеличению АО емкости плазмы крови и усилению резистентности микросом печени к индуцированному *ex vivo* ПОЛ. Подобным эффектом обладали и Ф винограда *Vitis vinifera L.*, представленные полимерными и олигомерными проантоцианидинами, и силибинин [8]. А.М. Panico et al. (2006) показано снижение продукции NO, простагландина E<sub>2</sub>, активных форм кислорода в культуре хондроцитов человека, стимулированной IL-1β, катехинами и проантоцианидинами винограда вида *Vitis aestivalis-cinerea* *Vitis vinifera grapes* [36]. АО действие силимарина из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) и торможение реакций ПОЛ отчетливо продемонстрировано *in vitro* [14]. Ф этого растения проявляли в 10 раз более высокий АО потенциал, чем токофе-

рол. В наших исследованиях экстракты шиповника даурского (*Rosa davurica* Pall), облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides*), шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*), пятилистника кустарникового (*Penthaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz) в методе хемилюминесценции оказали большее АО действие, чем чистые эталонные антиоксиданты витамин С и дигидрокверцетин [6]. Следует отметить, что из вышеперечисленных видов флоры наибольшим содержанием дигидрокверцетина и дигидрокемпферола, определенным нами методом ВЭЖХ, отличается шлемник [13].

#### ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ НА ИММУНИТЕТ И АПОПТОЗ

В работе А.Н. Евстропова и соавт. (2004) показано интерферонотропное и иммуностимулирующее действие водорастворимого полифенольного комплекса из пятилистника кустарникового. Водный экстракт растения повышал антителообразующую активность клеток селезенки мышей, иммунизированных эритроцитами барана, и стимулировал клеточный иммунный ответ [10]. Исследования А.А. Чурина и соавт. (2005) в отношении полифенольного экстракта из бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia* Fritsch.) выявили нормализующий эффект препарата на содержание антителообразующих клеток селезенки мышей при иммунодепрессии и стимуляции гуморального иммунитета. Экстракт бадана снижал выраженность воспалительных процессов в условиях реакции гиперчувствительности замедленного типа, препятствуя накоплению Т-лимфоцитов в очаге воспаления и подавляя способность этих клеток продуцировать провоспалительные цитокины [3]. Интересны также данные об иммуномодулирующих свойствах Ф из расторопши пятнистой при алкогольной болезни печени. Их длительное назначение (около 6 мес.) угнетало активность цитотоксического звена иммунитета (содержание цитотоксических лимфоцитов CD8+), уменьшало продукцию  $\gamma$ -глобулинов и увеличивало скорость бласттрансформации лимфоцитов [14]. М. Somalada et al. (2006) показана стимуляция кверцетином и лютеолином экспрессии IL-10 костномозговыми макрофагами, кроме того, данные соединения также ингибировали продукцию TNF $\alpha$  и оксида азота ЛПС-активированными макрофагами [26].

Молекулярные механизмы про- и антиапоптотического действия Ф изучены недостаточно. Обнаружены свойства силибинина из *Silybum marianum* ингибировать изопротеренол-индуцированное повреждение ДНК кардиомиоцитов мышей через блокирование каспазного пути апоптоза и торможение фосфорилирования белка p53 [34]. Кверцетин и винные полифенолы из *Vitis vinifera* L. *in vitro* предупреждали гибель эндотелиальных клеток, нивелируя их дисфункцию, что иллюстрировалось в исследованиях *in vivo* снижением кровяного давления у животных с моделью артериальной гипертензии [30]. Однако, некоторые полифенолы красных вин (морин, рутин, галловая кислота) ингибировали рост культуры почечных

LNCaP-клеток в различных концентрациях (от 10 до 175 мкмоль/мл) и индуцировали апоптотические изменения их ядер [32].

#### ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ И АНТИБИОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ

Противоопухолевое действие Ф продемонстрировано в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Влияние данных соединений на blastomные клетки обусловлено преимущественно торможением ангиогенеза, что продемонстрировано в работах R.P. Singh et al. (2006) (силибинин вызывал подавление роста уретан-индуцированной опухоли легких у мышей) [22] и E.J. Choi et al. (2006) (гесперидин тормозил формирование сосудистых структур в культуре эмбриональных створочных клеток мышей) [21]. Однако, в исследовании K.A. Reynertson et al. (2006) обнаружено прямое цитотоксическое действие Ф на раковые клетки [19]. Ученые доказали, что полифенолы из *Murciaria cauliflora* проявляют цитотоксичность по отношению к злокачественным клеткам линий HT29 и HCT116. Показано, что полифенольный комплекс из *Vitis vinifera* L. обладает селективной направленностью против раковых клеток линии mcf-7 [25], а флавоноид генистеин из сои вида *Soya hispida* Moench. ингибирует первичный опухолевый рост раковых клеток простаты линий PC-3 и RM-9 [33]. Хотя с другой стороны, есть данные о противоположном эффекте, когда то же соединение стимулировало рост эстроген-чувствительных опухолей [28], что, вероятно, свидетельствует о схожести строения и рецепторных структур для этих веществ.

Во многом, вышеуказанные эффекты Ф могут быть связаны с их вмешательством в процессы клеточного деления: репликацию и транскрипцию, что продемонстрировано G. Cantero et al. (2006) [37]. В их экспериментах кверцетин и лютеолин ингибировали действие топоизомераз типов I и II, что напрямую может влиять на клеточный цикл. Доказано ингибирующее действие Ф (5-гидрокси-7-метоксифлавона, 5,7-диметоксифлавона и 5-гидрокси-3,7-диметоксифлавона) на активность протеаз вирусов иммунодефицита человека 1 типа, вируса гепатита С и цитомегаловируса [27]. Обнаружена вирулицидная активность полифенольного комплекса из пятилистника кустар + никотина в отношении энтеровирусов Коксаки В [10]. Механизмы подобного действия требуют дальнейшего изучения с учетом того, что природные вещества различных групп, обладающие сродством с ДНК, в том числе и интеркалирующей активностью, могут ингибировать ряд ферментов, субстраты и продукты которых представлены нуклеиновыми кислотами, в частности ферментов, участвующих в репликации и репарации ДНК, в том числе и вирусной. В настоящее время идентифицированы представители Ф, которые эффективно подавляют обратную транскриптазу. Между тем, остается неясным вопрос о вкладе нейтрализации активности ревертазы в угнетение репродукции ВИЧ.

Важной направленностью метаболического действия Ф является также способность повышать синтез белков и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. В частности силибинин стимулирует РНК-полимеразу I в ядре клетки, активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК. При этом интенсивность удвоения ДНК в опухолевых клетках, а также темпы их деления не повышаются, что исключает возможность стимуляции опухолевого роста под действием Ф [14].

В ряде работ описана антимикробная активность различных Ф в отношении метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Так, флавоноидные экстракты из растений *Acorus calamus*, *Hemidesmus indicus*, *Holarrhena antidyserterica*, *Plumbago zeylanica*, соединения эпикатехина галлат и эпигаллокатехина галлат из *Camellia sinensis*, полимерный проантоцианидин из *Zanthoxylum piperitum* ингибировали рост данного вида микроорганизма за счет нарушения стабильности бактериальной мембраны и подавления активности β-лактамазы [18, 20, 31].

В настоящее время внимание исследователей привлекает способность Ф ингибировать ферменты и рибозимы репликации и транскрипции. В этом направлении разрабатывается стратегия производства препаратов растительного происхождения на основе включения Ф с доказанной ингибирующей активностью в препараты противовирусного действия [7].

#### ФЛАВОНОИДЫ ПОДАВЛЯЮТ СИНТЕЗ ЛИПИДОВ

В последнее время выяснились многие неизвестные ранее точки приложения действия Ф на липидный обмен. В работе Н.А. Никитиной и соавт. (2006) выявлено снижение накопления холестерина в культивируемых моноцитах под действием флавоноидного экстракта из винограда *Vitis vinifera L.* Кроме этого, исследуемые вещества уменьшали *ex vivo* атерогенность сыворотки крови женщин в постменопаузальном периоде [1]. Возможно, антиатерогенный эффект связан с подавлением нерегулируемого захвата модифицированных ЛПНП изучаемыми клетками. М.И. Covas et al. (2006) описывают в своей работе эксперимент, в котором полифенольный комплекс из *Virgin olive* снижал уровень липидов плазмы крови и маркеров перекисного окисления липидов одновременно у представителей пяти европейских национальностей [35].

Пространственная структура многих Ф стерически и электростатически совместима с каталитическим сайтом фосфодиэстеразы цАМФ. Видимо, блокада этого фермента в присутствии Ф способствует замедлению распада цАМФ, и, как следствие, понижению концентрации ионов кальция внутри клеток, угнетению кальций-зависимого процесса активации фосфолипаз. Известно, что гесперидин регулирует синтез холестерина в печени, ингибируя активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы — ключевого фермента стеро-

идогенеза [38]. В экспериментах I. Abe et al. (2000) выделенный из зеленого чая *Camellia sinensis* флавоноид эпигаллокатехина галлат (EGCG) ингибировал сквален-монооксигеназу [24], что может быть объяснено либо прямым связыванием исследуемого вещества с активным или аллостерическим центром фермента, либо нейтрализацией активных форм кислорода, требуемых для осуществления реакции, проводимой данным ферментом. Несомненно, снижение уровня холестерина крови благотворно влияет на липидный обмен, хотя с другой стороны польза от ингибирования вышеуказанного энзима не является очевидной, учитывая широту биологической роли стероида.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие функций Ф, известных в настоящее время, столь огромно, что совершенно невозможно утверждать наверняка, когда, где и каким образом проявят себя данные соединения. Они обладают про- и антиапоптотическим действием, разнообразно влияют на иммунную систему и неспецифическую резистентность, обладают противовоспалительным свойством, хотя некоторые стимулируют синтез провоспалительных цитокинов. Ф оказывают модулирующее действие на многие ферменты, являясь позитивными или негативными кофакторами для таких энзимов, как фосфодиэстеразы, цикло- и липооксигеназы, сквален-монооксигеназы, тирозиназы, гиалуронидазы и др. Установлено ингибирующее действие полифенолов на ферменты цикла Кребса, функцию митохондриальных ферментов, причем эффект Ф, как правило, носит обратимый характер, что, видимо, и определяет относительно невысокую токсичность этих веществ. Ф способны взаимодействовать с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот, тормозя активность нуклеаз и тем самым нарушая процессы репликации, транскрипции и трансляции.

Данные из современной научной литературы позволяют выделить приоритетные направления изучения применения Ф, куда можно отнести терапию заболеваний сердечно-сосудистой системы [2], глаз [9], печени [4] и др. Получены успешные результаты по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости, используя флавоноидные экстракты и пищу, богатую ими [15, 23]. Изобретены фармпрепараты с высоким содержанием данных веществ («Капилар», «Атероклефит», «Гепатрин»), хотя только в виде биологически активных добавок. Ф, содержащиеся в *Vitis vinifera L.*, можно рассматривать как перспективные компоненты для разработки средств, предназначенных именно для профилактики атеросклероза. Многообещающие результаты получены в исследованиях по действию Ф на процессы углеводного обмена, что может явиться отправной точкой в стратегии разработки лекарственных форм с сахароснижающим эффектом, применение которых чрезвычайно важно для коррекции сахарного диабета [11, 16].

Во многих случаях физиологическая активность и практическая действенность растительных экстрактов объясняется именно наличием в них Ф.

Эффективность Ф должна быть оценена согласно принципам доказательной медицины. К сожалению, многие фармакологические эффекты Ф кроме работы [35] в настоящее время не подтверждены результатами мультицентровых рандомизированных перекрестно-контролируемых исследований, а имеющиеся данные получены по итогам отдельных наблюдений. Кроме того, в силу определенных причин работы большинства отечественных ученых выявляют действие комплексных субстанций (экстрактов) в отличие от зарубежных, в которых пытаются максимально раскрыть сущность действующего вещества, используя суперсовременные хроматографические и масс-спектрометрические методы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Антиатерогенный эффект флавоноидов винограда в модели *ex vivo* / Н.А. Никитина, И.А. Собенин, В.А. Мясоедова и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 2006. — Т. 141, № 6. — С. 660–663.
2. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией / О.Л. Белая, И.Г. Фомина, Л.М. Байдер и др. // Клини. мед. — 2006. — № 7. — С. 46–50.
3. Влияние экстракта *Bergenia crassifolia* на показатели специфического иммунного ответа в условиях экстремальных воздействий / А.А. Чурин, Н.В. Масная, Е.Ю. Шерстобоев, Н.И. Суслов // Эксп. и клин. фарм. — 2005. — Т. 68, № 5. — С. 51–54.
4. Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е.Г. Доркина // Эксп. и клин. фарм. — 2004. — Т. 67, № 6. — С. 41–44.
5. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях / М.Н. Запрометов. — М., 1993. — 119 с.
6. Изучение антиоксидантной активности некоторых лекарственных растений Забайкалья методом хемилюминесценции / П.Б. Цыдендамбаев, П.П. Терешков, С.М. Николаев и др. // Дальневост. мед. журн. — 2006. — № 3. — С. 83–85.
7. Новые анти-ВИЧ препараты растительного происхождения — ингибиторы обратной транскриптазы / С.Л. Рыбалко, М.П. Завелевич, С.Т. Дядюн и др. — <http://www.potopalsky.kiev.ua/docs/materiali.html> (22 нояб. 2006).
8. Оценка антиоксидантной и антитоксической эффективности природного флавоноида дигидрокверцетина / Л.В. Кравченко, С.В. Морозов, Л.И. Авреньева и др. // Токсикол. вестн. — 2005. — № 1. — С. 14–20.
9. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и дистрофической отслойкой сетчатки / М.И. Каражаева, Е.О. Саксонова, Г.И. Клебанов и др. // Вестн. офтальм. — 2004. — № 4. — С. 14–18.
10. Противовирусная и иммуностимулирующая активность полифенольного комплекса, экстрагированного из пятилистника кустарникового (*Penthaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz) / А.Н. Евстропов, Л.Г. Бутова, И.А. Орловская и др. // Вопр. вирусол. — 2004. — Т. 49, № 6. — С.Т30–33.
11. Сравнительная оценка эффективности биофлавоноидов Диквертина и Танакана в терапии сахарного диабета 2 типа / Л.В. Недосугова, А.К. Волковой, И.А. Рудько и др. // Клини. фарм. и тер. — 2000. — Т. 9, № 4. — С. 65–67.
12. Тутельян В.А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В.А. Тутельян, А.К. Батулин, Э.А. Мартинчик // Вопр. питания. — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43–48.
13. Цыдендамбаев П.Б. Определение дигидрокверцетина в экстрактах лекарственных растений / П.Б. Цыдендамбаев, А.А. Федотова, Н.С. Кузнецова // Акт. пробл. клин. и эксп. мед.: Сб. науч. тр. — Иркутск, 2006. — С. 286–287.
14. Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени / Ю.О. Шульпекова // Русск. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 5. — С. 248–250.
15. Absorption of flavonols derived from sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) and their effect on emerging risk factors for cardiovascular disease in humans / J.P. Suomela, M. Ahotupa, B. Yang et al. // J. Agric. Food Chem. — 2006. — Vol. 54 (19). — P. 7364–7369.
16. Alpha-glucosidase inhibitory and anti-hyperglycemic effects of polyphenols in the fruit of *Viburnum dilatatum* Thunb. / K. Iwai, M.Y. Kim, A. Onodera, H. Matsue // J. Agric. Food Chem. — 2006. — Vol. 54 (13). — P. 4588–4592.
17. An integrated database of flavonoids / T. Kinoshita, Z. Lepp, Y. Kawai et al. // Biofactors. — 2006. — Vol. 26 (3). — P. 179–188.
18. Aqil F. Evaluation of anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity and synergy of some bioactive plant extracts / F. Aqil, I. Ahmad, M. Owais // Biotechnol. J. — 2006. — Vol. 1 (10). — P. 1093–1102.
19. Bioactive depsides and anthocyanins from jaborcaba (*Myrciaria cauliflora*) / K.A. Reynertson, A.M. Wallace, S. Adachi et al. // J. Nat. Prod. — 2006. — Vol. 69 (8). — P. 1228–1230.
20. Bioassay-guided purification and identification of antimicrobial components in Chinese green tea extract / W. Si, J. Gong, R. Tsao et al. // J. Chromatogr. Ann. — 2006. — Vol. 1125 (2). — P. 204–210.
21. Effects of hesperetin on vessel structure formation in mouse embryonic stem (mES) cells / E.J. Choi, G.D. Kim, K.M. Chee, G.H. Kim // Nutrition. — 2006. — Vol. 22 (9). — P. 947–951.
22. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice / R.P. Singh,

- G. Deep, M. Chittezhath et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98 (12). — P. 846–855.
23. Flavanols and cardiovascular health: effects on the circulating NO pool in humans / J. Balzer, C. Heiss, H. Schroeter et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2006. — Suppl 2. — P. 122–127.
24. Green tea polyphenols: novel and potent inhibitors of squalene epoxidase / I. Abe, T. Seki, K. Umehara et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 268 (3). — P. 767–771.
25. Hakimuddin F. Treatment of mcf-7 breast cancer cells with a red grape wine polyphenol fraction results in disruption of calcium homeostasis and cell cycle arrest causing selective cytotoxicity / F. Hakimuddin, G. Paliyath, K. Meckling // *J. Agric. Food Chem.* — 2006. — Vol. 54 (20). — P. 7912–7923.
26. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure-activity relationship / M. Comalada, I. Ballester, E. Bailon et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 72 (8). — P. 1010–1021.
27. Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora* / K. Sookkongwaree, M. Geitmann, S. Roengsumran et al. // *Pharmazie.* — 2006. — Vol. 61 (8). — P. 717–721.
28. Messina M. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary and workshop proceedings / M. Messina, W. McCaskill-Stevens, J.W. Lampe // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98 (18). — P. 1275–1284.
29. Middleton E.Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer / E.Jr. Middleton, C. Kandaswami, T.C. Theoharides // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52 (4). — P. 673–751.
30. Perez-Vizcaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Andriantsitohaina // *Free Radic. Res.* — 2006. — Vol. 40 (10). — P. 1054–1065.
31. Polyphenolic constituent structures of *Zanthoxylum piperitum* fruit and the antibacterial effects of its polymeric procyanidin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Kusuda, K. Inada, T.O. Ogawa et al. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2006. — Vol. 70 (6). — P. 1423–1431.
32. Polyphenols in red wine inhibit the proliferation and induce apoptosis of LNCaP cells / I. Romero, A. Paez, A. Ferruelo et al. // *B.J.U. Int.* — 2002. — Vol. 89 (9). — P. 950–954.
33. Prostate cancer treatment is enhanced by genistein in vitro and in vivo in a syngeneic orthotopic tumor model / Y. Wang, J.J. Raffoul, M. Che et al. // *Radiat. Res.* — 2006. — Vol. 166 (1). — P. 73–80.
34. Silibinin protects rat cardiac myocyte from isoproterenol-induced DNA damage independent on regulation of cell cycle / B. Zhou, L.J. Wu, S. Tashiro et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2006. — Vol. 29 (9). — P. 1900–1905.
35. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial / M.I. Covas, K. Nyyssonen, H.E. Poulsen et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145 (5). — P. I53.
36. The in vitro effect of a lyophilized extract of wine obtained from Jacquez grapes on human chondrocytes / A.M. Panico, V. Cardile, S. Avondo et al. // *Phytomedicine.* — 2006. — Vol. 13 (7). — P. 522–526.
37. Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin / G. Cantero, C. Campanella, S. Mateos, F. Cortes // *Mutagenesis.* — 2006. — Vol. 21 (5). — P. 321–325.
38. Uehara M. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Hesperidin and Bone Metabolism / M. Uehara // *Clin Calcium.* — 2006. — Vol. 16 (10). — P. 1669–1676.