

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ / PHARMACEUTICAL CHEMISTRY,
PHARMACOGNOSY**

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.143>

**ФЛАВОНОИДЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ**

Короткое обращение

Курдюков Е.Е.^{1,*}, Плешакова Д.А.², Глебова Н.Н.³, Неклюдова В.А.⁴, Водопьянова О.А.⁵, Гаранина Е.О.⁶

¹ORCID : 0000-0001-9512-6770;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Пензенский государственный университет, Пенза, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (e.e.kurdyukov[at]mail.ru)

Аннотация

Изучение флавоноидов относится к началу XIX в., когда в 1814 г. Шевроле выделил из коры дуба кристаллическое вещество, названное кверцитрином. С каждым годом растет интерес к исследованиям флавоноидов из растительного сырья из-за их разносторонней пользы для здоровья, о которой сообщалось в различных исследованиях. Поскольку флавоноиды напрямую связаны с пищевыми ингредиентами и здоровьем человека, необходимо оценить взаимосвязь структуры и биологической активности. Биодоступность, метаболизм и биологическая активность флавоноидов зависят от конфигурации, общего числа гидроксильных групп и замещения функциональных групп в их структуре. Лекарственные растения являются основными пищевыми источниками флавоноидов для человека. Самые последние исследования были сосредоточены на аспектах пользы флавоноидов для здоровья человека. Доказано, что многие флавоноиды обладают антиоксидантной активностью, способностью поглощать свободные радикалы, профилактикой ишемической болезни сердца, гепатопротекторной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью, в то время как некоторые флавоноиды обладают потенциальной противовирусной активностью, в том числе при COVID-19. В растительных системах флавоноиды помогают бороться с окислительным стрессом и действуют как регуляторы роста.

Для фармацевтических целей рентабельное массовое производство различных типов флавоноидов стало возможным с помощью биотехнологии. В этом обзоре освещаются структурные особенности флавоноидов, их полезная роль в здоровье человека и значение для растений, а также их биологическая активность.

Ключевые слова: флавоноиды, классификация, общая характеристика, применение, фармакологические эффекты.

FLAVONOIDS: CLASSIFICATION, BIOLOGICAL PROPERTIES AND PROSPECTS OF USE IN MEDICINE

Short communication

Kurdyukov Y.Y.^{1,*}, Pleshakova D.A.², Glebova N.N.³, Neklyudova V.A.⁴, Vodopyanova O.A.⁵, Garanina E.O.⁶

¹ORCID : 0000-0001-9512-6770;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Penza State University, Penza, Russian Federation

* Corresponding author (e.e.kurdyukov[at]mail.ru)

Abstract

The study of flavonoids dates back to the early 19th century, when in 1814 Chevrolet isolated a crystalline substance called quercitrin from oak bark. With each passing year, there has been a growing interest in the research of flavonoids from plant material because of their versatile health benefits reported in various research studies. Since flavonoids are directly related to food ingredients and human health, it is necessary to evaluate the structure-bioactivity relationship. The bioavailability, metabolism and biological activity of flavonoids depend on the configuration, total number of hydroxyl groups and substitution of functional groups in their structure. Medicinal plants are the main dietary sources of flavonoids for humans. The most recent studies have focused on aspects of flavonoids' benefits to human health. Many flavonoids have been shown to have antioxidant, free radical absorption, coronary heart disease prevention, hepatoprotective, anti-inflammatory and antitumour activity, while some flavonoids have been shown to have potential antiviral activity, including for COVID-19. In plant systems, flavonoids help to combat oxidative stress and act as growth regulators.

For pharmaceutical purposes, cost-effective mass production of various types of flavonoids has been made possible by biotechnology. This review emphasizes the structural characteristics of flavonoids, their beneficial role in human health and importance in plants, and their biological activity.

Keywords: flavonoids, classification, general characterization, application, pharmacological effects.

Введение

Флавоноиды, также их называют биофлавоноидами, являются полифенольными антиоксидантами, которые естественным образом содержатся в растениях [1], [2]. Они являются вторичными метаболитами, что означает, что они представляют собой органические соединения, которые не имеют прямого отношения к росту или развитию растений. Флавоноиды – это растительные питательные вещества, которые при употреблении в виде фруктов и овощей нетоксичны, а также потенциально полезны для человеческого организма. Флавоноиды широко распространены в растениях и именно они придают цветам и плодам многих растений их яркую окраску [3], [4]. Они также играют важную роль в защите растений от нападений микробов и насекомых. Что еще более важно, потребление продуктов, содержащих флавоноиды, связано с многочисленными преимуществами для здоровья. Хотя исследования показывают,

что флавоноиды сами по себе обеспечивают минимальный антиоксидантный эффект из-за медленного усвоения организмом, есть признаки того, что они биологически запускают выработку естественных ферментов, которые борются с болезнями [2], [3]. Недавние исследования показывают, что флавоноиды могут быть полезны с точки зрения питания, стимулируют выработку ферментов, которые снижают риск некоторых видов рака, сердечных заболеваний и возрастных дегенеративных заболеваний [5]. Некоторые исследования также показывают, что флавоноиды могут помочь предотвратить разрушение зубов и уменьшить частоту распространенных заболеваний, таких как грипп. Эти потенциальные преимущества для здоровья, многие из которых были доказаны, вызвали особый интерес у потребителей и производителей продуктов питания. Продукты, содержащие большое количество флавоноидов, включают чернику, красную фасоль, клюкву и ежевику. Многие другие продукты, включая красные и желтые фрукты и овощи, а также некоторые орехи, также содержат флавоноиды. Красное вино и некоторые виды чая также богаты флавоноидами [3], [4], [5].

Классификация

Современная классификация флавоноидов основана на [1]:

- положению бокового фенильного радикала;
- степени окисленности пропанового фрагмента;
- величине, наличии или отсутствии гетероцикла.

В зависимости от места присоединения бокового фенильного радикала флавоноиды делят на 4 группы [1]:

- Собственно флавоноиды (эуфлавоноиды). Боковой фенильный радикал присоединяется в положении 2. Наиболее многочисленная группа (известно около 400 агликонов). Выделяют 10 основных классов эуфлавоноидов.

- Изофлавоноиды. Боковой фенильный радикал присоединяется в положении 3. Известно около 60 соединений, характерных главным образом для представителей семейства бобовых.

- Неофлавоноиды. Боковой фенильный радикал присоединяется в положении 4. Малоизученная группа флавоноидов, обнаружены только в семействах зверобойных, мареновых и бобовых.

- Другие классы флавоноидов: ксантоны, флаволигнаны, кумарофлавоноиды, бифлавоноиды.

Данные соединения широко изучаются и обладают высокой биологической активностью.

По степени окисленности пропанового фрагмента собственно флавоноиды (эуфлавоноиды) делят на: окисленные и восстановленные [1].

Биологические свойства

3.1. Антиоксидантная активность

Флавоноиды обладают многими биохимическими свойствами, но наиболее хорошо описанным свойством почти каждой группы флавоноидов является их способность действовать как антиоксиданты.

Антиоксидантная активность флавоноидов зависит от расположения функциональных групп вокруг ядерной структуры. Конфигурация, замещение и общее количество гидроксильных групп существенно влияют на несколько механизмов антиоксидантной активности, таких как удаление радикалов и способность к хелатированию ионов металлов [4], [5]. Конфигурация гидроксильного кольца В является наиболее важным фактором, потому что влияет на отдачу водорода гидроксильным, пероксильным и пероксинитритным радикалам, стабилизируя их и давая начало относительно стабильному радикалу флавоноидов [6].

Механизмы антиоксидантного действия могут включать подавление образования активных форм кислорода (АФК) либо путем ингибирования ферментов, либо путем хелатирования микроэлементов, участвующих в образовании свободных радикалов; удаление АФК; и усиление или активация антиоксидантной защиты. Некоторые из эффектов, опосредуемых ими, могут быть комбинированным результатом активности по удалению радикалов и взаимодействия с функциями ферментов. Флавоноиды ингибируют ферменты, участвующие в образовании АФК, то есть микросомальную монооксигеназу, глутатион S-трансферазу, митохондриальную сукцинооксидазу [7].

Перекисное окисление липидов является распространенным следствием окислительного стресса. Флавоноиды защищают липиды от окислительного повреждения с помощью различных механизмов [5], [8]. Свободные ионы металлов усиливают образование АФК путем восстановления пероксида водорода с образованием высокореактивного гидроксильного радикала. Из-за флавоноидов с более низкими окислительно-восстановительными потенциалами термодинамически способны восстанавливать высокоокисляющие свободные радикалы (окислительно-восстановительные потенциалы в диапазоне 2,13-1,0 В), такие как супероксидные, пероксильные, алкоксильные и гидроксильные радикалы путем отдачи атомов водорода. Благодаря своей способности хелатировать ионы металлов (железо, медь и т.д.), флавоноиды также ингибируют образование свободных радикалов. Кверцетин, в частности, известен своими хелатирующими и стабилизирующими железо свойствами. Микроэлементы связываются в определенных положениях различных колец флавоноидных структур [9].

Структура 3,4-катехолов в кольце В значительно усиливает ингибирование перекисного окисления липидов. Это свойство флавоноидов делает их наиболее эффективными поглотителями пероксильных и супероксидных радикалов [4]. Эпикатехин и рутин являются сильными поглотителями радикалов и ингибиторами перекисного окисления липидов *in vitro*. Из-за окисления В-кольца флавоноидов, имеющих катехиновую группу, образуется довольно стабильный ортосемихиноновый радикал, который является сильным поглотителем. Флавоны, лишённые катехоловой системы, при окислении приводят к образованию нестабильных радикалов проявляют слабый поглощающий потенциал. Литературные данные показывают, что флавоноиды, имеющие ненасыщенную 2-3-связь в соединении с 4-оксо-группой, являются более мощными антиоксидантами, чем флавоноиды, лишённые одной или обеих связей. Сопряжение между кольцами А и В обеспечивает резонансный эффект ароматического ядра, который обеспечивает стабильность флавоноидного радикала. Поглощение свободных радикалов флавоноидами усиливается присутствием обоих элементов, помимо других структурных особенностей [8], [10].

3.2. Гепатопротекторная активность

Гепатопротекторной активностью обладают несколько флавоноидов, такие как катехин, апигенин, кверцетин, нарингенин, рутин и венорутон. Различные хронические заболевания, такие как диабет, могут привести к развитию клинических проявлений со стороны печени. Сообщается, что экспрессия каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (Gclc), уровня глутатиона и АФК снижены в печени, страдающих диабетом. Увеличивают экспрессию Gclc в печени за счет повышения уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) для активации протеинкиназы А (РКА), которая, в свою очередь, усиливает фосфорилирование цАМФ, связывающего элемента (CREB), для стимулирования связывания CREB-ДНК и увеличения транскрипции Gclc. Повышенная экспрессия Gclc приводит к снижению уровней АФК в печени и проапоптотической сигнализации. Кроме того, лечение снижает перекисное окисление липидов в печени, ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и защищает от развития стеатоза печени [11].

Силимарин – это флавоноиды, содержащие три структурных компонента: силибинин, силидианин и силихристин, извлеченные из семян и плодов расторопши обыкновенной. Сообщалось, что силимарин стимулирует ферментативную активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы 1 и последующий биосинтез РНК, что приводит к биосинтезу ДНК и пролиферации клеток, приводящей к регенерации печени только в поврежденной печени. Силимарин увеличивает пролиферацию гепатоцитов в ответ на FB1 (фумонизин В1, микотоксин, продуцируемый *Fusarium verticillioides*), индуцированный гибель клеток без модуляции клеточной пролиферации в нормальной печени. Фармакологические свойства силимарина включают регуляцию проницаемости и целостности клеточных мембран, ингибирование лейкотриена, поглощение АФК, угнетение протеинкиназ и выработку коллагена. Силимарин имеет клиническое применение при лечении цирроза печени, ишемического повреждения и токсического гепатита, вызванного различными токсинами, такими как ацетаминофен и токсичные грибы [12].

У флавоноидов наблюдалась гепатопротекторная активность, выделенная из *Laggera alata* против четыреххлористого углерода (CCl₄-) индуцированное повреждение в первичных культивируемых неонатальных гепатоцитах крыс и у крыс с повреждением печени. Флавоноиды в диапазоне концентраций 1-100 мкг/мл улучшали жизнеспособность клеток и ингибировали клеточную утечку аспаратаминотрансферазы гепатоцитов (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), вызванную CCl₄. Аналогичным образом, в эксперименте *in vivo* флавоноиды в пероральных дозах 50, 100 и 200 мг/кг значительно снижали уровни АСТ, АЛТ, общего белка и альбумина в сыворотке крови, а также уровни гидроксипролина и сиаловой кислоты в печени. Гистопатологические исследования также выявили улучшение состояния поврежденной печени при лечении флавоноидами. Несколько клинических исследований показали эффективность и безопасность флавоноидов при лечении гепатобилиарной дисфункции и жалоб на пищеварение, таких как ощущение сытости, потеря аппетита, тошнота и боли в животе [7], [8].

Сообщается, что флавоноиды *Equisetum arvense*, а также хирустрин и авикулярин, выделенные из некоторых других источников, обеспечивают защиту от химически индуцированной гепатотоксичности в клетках HepG2 [13].

3.3. Антибактериальная активность

Известно, что флавоноиды синтезируются растениями в ответ на микробную инфекцию; поэтому неудивительно, что *in vitro* было обнаружено, что они являются эффективными антимикробными соединениями против широкого спектра микроорганизмов. Сообщалось, что богатые флавоноидами растительные экстракты обладают антибактериальной активностью. Было показано, что несколько флавоноидов, включая апигенин, галангин, флавоновые и флавоногликозиды, изофлавоны, флаваноны и халконы, обладают мощной антибактериальной активностью [5], [14].

Антибактериальные флавоноиды могут воздействовать на множество клеточных мишеней, а не на один конкретный участок действия. Одним из их молекулярных действий является образование комплексов с белками за счет неспецифических свойств, таких как водородные связи и гидрофобные свойства, а также за счет образования ковалентных связей. Таким образом, способ их антимикробного действия может быть связан с их способностью инактивировать микробные адгезины, ферменты, транспортные белки клеточной оболочки и так далее. Липофильные флавоноиды также могут разрушать микробные мембраны. Катехины, наиболее редуцированная форма соединения С3 в флавоноидные соединения были широко исследованы благодаря их антимикробной активности. Сообщается об их антибактериальной активности *in vitro* в отношении холерного вибриона, *Streptococcus mutans*, шигеллы и других бактерий [6], [13].

Было показано, что катехины инактивируют холерный токсин у холерного вибриона и ингибируют изолированные бактериальные глюкозилтрансферазы у *S. mutans*, вероятно, благодаря комплексообразующей активности. Известно, что робинетин, мирицетин и (-)-эпигаллокатехин ингибируют синтез ДНК у *Proteus vulgaris*. Мори et al. [15] предположили, что В-кольцо флавоноидов может интеркалироваться или образовывать водородную связь с укладкой оснований нуклеиновых кислот и в дальнейшем приводить к ингибированию синтеза ДНК и РНК у бактерий. Другое исследование продемонстрировало ингибирующую активность кверцетина, апигенина и 3,6,7,3,4-пентагидроксифлаван против ДНК-гиразы *Escherichia coli* [12].

Нарингенин и софорафлаванон G обладают интенсивной антибактериальной активностью в отношении золотистого стафилококка, резистентного к метициллину (MRSA), и стрептококков. Изменение текучести мембран в гидрофильных и гидрофобных областях могут быть отнесены к этому эффекту, который предполагает, что эти флавоноиды могут снижать текучесть наружного и внутреннего слоев мембран. Корреляция между антибактериальной активностью и мембранным взаимодействием подтверждает теорию о том, что флавоноиды могут проявлять антибактериальную активность, снижая текучесть мембран бактериальных клеток [14].

Для антимикробной активности важно наличие в структуре флаванона 5,7-дигидроксилированного А- кольца и 2,4- или 2,6-дигидроксилированного В-кольца. Гидроксильная группа в положении 5 во флаванонах и флавоноидах имеет важное значение для их деятельности против микробов. Замена цепями С8 и С10 может также усиливать

антистафилококковую активность флавоноидов, относящихся к классу флаван-3-ол. 5-гидроксифлаваноны и 5-гидроксиизофлаваноны с одной, двумя или тремя дополнительными гидроксильными группами в положениях 7, 2 и 4 ингибировали рост *S. mutans* и *Streptococcus sobrinus* [10], [14].

3.4. Противоопухолевая активность

Диетические факторы играют важную роль в профилактике раковых заболеваний. Сообщалось, что фрукты и овощи, содержащие флавоноиды, являются химиопрофилактическими средствами для профилактики рака [16]. Потребление лука и/или яблок, двух основных источников флавонола кверцетина, обратно пропорционально связано с заболеваемостью раком предстательной железы, легких, желудка и молочной железы. Кроме того, умеренно пьющие вино также, по-видимому, имеют более низкий риск развития рака легких, эндометрия, пищевода, желудка и толстой кишки. Было высказано предположение, что значительная польза для общественного здравоохранения может быть достигнута за счет существенного увеличения потребления этих продуктов [17].

Были подробно рассмотрены противоопухолевые эффекты генистеина на моделях *in vitro* и *in vivo*. В исследовании по определению влияния изофлавонов генистеина, даидзеина и биоханина А на канцерогенез молочной железы было обнаружено, что генистеин подавляет развитие химически индуцированного рака молочной железы без репродуктивной или эндокринологической токсичности. Неонатальное введение генистеина (флавоноида) проявлял защитный эффект против последующего развития индуцированного рака молочной железы у крыс [18]. Известно, что гесперидин, гликозид флаванона, ингибирует азоксиметанол индуцированный рак толстой кишки и молочной железы у крыс [17].

Противоопухолевые свойства флавоноидов, содержащихся в цитрусовых, были рассмотрены Кэрроллом и соавт. [18]. Сообщается, что некоторые флавонолы, флавоны, флаваноны и изофлавоны биоханина А обладают мощной антимуtagenной активностью. Было обнаружено, что карбонильная функция в С-4 ядра флавонола является существенной для их активности. Было также показано, что флавонол-8-уксусная кислота обладает противоопухолевым действием. В более ранних исследованиях были обнаружены эллаговая кислота, робинетин, кверцетин и мирицетин показано, что он ингибирует онкогенность ВР-7, 8-диола-9 и 10-эпоксида-2 на коже мышей [17].

Было показано, что более высокое потребление фитоэстрогенов, включая изофлавоны и другие флавоноиды, обеспечивает защиту от риска развития рака предстательной железы [18]. Хорошо известно, что из-за окислительного стресса может произойти инициация рака, и, таким образом, мощные антиоксиданты демонстрируют потенциал для борьбы с прогрессированием канцерогенеза. Потенциал антиоксиданта как противоопухолевого средства зависит от его компетентности в качестве инактиватора и ингибитора кислородных радикалов [12], [17]. Следовательно, диеты, богатые поглотителями радикалов, уменьшили бы стимулирующее рак действие некоторых радикалов [18].

Заключение

За последние 10 лет флавоноидам уделялось много внимания в литературе, и был выяснен целый ряд потенциальных полезных эффектов. Однако ряд проведенных исследований включал исследования *in vitro* и *in silico*. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы можно было повысить полезность флавоноидов в рационе питания для улучшения здоровья человека. Изучение флавоноидов является сложным из-за гетерогенности различных молекулярных структур и мало данных о биодоступности. Кроме того, имеется недостаточно методов для измерения окислительных свойств *in vivo*, и измерение объективных конечных точек остается затруднительным. Существует необходимость в совершенствовании аналитических методов, позволяющих собирать больше данных о всасывании и выведении. Данных о долгосрочных последствиях частого приема флавоноидов особенно мало.

В ряде источников подчеркивалось, что необходимы молекулярные исследования для выявления потенциальных молекул флавоноидов для их использования при лечении различных заболеваний в системе здравоохранения человека. Взаимодействие флавоноидов с рецепторными молекулами во время лечения острых и хронических заболеваний является важной областью будущих исследований. Требуется все больше и больше исследований, чтобы обнаружить новые флавоноиды, которые заменят использование синтетических лекарств, вредных для организма. В этом контексте существует необходимость в разработках новых методов исследований, включающих исследования *in vivo*, которые должны показать безопасность применения в медицине. В настоящее время потребление фруктов, овощей и напитков рекомендуется употреблять продукты, содержащие флавоноиды, хотя еще слишком рано давать рекомендации по ежедневному потреблению флавоноидов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Куркина А.В. Актуальные вопросы химической стандартизации лекарственных растений, содержащих флавоноиды / А.В. Куркина // Фармация. — 2012. — 7. — с. 44-48.
2. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений / А.В. Куркина — Самара: Офорт, 2012. — 290 с.

3. Курдюков Е.Е. К вопросу стандартизации по содержанию флавоноидов листьев стевии как перспективного лекарственного растительного сырья / Е.Е. Курдюков, А.В. Кузнецова, Е.Ф. Семенова и др. // *Химия растительного сырья*. — 2019. — 1. — с. 217–224. — DOI: 10.14258/jcprm.2019014067.
4. Гаврилова Н.А. Новая методика количественного определения флавоноидов в цветках липы / Н.А. Гаврилова, М.С. Шурыгина, Е.Е. Курдюков // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки*. — 2020. — 2. — с. 5-13. — DOI: 10.21685/2307-9150-2020-2-1.
5. Kumar S. Antioxidant, Lipo-protective and Antibacterial Activities of Phytoconstituents Present in Solanum Xanthocarpum Root / S. Kumar, A.K. Pandey // *International Review of Biophysical Chemistry*. — 2012. — 3. — p. 42-47.
6. Cao G. Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-activity Relationships / G. Cao, E. Sofic, R. L. Prior // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2007. — 5. — p. 749–760.
7. Brown J. E. Structural Dependence of Flavonoid Interactions with Cu²⁺ ions: Implications for Their Antioxidant Properties / J. E. Brown, H. Khodr, R. C. Hider // *Biochemical Journal*. — 2008. — 3. — p. 1173–1178.
8. Pandey A.K. Antifungal and Antioxidative Potential of Oil and Extracts Derived from Leaves of Indian Spice Plant Cinnamomum Tamala / A.K. Pandey, A.K. Mishra // *Cellular and Molecular Biology*. — 2012. — 58. — p. 142–147.
9. Van A. Structural Aspects of Antioxidant Activity of Flavonoids / A. Van, S. A. B. E. van den Berg // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2006. — 3. — p. 331–342.
10. Rice-Evans C.A. Structureantioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids / C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2006. — 7. — p. 933–956.
11. Zhu W. The Anthocyanin Cyanidin-3-O- β -glucoside, a Flavonoid, Increases Hepatic Glutathione Synthesis and Protects Hepatocytes against Reactive Oxygen Species during Hyperglycemia: Involvement of a cAMPPKA- dependent Signaling Pathway / W. Zhu, Q. Jia, Y. Wang et al. // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2012. — 2. — p. 314–327.
12. Saller R. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases / R. Saller, R. Meier, R. Brignoli // *Drugs*. — 2001. — 14. — p. 2035–2063.
13. Kim S. M. Hepatoprotective effect of flavonoid glycosides from Lespedeza cuneata against oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide / S. M. Kim, K. Kang, E. H. Jho // *Phytotherapy Research*. — 2011. — 7. — p. 1011–1017.
14. Cushnie T. P. T. Antimicrobial Activity of Flavonoids / T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2005. — 5. — p. 343–356.
15. Mori A. Antibacterial Activity and Mode of Action of Plant Flavonoids against Proteus Vulgaris and Staphylococcus Aureus / A. Mori, C. Nishino, N. Enoki et al. // *Phytochemistry*. — 2007. — 8. — p. 2231–2234.
16. Osawa C. T. Ho, T. Food Phytochemicals for Cancer Prevention II. Teas, Spices, and Herbs / C. T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang // American Chemical Society, Oxford University Press. — 2004. — 1. — p. 56-67.
17. Block G. Fruit, Vegetables, and Cancer Prevention: a review of the epidemiological evidence / G. Block, B. Patterson, A. Subar // *Nutrition and Cancer*. — 2002. — 1. — p. 1–29.
18. Lamartiniere C. A. Neonatal Genistein Chemoprevents Mammary Cancer / C. A. Lamartiniere, J. Moore, Holland M. // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. — 2005. — 1. — p. 120–123.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Kurkina A.V. Aktual'nye voprosy himicheskoy standartizatsii lekarstvennykh rastenij, sodержaschih flavonoidy [Topical Issues of Chemical Standardization of Medicinal Plants Containing Flavonoids] / A.V. Kurkina // *Pharmacy*. — 2012. — 7. — p. 44-48. [in Russian]
2. Kurkina A.V. Flavonoidy farmakopejnykh rastenij [Flavonoids of Pharmacopoeia Plants] / A.V. Kurkina — Samara: Ofort, 2012. — 290 p. [in Russian]
3. Kurdjukov E.E. K voprosu standartizatsii po sodержaniju flavonoidov list'ev stevii kak perspektivnogo lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja [On the Issue of Standardization on the Content of Flavonoids of Stevia Leaves as a Promising Medicinal Plant Raw Material] / E.E. Kurdjukov, A.V. Kuznetsova, E.F. Semenova et al. // *Chemistry of Plant Raw Materials*. — 2019. — 1. — p. 217–224. — DOI: 10.14258/jcprm.2019014067. [in Russian]
4. Gavrilova N.A. Novaja metodika kolichestvennogo opredelenija flavonoidov v tsvetkah lipy [A New Technique for the Quantitative Determination of Flavonoids in Linden Flowers] / N.A. Gavrilova, M.S. Shurygina, E.E. Kurdjukov // *News of Higher Educational Institutions. Volga Region. Natural Sciences*. — 2020. — 2. — p. 5-13. — DOI: 10.21685/2307-9150-2020-2-1. [in Russian]
5. Kumar S. Antioxidant, Lipo-protective and Antibacterial Activities of Phytoconstituents Present in Solanum Xanthocarpum Root / S. Kumar, A.K. Pandey // *International Review of Biophysical Chemistry*. — 2012. — 3. — p. 42-47.
6. Cao G. Antioxidant and Prooxidant Behavior of Flavonoids: Structure-activity Relationships / G. Cao, E. Sofic, R. L. Prior // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2007. — 5. — p. 749–760.
7. Brown J. E. Structural Dependence of Flavonoid Interactions with Cu²⁺ ions: Implications for Their Antioxidant Properties / J. E. Brown, H. Khodr, R. C. Hider // *Biochemical Journal*. — 2008. — 3. — p. 1173–1178.
8. Pandey A.K. Antifungal and Antioxidative Potential of Oil and Extracts Derived from Leaves of Indian Spice Plant Cinnamomum Tamala / A.K. Pandey, A.K. Mishra // *Cellular and Molecular Biology*. — 2012. — 58. — p. 142–147.
9. Van A. Structural Aspects of Antioxidant Activity of Flavonoids / A. Van, S. A. B. E. van den Berg // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2006. — 3. — p. 331–342.
10. Rice-Evans C.A. Structureantioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids / C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2006. — 7. — p. 933–956.
11. Zhu W. The Anthocyanin Cyanidin-3-O- β -glucoside, a Flavonoid, Increases Hepatic Glutathione Synthesis and Protects Hepatocytes against Reactive Oxygen Species during Hyperglycemia: Involvement of a cAMPPKA- dependent Signaling Pathway / W. Zhu, Q. Jia, Y. Wang et al. // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2012. — 2. — p. 314–327.

12. Saller R. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases / R. Saller, R. Meier, R. Brignoli // *Drugs*. — 2001. — 14. — p. 2035–2063.
13. Kim S. M. Hepatoprotective effect of flavonoid glycosides from *Lespedeza cuneata* against oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide / S. M. Kim, K. Kang, E. H. Jho // *Phytotherapy Research*. — 2011. — 7. — p. 1011–1017.
14. Cushnie T. P. T. Antimicrobial Activity of Flavonoids / T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2005. — 5. — p. 343–356.
15. Mori A. Antibacterial Activity and Mode of Action of Plant Flavonoids against *Proteus Vulgaris* and *Staphylococcus Aureus* / A. Mori, C. Nishino, N. Enoki et al. // *Phytochemistry*. — 2007. — 8. — p. 2231–2234.
16. Osawa C. T. Ho, T. Food Phytochemicals for Cancer Prevention II. Teas, Spices, and Herbs / C. T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang // American Chemical Society, Oxford University Press. — 2004. — 1. — p. 56-67.
17. Block G. Fruit, Vegetables, and Cancer Prevention: a review of the epidemiological evidence / G. Block, B. Patterson, A. Subar // *Nutrition and Cancer*. — 2002. — 1. — p. 1–29.
18. Lamartiniere C. A. Neonatal Genistein Chemoprevents Mammary Cancer / C. A. Lamartiniere, J. Moore, Holland M. // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. — 2005. — 1. — p. 120–123.