

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ФЛАВОНОИДЫ. К СВЯЗИ СТРОЕНИЯ И СВОЙСТВ НА ПРИМЕРЕ КВЕРЦЕТИНА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

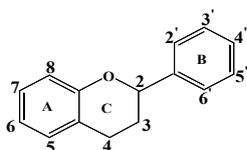
Vegetative flavonoids. To communication of a constitution and properties on an example of meletin and dihydroquercetin

Е.Н. Офицеров, А.В. Каратаева, И.Н. Соловьева, С.Н. Сергеева
E.N. Officerov, A.V. Karatayev, I.N. Solovyev, S.N. Sergeeva

ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»
FSBEI HPO "D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia"

Proceeding from features of a constitution and biological activity vegetative flavonoids are offered to break a class into two bunches well founded has linked three rings and bunch with absence of linking between cycles A and B. These distinctions was display in UF-spectrums, the attitude to oxygen, a complex formation with metals, absence of VZMO in DKV with potential of a half wave nearby 0,5 V, in bio-logical activity - inhibit concentration could differ on two-three orders. It are show that unlike earlier describe processes of a complex formation, DKV formed com-plexes with oxygen which over for complexes with metals. When concentration of DKV smaller than 0,01 %, authors has artifacts - products of interaction of DKV with oxygen which cause biological activity. Formation of complexes of DKV O₂ are necessary for consider at definition flavonoids methods UF-spectrums at the analysis of plant roughage.

Введение



Флавоноиды (ФЛ) – широко распространенные в растительном мире соединения, являющиеся вторичными метаболитами и выполняющие различные функции в растениях [1-2]. В медицине они представляют интерес как антиоксиданты, капилляропротекторы, противоопухолевые и противовоспалительные вещества [1-4]. Это группа С6-С3-С6-соединений производных флавана, разнообразие которых достигается за счет присутствия различных заместителей в кольцах А, С и В. Но, несмотря на близость строения, отдельные группы флавоноидов значительно отличаются друг от друга по свойствам и биологической активности [2]. В растениях они принимают участие в процессе их роста и создают надёжный защитный барьер как при повреждении растения, так и при защите от патогенов.

Одна из важнейших функций фенольных соединений – участие в окислительно-восстановительных процессах. Так, убихиноны, производные фенольных соединений, являются переносчиками водорода в дыхательной цепи, а сходные с убихинонами пластохиноны – компоненты электронотранспортной цепи хлоропластов [1].

Самыми значимыми свойствами флавоноидов как биологически важных активных компонентов для человека считаются их антиоксидантные свойства и

способность регулировать функции ферментов в организме человека [1-10].

Антиоксидантные свойства растительных фенолов, в частности флавоноидов, уже нашли массовое применение в пищевой промышленности (стабилизаторы жиров и красители), косметической (стабилизация компонентов кремов), фармакологической (оказывают капилляроукрепляющее или Р-витаминное, кардиотропное действие). Известны противоопухолевое, противовирусное, спазмолитическое и гипотензивное, желчегонное, гепатозащитное, и др. действия.

Несмотря на различие в строении, отдельным группам флавоноидов приписывают в качестве основного свойства их антиоксидантную активность. На основании этого полагают, что они мало отличаются друг от друга по свойствам и биологической активности [1-2]. Принято [3], что механизм их действия основан на участии в метаболических процессах организма с доминирующими свойствами:

- антиоксидантов, разрушающего перекиси;
- хелаторов, связывающего катализаторы окисления (ионы металлов);
- дезактиваторов, инактивирующего возбужденное состояние молекул, вследствие чего гасятся воспалительные процессы.

Цель работы заключается в исследовании взаимодействия флавоноидов с молекулярным кислородом в зависимости от их строения.

Материалы и методы исследований. Исходный кристаллический дигидрокверцетин 98.6 % чистоты общей формулы $2 C_{15}H_{12}O_7 \cdot 5H_2O$ представлял собой беловатый порошок, полученный из измельченной древесины лиственницы, был предоставлен

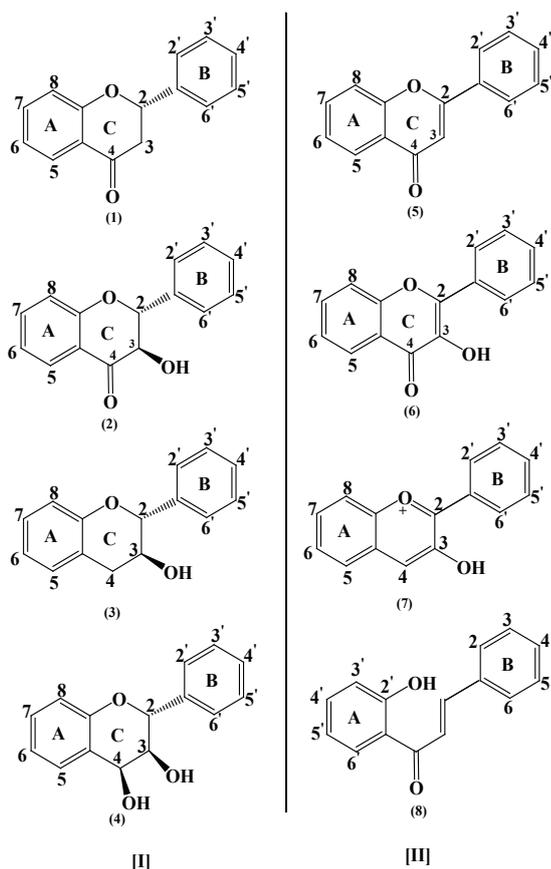


Рис. 1. Основные классы растительных флавоноидов:

[I] – соединения, не содержащие двойную связь в С2-С3 положении: (1) – дигидрофлавоны (флаваноны), (2) – дигидрофлавонолы (флаванололы), (3) – флаван-3-олы (катехины), (4) – флаван-3,4-диола.

[II] – соединения, содержащие кратную связь в С2-С3 положении: (5) – флавоны, (6) – флавонолы, (7) – антоцианидины, (8) – халконы.

ОАО «ДИОД» (г.Москва). Концентрация ДКВ в экспериментах составляла 0,00003-0.003 моль/л. Для спектральных исследований использовалась дистиллированная вода. Для создания бескислородных условий дистиллированную воду поочередно вакуумировали и продували азотом в течение 10-15 минут 4-5 раз.

Электронные спектры записывались в области 220-700 нм в кварцевых кюветах на УФ-спектрофотометре марки «Cintra 303» (GBC Scientific Equipment PTY LTD, Австралия). Толщина слоя кювет 1.0 см и 0.1 см.

Результаты исследований и их обсуждение.

Основные классы растительных флавоноидов приведены на рис. 1.

Все флавоноиды можно разбить на две большие группы в зависимости от взаимодействия колец А и В, которое, в конечном счете, определяет и их биологическую активность и химические свойства:

-дигидрофлавоны, дигидрофлавонолы, флаван-3-олы, флаван-3,4-диола имеют во втором положении атом углерода в sp^3 -гибридации, который прерывает цепь сопряжения, с одной стороны, а с другой – уменьшает существенно энергию сопряжения или стабилизации, делая систему более реакционной (группа I);

-халконы, флавоны, флавонолы, антоцианидины имеют сквозную сопряженную систему связей, охватывающую все три цикла (группа II).

Важность сопряжения в проявлении как биологической активности, так и химической реакционной способности обсуждается ниже на примере литературных данных и полученных нами результатов. Отметим, что на эту особенность исследователи практически не обращают внимания, концентрируя свои усилия на антирадикальных свойствах фенольного гидроксила. Однако процессы окисления, образование первичных продуктов окисления в результате образования метиленихионов, что характерно для первой группы соединений, затруднено для второй.

С точки зрения теоретической органической химии это два разных типа, и эти различия должны сказываться и на биологической активности. Отвлечёмся от антирадикальной активности флавоноидов и отметим их как вещества, способные воздействовать на активность ферментов. Они обладают способностью к поддержанию, сохранению и коррекции многих нарушений путем воздействия на ферменты.

В начале исследования нами была предпринята попытка получения новых комплексов ДКВ с рядом металлов. Были исследованы процессы комплексообразования с ионами Zn^{+2} , Cd^{+3} , Cu^{+2} , Mg^{+2} , Mn^{+2} , Fe^{+3} . Как и в работах Мельниковой Н.Б. с сотр. [11-13] методом электронной абсорбционной спектроскопии мы наблюдали образование новой полосы с $\lambda_{max} = 325 \pm 3$ нм. Причем положение новой полосы не зависело от типа катиона металла. Попытки выделения комплексов из раствора приводили к осаждению исходного ДКВ. Анализ литературных данных показал, что и в других работах комплексы в чистом виде не были выделены.

Считается, что флавоноиды, особенно те из них, которые обладают пирокатехиновым фрагментом, являются прекрасными комплексообразователями и образуют комплексы с рядом металлов. Как известно, процесс комплексообразования отличается большими скоростями реакций и используется в аналитической химии для экстракции и определения металлов. При исследовании комплексообразования ДКВ с нитратом кадмия в водном растворе мы столкнулись с тем, что исходный раствор ДКВ не стабилен и в течение времени в нем появляется и растет полоса $\lambda_{max} = 325 \pm 3$ нм, точно такая же как и при комплексообразовании. Оказалось, что раствор ДКВ в предварительно продутом несколько раз азотом растворителе стабилен, а при добавлении в такой раствор соли металла обнаружили поразительные вещи.

Во-первых, процесс протекает несколько дней. На рис. 2 приведены изменения в спектрах поглоще-

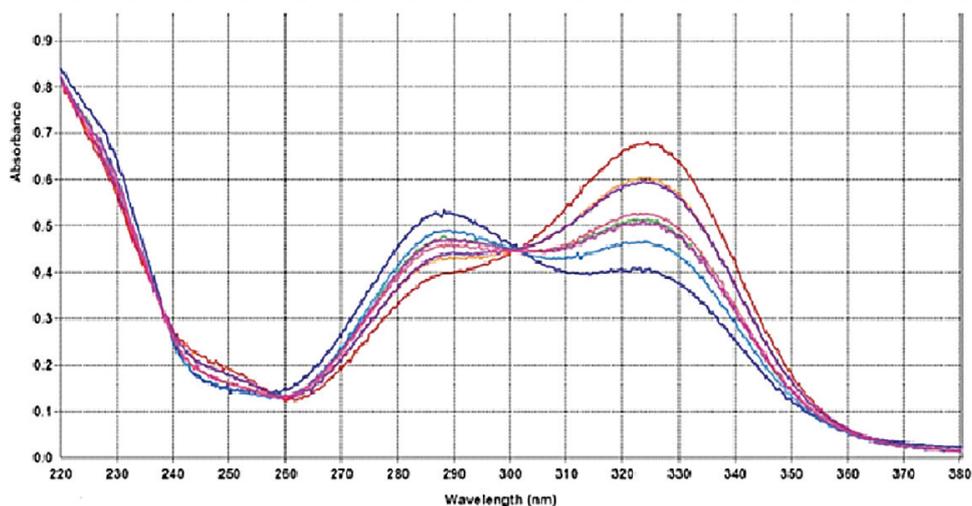


Рис. 2. Взаимодействие ДКВ с солью кадмия в водном растворе, продутом азотом

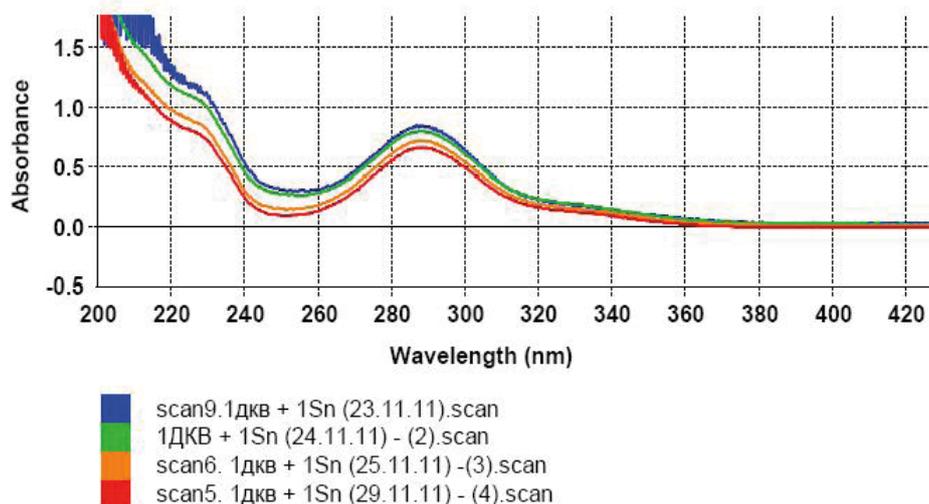


Рис. 3. Взаимодействие ДКВ с солью олова в водном растворе, не продутом азотом

ния раствора ДКВ и соли кадмия, происходящие в течение 10 дней. Как следует из профилей кривых, вначале происходит рост интенсивности полосы при 325 нм, а затем протекает обратный процесс.

Во-вторых, необходимо отметить, что имеется изобестическая точка, указывающая на относительную простоту или обратимость процесса. Другими словами, в реакционной среде присутствуют только два соединения. И если бы вторым соединением был комплекс ДКВ с катионом кадмия, тогда следовало бы ожидать трансформацию его в третье соединение, отличающееся спектром поглощения.

В-третьих, полученные как нами данные по комплексообразованию с рядом металлов, так и литературные показывают удивительный факт – независимо от характера металла образуется один и тот же комплекс, имеющий максимум полосы поглощения $\lambda_{\text{max}} = 325 \pm 3$ нм.

Как установлено впервые нами, исключение составляют металлы с переменной степенью окисления, взятые в реакцию комплексообразования в восстановленной форме. Такими металлами, исследованными нами, были Fe^{2+} , Mn^{+2} и Sn^{2+} .

На рис. 3. приведены спектры поглощения раствора SnCl_2 и ДКВ в воде, без обезгаживания и без продувки азотом, записанные в течение недели. Как следует из приведённых спектров, в течение недели не происходит изменений. Наблюдается только один четкий пик при 285-290 нм и плечо при 230-235 нм исходного ДКВ.

Эти полосы соответствуют спектру исходного ДКВ. Изобестических точек нет. Всё это свидетельствует в пользу того, что процесса комплексообразования в данном случае не происходит. Подтверждением является и выделение исходного ДКВ при

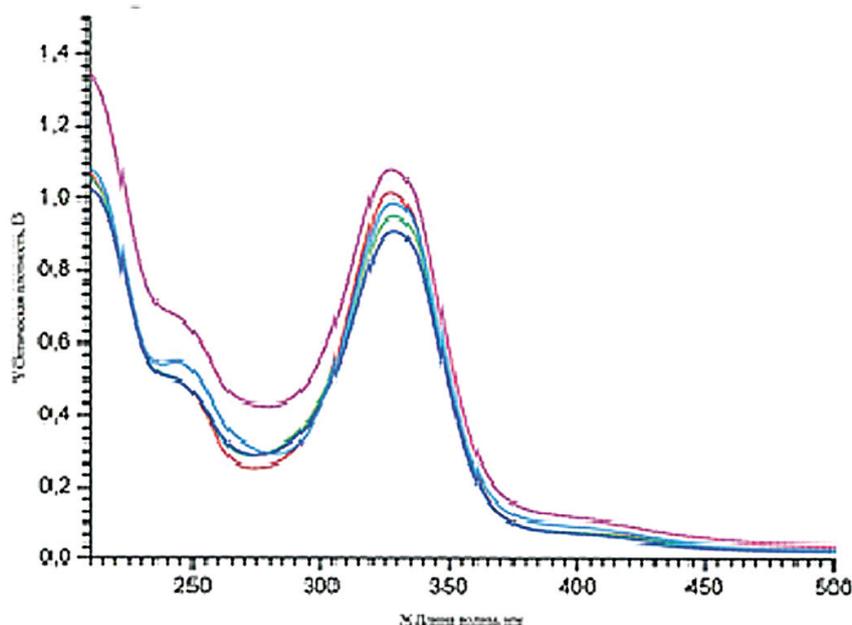


Рис. 4. Спектры ДКВ в растворе щёлочи не продутом азотом

стоянии. Тогда возникает вопрос – почему? И что тогда характеризует образующаяся в других случаях полоса с $\lambda_{\max} = 325 \pm 3$ нм?

Необходимо отметить, что в случае окисленного продукта ДКВ кверцетина процесс комплексобразования протекает нормально. Устойчивыми являются и растворы кверцетина. В них не происходят изменения, характерные для ДКВ. Можно было предположить, что происходит окисление ДКВ. Исходя из этого, мы попытались окислить ДКВ перекисью водорода в щелочных условиях, но предварительно исследовали описанное в литературе взаимодействие ДКВ со щёлочью. Оказалось, что и в данной реакции ДКВ ведет себя отлично от кверцетина и других сопряженных флавоноидов. На рис. 4 приведена динамика изменения спектров поглощения ДКВ в присутствии NaOH в течение нескольких дней.

Раствор не продувался азотом, т.е. в растворе заведомо присутствовал растворенный O_2 и воздушная подушка над раствором так же содержала кислород.

Поразительным является появление нового пика с тем же максимумом $\lambda_{\max} = 325$ нм, что и в комплексах соединений с металлами, который в литературе [3] приписывают фенолятной форме. Получается, что образованию солей со щелочными металлами и комплексов ДКВ в растворе соответствует один и тот же пик с $\lambda_{\max} = 325$ нм.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что в растворе не остается полосы от исходного ДКВ при 285 нм и растворы не изменяются в течение длительного времени. Так же не появляется длинноволновая полоса от кверцетина.

Совершенно другие результаты были получены нами при записи спектров тех же самых смесей, но в растворах, предварительно несколько раз продутых азотом для удаления растворенного кислорода (Рис. 5).

Как следует из спектров, приведенных на рис. 5, изменилось поведение реакционной смеси. Вначале образуется достаточно медленно тот же самый продукт с $\lambda_{\max} = 325$ нм, однако, он неустойчив и в течение недели устанавливается состояние, подобное равновесию с исходным ДКВ. Эти отличия обусловлены только отсутствием кислорода в среде. Создается впечатление, что происходит не образование фенолят-аниона и сдвига полосы в сторону длинных волн, а этот сдвиг обусловлен продуктами взаимодействия ДКВ с кислородом. Однако наличие изобестических точек указывает на наличие только двух соединений в смеси.

И так, во втором случае мы видим следующее: имеется четкий пик при 325 нм, и 2 плеча при 285 нм (соответствует ДКВ) и 245-250 нм. Однако здесь присутствуют и 3 изобестических точки: при 302-303 нм, 255-258 нм и 237-238 нм. Оба образца снимались в течение 10 дней.

Взаимодействие ДКВ со щёлочью в водном растворе, продутом N_2 , с добавлением H_2O_2 протекает очень похоже на последний вариант.

В данном случае опять наблюдаем 2 пика при 325 нм и 285-286 нм и имеется плечо при 250 нм. В спектре имеются 3 изобестических точки: при 300 нм, 272-273 нм и 235 нм. Можно также отметить, что пик при 325 нм с течением времени становится менее интенсивным (оптическая плотность падает с 0,70-0,75 на 0,5-0,55) и при 250 нм тоже (с 0,25-0,3 па-

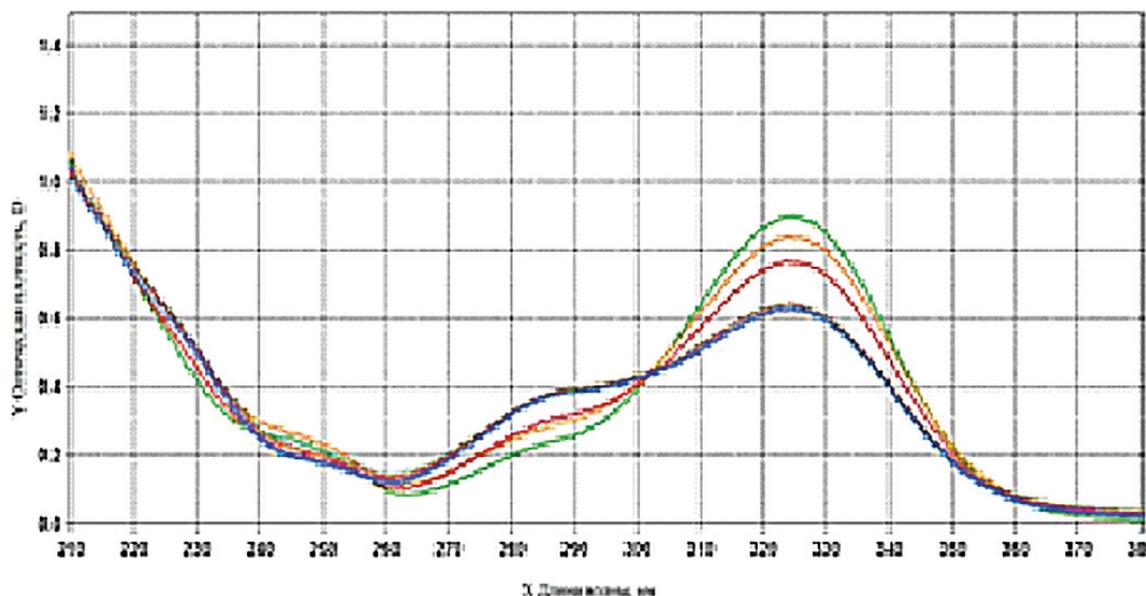


Рис. 5. Взаимодействие ДКВ со щелочью в водном растворе, продутом азотом.

дает на 02 и на 0,1-0,15), а при 285-286 нм, наоборот, немного подрастает. Полосы от продукта окисления – кверцетина мы не наблюдаем.

При добавлении кислоты происходит восстановление первоначального спектра ДКВ. Эти результаты можно объяснить либо образованием фенолят-аниона: $\text{DKB-O}^- + \text{Na}^+$, либо разрушением комплекса ДКВ с кислородом, либо параллельным протеканием процессов. О том, несомненно, существует вклад последнего процесса свидетельствуют низкие скорости образования фенолят-аниона.

С другой стороны, в работе [14] было показано, что при нагревании ДКВ до температуры не выше 100°C устанавливается равновесие между транс- и цис-формами через промежуточное метиленихиноидное производное, а при нагревании выше 100°C или кислотном и щелочном катализе ДКВ необратимо превращается в альфитонин (2-бензил-2,3¹,4,4¹,6-пентагидрокси-3-кумаранон) через альфа-дикетонный интермедиат.

Однако приведенная E.Kiehlmann и E.P.M.Li [14] трактовка необратимого взаимодействия ДКВ со щелочью с образованием альфитонина имеет уязвимое место. Как показано нами, продукт взаимодействия ДКВ со щелочью восстанавливается в исходный дигидрокверцетин при добавлении соляной кислоты. Следовательно, более реальной представляется схема образования фенолята натрия. Можно было бы согласиться с этой схемой, но требуют пояснения результаты взаимодействия ДКВ с NaOH в воде, продутой инертным газом (рис.5.).

Из анализа всех полученных данных следует вывод о том, что ДКВ в растворах образует продукты взаимодействия с кислородом воздуха, растворен-

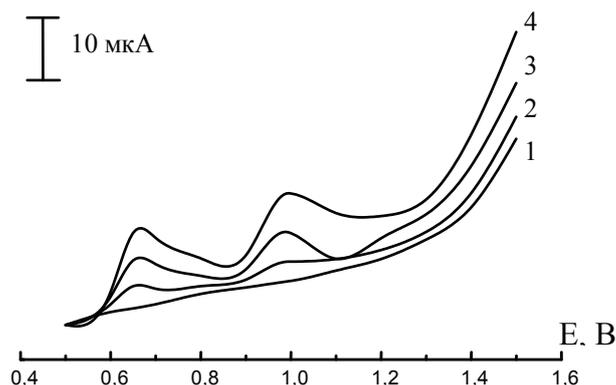
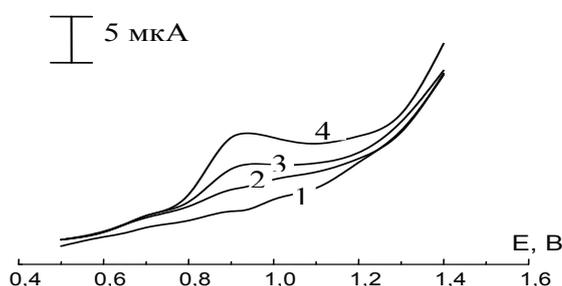
ном в воде или спирте, в зависимости от того, в чём производили запись спектра, которым соответствует полоса при 325 нм. Причем необходимо отметить, что образовавшийся продукт может быть восстановлен до исходного дигидрокверцетина любым восстановителем. Нами использовалась аскорбиновая кислота и металлы с переменной валентностью.

Наши попытки зафиксировать изменения спектра кверцетина в зависимости от содержания в растворе кислорода показали, что кверцетин разительно в этом плане отличается от ДКВ. Независимо от того продувался ли раствор инертным газом, или записывался в нативных условиях, спектр не зависит от варьирования условий. Вероятно энергия сопряжения колец А и В, следствием чего является плоская структура кверцетина, в отличие от вывернутого положения кольца В относительно плоскости колец А и С ДКВ, такова, что образование продукта с кислородом становится затруднительным. Из этого можно так же констатировать, что при взаимодействии кверцетина с кислородом должна нарушаться система сопряжения.

Взаимодействием ДКВ с кислородом воздуха можно объяснить и несовпадающие между собой результаты по определению потенциалов полуволн для ДКВ, проведенные L.Jorgensen и нами. Так, L.Jorgensen в 1998 г показал, что в результате одноэлектронного процесса окисления кверцетина и кемферола происходит образование флавоноидного феноксильного радикала из гидроксильной группы в положении 3 кольца С. Потенциалы полуволн для этого процесса составили 0.97, 0.98 и 1.17 В для кверцетина, кемферола и лютеолина, соответственно.

Константы скорости взаимодействия фенольных антиоксидантов с O₂.

Фенольные антиоксиданты	$k \times 10^{-3}$, л/моль·с	S_r
ионол	$8,9 \pm 0,1$	0,01
кверцетин	$9,4 \pm 0,5$	0,02
дигидрокверцетин	$10,4 \pm 0,3$	0,02
рутин	$9,3 \pm 0,5$	0,02

Рис. 6. Вольтамперограммы окисления кверцетина на стеклоглеродном электроде на фоне 0,1 М HClO₄ в ДМФА: 1- 0; 2 - 6×10^{-5} ; 3 - $1,8 \times 10^{-4}$; 4 - $3,7 \times 10^{-4}$.Рис. 7. Вольтамперограммы окисления ДКВ на стеклоглеродном электроде на фоне 0,1 М HClO₄ в ДМФА: 1- 0; 2 - $5,8 \times 10^{-5}$; 3 - $1,7 \times 10^{-4}$; 4 - $2,9 \times 10^{-4}$.

В свою очередь в работе [15] было так же исследовано вольтамперометрическое поведение соединений фенольного ряда, в том числе кверцетина, дигидрокверцетина и рутина в растворах, продуемых инертным газом, и в атмосфере инертного газа.

Полученные в [15] результаты показывают, что указанные соединения существенно отличаются по легкости окисления, хотя и имеют очень близкие значения констант скорости взаимодействия с супероксид анион-радикалом (Табл. 1.).

Как видно из табл. 1, константы скорости взаимодействия имеют один порядок и близки по своим значениям. Это говорит о том, что все исследуемые антиоксиданты приблизительно в равной мере спо-

собны взаимодействовать с O₂. Однако, полученные результаты с анион-радикалом кислорода нельзя переносить на Однако, полученные результаты с анион-радикалом кислорода нельзя переносить на взаимодействие флавоноидов с молекулярным кислородом, находящимся в триплетном состоянии.

На вольтамперограммах кверцетина наблюдаются две волны окисления с четко выраженными пиками при потенциалах 0,65 и 1,0 В (рис.6). Скорость изменения потенциала 100 мВ/с.

Для дигидрокверцетина, в отличие от кверцетина, первый пик не проявляется. Второй пик при менее положительных потенциалах, чем у кверцетина 0,93 В (рис. 7). Скорость изменения потенциала 100 мВ/с

Как следует из приведенных материалов, пьрографические исследования проводятся с растворами низких концентраций, которые сравнимы с концентрацией растворенного кислорода. Поэтому L.Jorgensen просто мог не увидеть первую волну окисления в случае кверцетина из-за взаимодействия последнего с кислородом, растворенным в образце. В нашем случае эксперименты проводились в инертной атмосфере.

Учитывая, что кверцетин окисляется намного легче ДКВ, необходимо признать, что в не ферментативных условиях накопления кверцетина происходит не будет. Он будет трансформироваться в последующие продукты окисления. Поэтому те случаи, когда наблюдали образование кверцетина из ДКВ в реакциях окисления необходимо признать артефактами.

Полученные нами результаты по взаимодействию кислорода с ДКВ позволяют по-новому посмотреть на многие результаты, приведенные в литературе.

В литературе описываются "активные" участки ФЛ. Чаще всего указывается участие пирокатехиновых гидроксилы (С3'-С4' в кольце В) при ферментном ингибировании, так как именно в этом положении молекула ФЛ охотнее всего отдает электрон и способна связываться с ферментом [4], также именно в этом положении вероятнее всего происходит присоединение остатка фосфорной кислоты от кофермента к флавоноиду, что приводит к инактивации.

Может быть эти рассуждения и верны, однако в случае ДКВ, как показано Нифантьевым Э.Е. с соотр., фосфорилирование идет в первую очередь по гидроксилу в положении С7, что еще раз подтверждает отличие флавоноидов первой группы от второй и ДКВ от кверцетина. Также стоит отметить, что многие ферменты содержат в качестве каталитического центра ион переходного металла, и считается, что ФЛ в силу своих высоких комплексообразующих свойств [1,2,8,10], способны образовывать стабильные комплексы с активными центрами фермента, причем хелатирование может происходить в разных участках молекулы ФЛ (при С3', С4' гидроксигруппах в кольце В [4,10], при С3-гидрокси-С4-оксо положениях и при С4-С5 положениях [10]).

Поэтому широкий спектр биологической активности флавоноидов реализуется множеством различных молекулярных механизмов, зависящих от строения ФЛ и которые можно разделить на две группы: специфические и неспецифические. К первой группе следует отнести механизмы биологического действия, обусловленные специфическим взаимодействием с активными центрами ферментов или с различными рецепторами. Как пример: стереоспецифическое взаимодействие с АТФ-связывающими центрами белков-мишеней, которому способствует наличие двойной связи в положении С2-С3 и катехольной группы в кольце В, по-видимому, обуславливает конкурентное ингибирование флавоноидами различных киназ.

В случаях неспецифического ингибирования связывание флавоноидов с ферментами происходит вне активного центра, но приводит к изменениям в пространственной геометрии белковых молекул, что сильно затрудняет или даже делает невозможным их специфическое взаимодействие с субстратом. Например, регуляция ферментов путем фосфорилирования-дефосфорилирования, когда изменяется активность фермента в результате ковалентной модификации; аллостерическая регуляция [3]. Вероятность реализации неспецифических механизмов ингибирования активности ферментов особенно велика у кверцетина, более 98 % которого находится в плазме в виде стабильных комплексов с различными белками [3].

Предложенное нами разделение на две группы флавоноидов подтверждается и их биологической активностью. Так при сахарном диабете, также как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, происходит нарушение деформируемости эритроцитов, которое напрямую связывают с развитием окислительного стресса [3]. Использование антиоксидантов при диабете оказывает выраженное протекторное действие, направленное на разные органы-мишени, вовлеченные в процесс свободнорадикального повреждения [3-4]. Полагается, что ингибирование гликогенфосфорилазы (ГФ) может благотворно влиять на лечение диабета II типа [4]. Авторы работы [4] исследовали активности флавонов, флавонолов, дигидрофлавонолов на культуре гепатоцитов. Установлено, что такие флавоноиды из группы сопряженных, как кверцетин, кверцетин, лютеолин, 6-гидроксиллютеолин, гиполатин, изоскулареин подавляли глюкагон-зависимый гликогенолиз, инактивируя ГФ. Флавоноиды из второй группы: тасифолин или ДКВ, пиноцембрин, нарингенин, эриодиктиол имели константу ингибирования $IC_{50}(\mu M) > 200$.

Таким образом, было подтверждено, что ФЛ первой группы могут использоваться для контроля и лечения диабета II типа.

Авторы работы [7] исследовали химический состав китайского прополиса и обнаружили в нем высокое содержание хризина (от 2,52% до 6,38%), представителя сопряженных флавоноидов. Эти же авторы провели эксперименты по подавлению активности гистондеацетилазы хризином ($EC_{50} = 40,2$ мМ) и отметили значительное подавление роста опухлевых клеток.

Кроме всего вышеперечисленного, изучалось действие ДКВ на образование и стабильность волокон коллагена. Так, в работе [16] было показано, что ДКВ ускорял образование коллагена и улучшал его структурные свойства. Увеличение концентрации ДКВ оказало прямо пропорциональную зависимость к увеличению термостабильности молекул коллагена. Электронные микрофотографии волокон коллагена, сформировавшихся при 20°C за 24 часа с содержанием ДКВ 0,00001%, 0,0001%, 0,001, 0,01%, 0,1% показали, что только при концентрациях выше 0.01%

проявляется действие дигидрокверцетина, что подтверждает сделанные нами выводы о том, что в растворах без мер предосторожности

Итак, ФЛ – прекрасные средства не только для профилактики и поддержания здоровья, но и для лечения многих заболеваний, вызванных дисбалансом в работе ферментов. Кроме того, ФЛ обладают антибактериальными, антиоксидантными, мембраностабилизирующими, иммуностабилзирующими, противовоспалительными, противоотечными, противораковыми и т.д. свойствами, что делает из них

достаточно ценные объекты для исследования и разработок новых препаратов.

Выводы

Установленная нами зависимость взаимодействия растворенного кислорода с дигидрокверцетином, как представителем несопряженных флавоноидов, детерминирует получение артефактов в тех случаях, когда концентрация ДКВ в растворе меньше 10^{-4} моль/л или меньше 0.05%, что необходимо учитывать при анализе растительного сырья на содержание флавоноидов.

Библиографический список

1. Барабой, В.А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А. Барабой. -М.: Наука, 1984. -160 с.
2. Кретович, В.Л. Биохимия растений / В.Л.Кретович – М.: Высшая школа, 1980. – 445 с.
3. Плотников, М.Б. Лекарственные препараты на основе диквертина / М.Б.Плотников, Н.А.Тюкавкина., Т.М.Плотникова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. – 228 с.
4. Kato, A. Structure-Activity Relationships of Flavonoids as Potential Inhibitors of Glycogen Phosphorylase / A.Kato, N.Nasu, K.Takebayashi, I.Adachi, Y.Minami, F.Sanae, N.Asano, A.A. Watson, and R. J. Nash // J. Agric. Food Chem. -2008, -V.56, -P.4469–4473.
5. Khlebnikov, A.I. Improved quantitative structure-activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical, enzymatic, and cellular systems / A.I. Khlebnikov, I.A. Schepetkin, N.G. Domina, L.N. Kirpotina and M.T. Quinn // Bioorganic and Medical Chemistry. -2007, -V.15, -P.1749-1770.
6. Fiorucci, S. DFT Study of Quercetin Activated Forms Involved in Antiradical, Antioxidant, and Prooxidant Biological Processes / S.Fiorucci, J.Golebiowski, D.Cabrol-Bass, and S.Antonczak // J. Agric. Food Chem. -2007, -V.55, -P.903–911.
7. Sun, L. Chrysin: A histone deacetylase 8 inhibitor with anticancer activity and a suitable candidate for standardization of Chinese propolis. L.Sun, A.Chen, H.Hung, Y.Chien, J.Huang, C.Huang, Y.Chen, and C.Chen / J. Agric. Food Chem. // -2012. Publication Date (Web): 07 Nov 2012.
8. Brown, J.E. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties / J.E. Brown, H.Khodr, R.C. Hider and C.A. Rice-Evans // Biochem. J. -1998, -V.330, -P.1173-1178.
9. Gabrielska, J. Antioxidative Effect of Quercetin and Its Equimolar Mixtures with Phenyltin Compounds on Liposome Membranes / J.Gabrielska, M.Soczynska-Kordala, J. Hladyszowski, R.Zylka, J.Miskiewicz, and S.Przestalski // J. Agric. Food Chem. -2006, -54, -P.7735-7746.
10. Ren, J. Complexation of Flavonoids with Iron: Structure and Optical Signatures J.Ren, Sh.Meng, Ch. E. Lekka, and E.Kaxiras/ J. Phys. Chem. B // -2008, -V.112, -P.1845-1850.
11. Домрачева, Л.Г., Комплексы дигидрокверцетина с аспарагинатами хрома (III) и цинка (II) в воде и их влияние на состояние лецитиновой мембраны / Л.Г.Домрачева, Н.Б.Мельникова, И.А.Пегова, А.А.Волков, Г.А.Домрачев, О.В.Кольчик // Хим.-фарм. журнал. - 2008. - Т. 42, -№ 10. - С.14-20
12. Мельникова Н.Б., Биосовместимость дигидрокверцетина с липофильными и гидрофильными фрагментами биомембраны. Влияние ионов металлов и аскорбиновой кислоты / Н.Б.Мельникова, И.Д.Иоффе // Химия растит. сырья. -2002, - № 2. -С. 93-103.
13. Мельникова, Н.Б. Взаимодействие дигидрокверцетина с ионами металлов в водных растворах их солей и в изотонических медицинских средах / Н.Б. Мельникова, И.Д.Иоффе // Химия растит. сырья. -2001. -№ 4. -С. 25-33.
14. Kiehlmann, E. Isomerization of Dihydroquercetin / E.Kiehlmann, E.P.M.Li // J.Nat.Products. -V.58. -N.3. –P.450-455.
15. Зиятдинова, Г.К. Вольтамперометрическое поведение соединений фенольного ряда, обладающих антиоксидантными свойствами / Г.К. Зиятдинова, Д.М. Гильметдинова, Г.К. Будников, Е.Н. Офицеров // Ученые записки Казанского гос. университета. -2005. –Т. 147, -кн. 1. Естественные науки. –С.141-149.
16. Kuppusamy, U.R. Inhibitory effects of flavonoids on several venom hyaluronidases / U. R. Kuppusamy and N. P. Das // Experientia. - 1991. –V.47. –P.1196-1200.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, ГК 16.552.11.7046 с использованием оборудования Центра коллективного пользования РХТУ им.Д.И.Менделеева.