



Обзор литературы
УДК 577.127.4:615.322].001.6(048.8)
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-4-23>

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Иван Владимирович Толстенок^{1✉}, Юлия Сергеевна Толстенок², Светлана Михайловна Дрюцкая³,
Юлия Борисовна Малофей⁴

^{1,3,4}Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

¹✉toiv@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0822-3431>

³sveta07027@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8951-5777>

⁴malofey2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5698-3665>

²Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия,
berestovaekaterina77@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-1114-4775>

Аннотация. Дигидрокверцетин (ДГК, таксифолин) представляет огромный интерес для медицины и фармакологии, является перспективным в отношении ряда заболеваний. В обзоре представлена актуальная информация о спектре биологической активности ДГК за последние пять лет, а также возможные молекулярные механизмы его действия. Приведены результаты доклинических исследований (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*). Рассмотренные эффекты и механизмы действия ДГК являются перспективными в отношении формирования протоколов клинических испытаний и последующей разработки инновационных препаратов.

Ключевые слова: флавоноиды, дигидрокверцетин, таксифолин, биологическая активность, механизм действия, окислительный стресс

Для цитирования: Антиоксидантная активность дигидрокверцетина: современное состояние вопроса / И.В. Толстенок, Ю.С. Толстенок, С.М. Дрюцкая и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 151-158. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-4-23>.

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DIHYDROQUERCETIN: CURRENT STATE OF THE ISSUE

Ivan V. Tolstenok^{1✉}, Yulia S. Tolstenok², Svetlana M. Dryutskaya³, Yulia B. Malofey⁴

^{1,3,4}Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

¹✉toiv@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0822-3431>

³sveta07027@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8951-5777>

⁴malofey2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5698-3665>

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, berestovaekaterina77@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-1114-4775>

Abstract. Dihydroquercetin (DHQ, taxifolin) is of great interest for medicine and pharmacology, and is promising in relation to a number of diseases. The review contains up-to-date information on the biological activity of DHQ over the past five years, as well as possible molecular mechanisms. The results of preclinical studies (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*) are presented. The considered effects and mechanisms of DHQ are promising in regard to the formation of clinical trial protocols and the development of innovative drugs.

Keywords: flavonoids, dihydroquercetin, taxifolin, biological activity, mechanism of action, oxidative stress

For citation: Antioxidant activity of dihydroquercetin: current state of the issue / I.V. Tolstenok, Yu.S. Tolstenok, S.M. Dryutskaya, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 4. – P. 151-158. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-4-22>.

Дигидрокверцетин – ДГК, таксифолин ((2R-транс)- тригидрокси-4-бензопирон) – соединение класса флаво-
2-(3,4-дигидроксифенил)-2,3-дигидро-3,5,7- нойдов. В доступной литературе широко освещается



вопрос его биологической активности *in vivo*, *in vitro*, прогнозируется его активность *in silico*. Более тысячи научных публикаций предлагаются поисковой системой по биомедицинским исследованиям PubMed по запросам «Dihydroquercetin» и «Taxifolin». За период 2018–2023 гг. накоплена большая база актуальных данных о биологической активности искомого флавоноида.

Особенности химической структуры играют важную роль в проявлении активности у флавоноидов. Prochazkova D., et al (2011) сообщают, что спиртовый гидроксил при C3, а также фенольные гидроксилы при C5 и C7, и оксогруппа при C4 повышают антиоксидантную активность флавоноидов [21]. По данным [35] ДГК по антиоксидантной активности превосходит другие флавоноиды. В то же время, отсутствие π -связи в химической структуре молекулы у атомов углерода C2–C3, в отличие от кверцетина, опосредует более низкие антиоксидантные свойства [30].

Сао Х., et al. (2020) сообщают об ингибировании ДГК окислительного стресса и апоптоза, индуцированных солями Cr (VI) *in vitro*. Эксперимент проводился на эндотелиальных клетках пупочной вены человека и клеточной линии THP-1. При введении ДГК, отмечается снижение экспрессии каспазы-1 и IL-1 β в клетках THP-1, а также предотвращение адгезии клеток THP-1 к клеткам пупочной вены человека путем снижения экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 и белка VCAM-1 [8].

Изучали антиоксидеские свойства ДГК на модели эндотоксемии, вызываемой введением липополисахарида (LPS) как *in vivo*, так и *in vitro*. В эксперименте *in vitro* LPS вносили в культуру в концентрации 10 мкг/мл после обработки ДГК в концентрации 100 мкМ в течение 6 часов. Обработка флавоноидом значительно снижала транскрипцию провоспалительных цитокинов в культурах клеток. В исследовании *in vivo* лабораторных грызунов делили на 4 группы: контрольная группа получала физиологический раствор хлорида натрия, вторая – LPS, а третья и четвертая – ДГК в двух концентрациях 1 и 5 мг/кг за трое суток до развития эндотоксемии. Все растворы вводились внутривенно. Через 5 дней после инъекции LPS в группе LPS выжило только 41,67 % мышей, а в группах, получавших ДГК, – 58,33 % (доза 1 мг/кг) и 75 % (доза 5 мг/кг) грызунов от общего числа групп. Получены данные о значительном снижении и у мышей сывороточных уровней TNF- α и IL-6. Таким образом, предварительное введение ДГК в течение трех суток снижало воспалительную реакцию.

Активация передачи сигналов по сигнальному пути AMPK/Nrf2/HO-1 играет важную роль в опосредовании защитных эффектов ДГК во время воспаления. Потенциалзависимый транскрипционный фактор Nrf2 один из ключевых регуляторов клеточной защиты от окислительного стресса, регулирует широкий спектр генов, отвечающих за активацию антиоксидантов внутри клетки. Гемовая оксигеназа HO-1

играет разностороннюю роль в поддержании клеточного гомеостаза. HO-1 локализована в митохондриях и присутствует во всех тканях млекопитающих, в физиологических условиях её экспрессия относительно низкая. Активация ДГК HO-1 объясняет его противовоспалительный эффект. Инициация сигнального пути AMPK/Nrf2/HO-1 в макрофагах, рассматривается в качестве таргета для разработки инновационных противовоспалительных средств.

ДГК показал тенденцию к восстановлению структурных гистологических нарушений в гиппокампе у мышей, а также ингибировал окислительный стресс, опосредованный Nrf2 на модели старения в эксперименте *in vivo*. В исследовании мышам внутривенно вводили D-галактозу. Выявлено изменение состава кишечной флоры в сторону роста полезных микроорганизмов. Liu, et al. делают вывод о том, что ДГК замедляет процесс старения, вызванный D-галактозой. Это, в свою очередь, обеспечивает возможность профилактики и лечения старения, в том числе возникающих метаболических нарушений [18].

Кроме того, ДГК продемонстрировал противоопухолевую [35], гепатопротекторную [31] активность, влияет на сердечно-сосудистую [25] и респираторную системы [13].

Изучалось защитное действие ДГК на модели нефротоксичности в эксперименте *in vivo*, вызванной введением цисплатина. Окислительный стресс и воспаление являются ключевыми событиями в развитии цисплатин-индуцированной острой почечной недостаточности (ОПН). ДГК перорально вводили мышам в течение 10 дней, а разовую дозу препарата вводили на 7-й день. ДГК заметно предотвращал повреждение почек, улучшал уровень мочевины и креатинина в сыворотке, а также почечного малонового диальдегида, NO, NF- κ B p65 и провоспалительные цитокины, а также повышал антиоксидантную защиту у мышей, которым вводили цисплатин. ДГК подавлял Вах и каспазу-3 и активировал Bcl-2. Эти эффекты были связаны с усилением экспрессии ядерного фактора, связанного с Nrf2 и активностью гемоксигеназы HO-1 у мышей, которым вводили цисплатин [3].

В эксперименте *in vivo* искомым флавоноид ингибирует рост клеток мультиформной глиобластомы, наиболее распространенной первичной злокачественной опухоли головного мозга. Предварительные исследования *in silico* и эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что основным механизмом здесь является ингибирование ДГК сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, активация аутофагии и снижение синтеза липидов [34].

ДГК проявляет нейропротективные свойства в отношении токсичного фосфорорганического инсектицида (хлорпиррофос) *in vitro*, увеличивая жизнеспособность клеточной линии мышинной микроглии BV-2. Механизм реализуется через угнетение окислительного стресса и провоспалительных белков TNF- α , IFN- γ и p62, повышение уровня биомаркера аутофагии



LC3 II, а также усиление регуляции уровня pAMPK и активации сигнального пути Nrf2/HO-1 [36].

ДГК рассматривается как перспективная молекула в отношении выявленного в Китае в 2019 году бета-коронавируса. В 2020 году ВОЗ присвоила ему название «2019 новый коронавирус» (2019-nCoV). Заболевание, вызванное этим вирусом, получило официальное название ВОЗ «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19) [1]. Анализ *in silico* показал возможную активность флавоноидов в ингибировании белка Mpro SARS-CoV-2, участвующего в сборке новых вирусных частиц возбудителя COVID-19. ДГК оказался наиболее активным среди 44 молекул цитрусовых флавоноидов и имеет низкое прогнозируемое значение показателя IC_{50} (концентрация препарата, необходимая для ингибирования половины активных молекул) [19]. Дальнейшие исследования, проведенные группой исследователей Al-Karmalawy, et al. [4] (2021) определили величину IC_{50} для ДГК ($\geq 78,690$ мг/мл). Это позволяет считать таксифолин (рацемическая смесь лево- и правовращающих изомеров) лучшим, среди исследуемых, в отношении ингибирования SARS-CoV-2. С другой стороны, в доступной научной литературе есть данные, свидетельствующие о том, что левовращающий изомер будет менее эффективным [6]. По данным [20] зарегистрированы клинические исследования в Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Пирогова, направленные на изучение ДГК, как пищевой добавки в реабилитации после пневмонии COVID-19. Коллектив исследователей поставил цель – оценить влияние ДГК на показатели бронхо-легочной системы, состояние сосудистой стенки, сократительную функцию миокарда, а также оценить влияние на маркеры биологического возраста и качество жизни пациентов. В исследовании [22] приводятся данные о повышении уровня PGE2 у пациентов, которые как болеют, так и переболели COVID-19. ДГК, являясь ингибитором PGE2, способствует увеличению PAX5 – ключевого фактора пролиферации и дифференцировки В-клеток.

Lin J., et al. (2022) сообщают о том, что предварительное введение ДГК ослабляет цитотоксическое действие гентамицина в эксперименте *in vitro*. Изучались возможные механизмы, лежащие в основе эффектов ДГК на индуцированную гентамицином гибель клеток улитки UB/OC-2. Клетки улитки UB/OC-2 мышей с предварительной обработкой ДГК или без нее подвергали воздействию гентамицина, а влияние на цитотоксичность, продукцию активных форм кислорода (АФК), переход митохондриальной проницаемости и экспрессию апоптотических маркеров исследовали с использованием биохимических методов, проточной цитометрии, вестерн-блоттинга и флуоресцентного окрашивания. При концентрациях менее 40 мкМ наблюдается небольшой эффект таксифолина на жизнеспособность клеток. В эксперименте установлено, что гентамицин значительно ингибирует

жизнеспособность клеток в зависимости от концентрации. Кроме того, ДГК значительно предотвращал вызванное гентамицином повреждение клеток за счет снижения продукции АФК, стабилизации потенциала митохондриальной мембраны и подавления митохондриального пути апоптоза [16].

У ДГК обнаружены антибактериальные свойства. Он активен в отношении золотистого стафилококка, кишечной палочки, шигелл и сальмонелл [33]. Эксперименты *in vivo* продемонстрировали, что данный флавоноид ослабляет вирулентность золотистого стафилококка, путем ингибирования цистеинтранспептидазы A (Str A) и препятствует образованию его биопленки. У лабораторных грызунов увеличивается выживаемость, снижается численность золотистого стафилококка в легочной ткани при метициллинрезистентной пневмонии [11, 24].

Коллективом исследователей Stenger M., et al. (2019, 2021) разработана композиция с ДГК на основе хитозана, гидроксипропилметилцеллюлозы и мезопористых кремниевых материалов. В экспериментах *in vivo* такой коллоидный раствор высвобождает ДГК и обладает хорошей адгезией к слизистой оболочке желудка в экспериментальном исследовании на свиньях. Гастропротективные эффекты исследованы, в том числе, на модели ацетатной язвы у крыс. Отмечается достоверное уменьшение площади язв желудка по сравнению с контролем. Коллоидный комплекс снижал показатели перекисного окисления, а также стимулировал выработку муцина в желудке. В моделировании эффектов *in silico* отмечается потенциальная возможность взаимодействия с протонно-калиевой помпой (H^+/K^+ -АТФазой), что делает его перспективным в отношении лечения язв ЖКТ [26, 27].

Ряд научных работ обосновывают гепатопротективные свойства ДГК. В одном из исследований изучали потенциальные защитные эффекты искомого флавоноида на модели гепатотоксичности *in vivo*, вызванной циклофосфамидом (ЦФ). Лабораторным животным вводили ДГК (25 и 50 мг/кг, перорально) и ЦФ (30 мг/кг, внутривенно) в течение 10 дней подряд и умерщвляли через 24 часа. ЦФ индуцирует повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) параллельно с выраженными гистопатологическими изменениями в печени. Более того, в тканях печени мышей, которым вводили ЦФ, было повышено содержание малонового диальдегида (МДА), карбонила белка, и уровень оксида азота (NO), что сопровождалось снижением антиоксидантной защиты (глутатион, супероксиддисмутаза и каталаза). Отмечено выраженная воспалительная реакция (активация ядерного фактора транскрипции каппа-В, p65, повышенный уровень провоспалительных цитокинов TNF- α , IL 1- β , и IL-6) и апоптоз (снижение уровня экспрессии Bcl-2 и повышение уровня экспрессии Вах и каспазы-3). Примечательно, что ДГК улучшал показатели маркеров повреждения печени и гистологического повреждения



у мышей, которым вводили ЦФ. Введение ДГК также ослабляло многочисленные маркеры окислительного стресса, воспаления и апоптоза в печени мышей, которым вводили ЦФ. Это сопровождалось увеличением экспрессии ядерного фактора 2 Nrf2/HO-1 в тканях печени мышей, которым вводили ЦФ [5].

В эксперименте *in vivo* изучено влияние ДГК на повреждение гепатоцитов, вызванное избыточным введением солей железа. Дигидрокверцетин снижал концентрацию ионов Fe^{2+} путем образования хелатного комплекса. Авторы отмечают повышение регенеративной способности печени, улучшение выживаемости ее клеток [23]. Снижение гепатотоксичности отмечено в экспериментах *in vivo* и *in vitro* при введении парацетамола (ацетаминофен). Здесь ДГК оказывает эффект за счет ингибирования метаболизма препарата, опосредованного ферментами цитохрома P450, регуляции экспрессии метаболизма глутатиона и связанных с ним антиоксидантных сигналов [12]. В эксперименте *in vivo* с формированием острого повреждения печени, вызванного четыреххлористым углеродом, ДГК значительно ингибировал рост значений показателей трансаминаз (АЛТ и АСТ), уменьшал область поражения и инфильтрацию нейтрофилов в очаг воспаления. Активность антиоксидантной защиты увеличивалась, интенсивность перекисного окисления снижалась [33].

В работе Feng E., et al. (2021) исследовали нокдаун амфотерина (HMGB1), в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Показано снижение экспрессии HIF-1 α , одновременно с этим, отмечается рост экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и некоторых факторов роста (FGF21, VEGF- α , TGF- β). Через сигнальный путь, отвечающий за рост, метаболизм и пролиферацию клеток (PI3K/AKT/mTOR) увеличивалась выраженность эффектов ДГК на сердечно-сосудистую систему [28].

Изучена активность ДГК в отношении острого повреждения легких при введении LPS в экспериментах *in vitro* на культуре клеток TC-1 (эпителиальные клетки легких мышей). Авторы делают вывод о том, что ДГК может индуцировать экспрессию некодирующей РНК-молекулы miR-132-3p, мишенью которой является белок FOXO3. Предполагается, что увеличение экспрессии miR-132-3p может ингибировать FOXO3, тем самым подавляя путь NF- κ B (контроль группы генов, отвечающих за процесс воспаления, пролиферацию клеток и апоптоз), активируемый FOXO3. Эффект выражается в снижении воспалительной реакции и апоптоза в ответ на введение LPS [17].

В работах [9, 15] выявлена роль ДГК как в эксперименте *in vitro*, так и по анализу биопсийного материала бронхов пациентов с астмой средней и тяжелой степени, в снижении воспалительных процессов в эпителиальных клетках бронхов человека. Снижение воспаления авторы связывают с подслизистой эозинофилией, в которой MMP-10 может играть важную роль. ДГК ингибирует экспрессию MMP-10, блокируя

путь Wnt/ β -катенина, который участвует в ремоделировании дыхательных путей при астме.

В работе Кондо и др. исследовали влияние таксифолина на метаболизм и уровень глюкозы. Эксперимент *in vitro* проводили на культуре клеток миобластов L6. В результате выявлено, что ДГК активирует Akt и AMPK и облегчает транспорт переносчика глюкозы (GLUT4) с клеточной мембраны миоцита L6 на плазматическую мембрану. Таксифолин дозозависимо увеличивает поглощение глюкозы в миоцитах L6. Эксперимент *in vivo* проводился на мышах KK-Ay/TaJcl (KK-Ay/Ta) с гипергликемией и гиперурикемией. По его результатам, ДГК снижал уровень глюкозы в плазме крови натощак, а также инсулина, мочевой кислоты и индекс резистентности к инсулину при сахарном диабете 2 типа [14].

Коллективом авторов под руководством Wang M. (2022) исследовано влияние ДГК на дисметаболизм липидов в организме, а также зависимость между метаболизмом в печени и измененной кишечной флорой у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров (ДВСЖ). Грызунам на ДВСЖ вводили 50 мг/кг массы тела ДГК внутривенно в течение 10 недель. Было показано, что ДГК снижает массу тела, массу печени и белой жировой ткани, а также уровни лептина, триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) в сыворотке. Результаты РНК-секвенирования показали, что ДГК подавляет гены, связанные с липогенезом, и активирует гены, связанные с окислением жирных кислот, включая MOGAT1 и CPT1A. Кроме того, ДГК имел тенденцию снижать содержание ХС в печени за счет уменьшения уровней мРНК генов синтеза холестерина, таких как FDPS и HMGCS1. Анализ секвенирования 16S рРНК показал, что ДГК значительно снижает количество бактериальной флоры *Lactococcus*, *Lachnospirillum* и *Eubacterium xylanophilum*. Корреляционный анализ также показал, что они, в частности, имели значительную положительную корреляцию с генами синтеза липидов и ХС и отрицательную корреляцию с генами окисления жирных кислот. ДГК является эффективной пищевой добавкой для профилактики и лечения нарушений метаболизма липидов в печени. Это исследование может быть экстраполировано и на человека, обеспечивая возможный подход к терапии ожирения печени у людей [32].

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* по данным [29] установлено, что ДГК способен ингибировать α -глюкуронидазу, α -амилазу и панкреатическую липазу (IC_{50} 0,038, 0,647 и 0,993 мг/мл соответственно). ДГК с α -глюкозидазой и α -амилазой взаимодействуют посредством образования водородной связи и перекрытием орбиталей между π -связями ароматических колец. Предварительное введение ДГК значительно снижало гипергликемию, вызванную приемом пищи, у крыс в исследованиях *in vivo*. Авторы отмечают снижение всасывания ТГ путем ингибирования панкреатической липазы.



В работе Nergis Akbaş, et al. (2022) исследовано влияние ДГК на индуцированное ЦФ окислительное и воспалительное повреждение мочевого пузыря у крыс-альбиносов Вистар Группе, получавшей ДГК + ЦФ, вводили 50 мг/кг ДГК перорально через желудочный зонд. В качестве растворителя использовали физиологический раствор для группы ЦФ и группы контроля (К). Через час после введения ДГК в группах ДГК + ЦФ и ЦФ внутривенно один раз в день в течение 30 дней вводили в дозе 75 мг/кг. В конце этого периода, в иссеченных тканях мочевого пузыря были исследованы биохимические маркеры и гистопатологические характеристики тканей. При гистопатологической оценке группы ЦФ наблюдались тяжелая эпителиальная неравномерность, дилатация, гиперемия и накопление полиморфноядерных лейкоцитов в сосудистых структурах. Кроме того, уровни малонового диальдегида (МДА), TNF- α , IL-1 β и IL-6, общего окислительного статуса (ООС) и значения индекса окислительного стресса (ИОС) были выше, а уровни общего глутатиона (ОГ) и общего антиоксидантного статуса (ОАС) были значительно ниже в группе ЦФ по сравнению с группой К (скопление полиморфноядерных лейкоцитов в сосудистых структурах). Кроме того, уровни МДА, TNF- α , IL-1 β и IL-6, ООС и значения ИОС были значительно выше, а уровни ОГ и ОАС были значительно ниже в группе ЦФ по сравнению с группой К. Кроме того, уровни МДА, TNF- α , IL-1 β и IL-6, ООС и значения ИОС были значительно выше, а уровни ОГ и ОАС были

значительно ниже в группе ЦФ по сравнению с группой К ($P < 0,001$). ДГК снижал индуцированное препаратом увеличение уровней МДА, TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также значений ООС и ИОС; это снизило уровни ОГ и ОАС и уменьшило гистопатологическое повреждение ($P < 0,001$). ДГК может быть полезен при лечении вызванного циклофосфамидом повреждения мочевого пузыря [2].

В исследовании Cai, et al. (2018) показано, что искомый флавоноид ингибирует остеокластогенез благодаря нескольким сигнальным путям ядерного фактора-лиганда κB (RANKL); кроме того, таксифолин снижает экспрессию остеокластоспецифичных генов, включая Trap, MMP-9, Cathepsin K, C-Fos, Nfatc1 и Rank [7].

ДГК обладает широким терапевтическим потенциалом. Следует отметить, что приведенные в обзоре работы касаются, в основном, доклинических исследований (*in silico*, *in vitro*, *in vivo*). Эффекты и механизмы, приведенные в обзоре, перспективны в отношении проведения клинических испытаний. Также следует отметить низкую растворимость ДГК, а также его нестойкость в щелочной среде с образованием димеров при C2', что ограничивает его биодоступность и широту применения. Исследование биотрансформации *in vivo* ДГК показало наличие 17 метаболитов у крыс, которые, вероятно, не менее активны, чем сам ДГК. Изучение этих метаболитов еще один важный аспект исследования фармакологии перспективного флавоноида [10].

Список источников

1. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В. [и др.]. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 5-22. DOI 10.35177/1994-5191-2020-1-5-22.
2. Akbaş N., Suleyman B., Mammadov R., et al. Effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative and inflammatory bladder injury in rats // Exp Anim. – 2022. Nov 10. № 71 (4). – P. 460-467. doi: 10.1538/expanim.22-0030. Epub 2022 May 25.
3. Alanezi A.A., Almuqati A.F., Alfwuaires M.A., et al. Taxifolin prevents cisplatin nephrotoxicity by modulating Nrf2/HO-1 pathway and mitigating oxidative stress and inflammation in mice // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. Oct 24. – № 15 (11). – 1310. doi: 10.3390/ph15111310.
4. Al-Karmalawy A.A., Farid M.M., Mostafa A., et al. Naturally available flavonoid aglycones as potential antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 // Molecules. – 2021. Oct 29. – № 26 (21). – P. 6559. doi: 10.3390/molecules26216559.
5. Althunibat O.Y., Abukhalil M.H., Jghef M.M., et al. Hepatoprotective effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling // Biomol Biomed. – 2023. Jul. – № 23 (4). – P. 649-660.
6. Bernatova I., Liskova S. Mechanisms modified by (-)-epicatechin and taxifolin relevant for the treatment of hypertension and viral infection: knowledge from preclinical studies // Antioxidants (Basel). – 2021. Mar. 16. – № 10 (3). – P. 467. doi: 10.3390/antiox10030467.
7. Cai C., Liu C., Zhao L., et al. Effects of Taxifolin on Osteoclastogenesis in vitro and in vivo // Front Pharmacol. – 2018. Nov 12. – № 9. – P. 1286. doi: 10.3389/fphar.2018.01286.
8. Cao X., Bi R., Hao J., et al. A study on the protective effects of taxifolin on human umbilical vein endothelial cells and THP-1 cells damaged by hexavalent chromium: a probable mechanism for preventing cardiovascular disease induced by heavy metals // Food Funct. – 2020. May 1. – № 11 (5). – P. 3851-3859. doi: 10.1039/d0fo00567c. Epub 2020 Apr 22.
9. Chen Y., Mei Y., Yang L., et al. Taxifolin improves inflammatory injury of human bronchial epithelial cells by inhibiting matrix metalloproteinase (MMP) 10 via Wnt/ β -catenin pathway // Bioengineered. – 2022. Jan. – № 13 (1). – P. 1198-1208. doi: 10.1080/21655979.2021.2018384.



10. Feng E., Wang J., Wang X., et al. Inhibition of HMGB1 might enhance the protective effect of taxifolin in cardiomyocytes via PI3K/AKT signaling pathway // *Iran J Pharm Res.* – 2021. – № 20 (2). – P. 316-332. doi: 10.22037/ijpr.2020.113584.14384.
11. Hou X., Wang M., Wen Y., et al. Quinone skeleton as a new class of irreversible inhibitors against *Staphylococcus aureus* sortase A // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2018. Jun 1. – № 28 (10). – P. 1864-1869. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.04.005. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29650293.
12. Hu C., Ye J., Zhao L., Li X., et al. 5,7,3',4'-flavan-on-ol (taxifolin) protects against acetaminophen-induced liver injury by regulating the glutathione pathway // *Life Sci.* 2019. 236, 116939. 10.1016/j.lfs.2019.116939.
13. Jh L., Liango C., Ch Z., et al. Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF-κB signaling via miR-132-3p // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2020. – № 64, doi: 101934. 10.1016/j.pupt.2020.101934.
14. Kondo S., Adachi S.I., Yoshizawa F., et al. Antidiabetic Effect of Taxifolin in Cultured L6 Myotubes and Type 2 Diabetic Model KK-Ay/Ta Mice with Hyperglycemia and Hyperuricemia // *Curr Issues Mol Biol.* – 2021. Sep 26. – № 43 (3). – P. 1293-1306. doi: 10.3390/cimb43030092.
15. Kuo C.S., Pavlidis S., Zhu J., et al. U-BIOPRED Project Team. Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: Role of MMP-10 and MET // *Allergy.* – 2019. Jun. – № 74 (6). – P. 1102-1112. doi: 10.1111/all.13727.
16. Lin J.N., Wang J.S., Lin C.C., et al. Ameliorative effect of taxifolin on gentamicin-induced ototoxicity via down-regulation of apoptotic pathways in mouse cochlear UB/OC-2 cells // *Journal of the Chinese Medical Association.* – № 85 (5). – P. 617-626, May 2022. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000708.
17. Liu J.H., Cao L., Zhang C.H., et al. Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF-κB signaling via miR-132-3p // *Pulm Pharmacol Ther.* 2020 Oct;64:101934. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101934.
18. Liu X.L., Zhao Y.C., Zhu H.Y., et al. Taxifolin retards the D-galactose-induced aging process through inhibiting Nrf2-mediated oxidative stress and regulating the gut microbiota in mice // *Food Funct.* – 2021. Nov 29. – № 12 (23). – 12142-12158. doi: 10.1039/d1fo01349a.
19. Liu Y., Shi X., Tian Y., et al. An insight into novel therapeutic potentials of taxifolin // *Front Pharmacol.* – 2023. May 12. – № 14. – P. 1173855. doi: 10.3389/fphar.2023.1173855.
20. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov (2023). National library of medicine, ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871802>.
21. Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // *Fitoterapia.* – 2011. – Vol. 82. – P. 513-523.
22. Ricke-Hoch M., Stelling E., Lasswitz L., et al. Impaired immune response mediated by prostaglandin E2 promotes severe COVID-19 disease // *PLoS.* 2021 One 16, e0255335. 10.1371/journal.pone.0255335.
23. Salama S.A., Kabel A.M. Taxifolin ameliorates iron overload-induced hepatocellular injury: Modulating PI3K/AKT and p38 MAPK signaling, inflammatory response, and hepatocellular regeneration // *Chem. Biol. Interact.* – 2020. – № 330. – P. 109230. 10.1016/j.cbi.2020.109230.
24. Shevelev A.B., La Porta N., Isakova E.P., et al. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of resveratrol, dihydroquercetin, and dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans* // *Pathogens.* – 2020. Apr 17. – № 9 (4). – P. 296. doi: 10.3390/pathogens9040296.
25. Shu Z., Yang Y., Yang L., et al. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway // *Food Funct.* – 2019. – № 10. – P. 203-215. 10.1039/c8fo01256c.
26. Stenger M.F.C., Cechinel-Filho V., Greco F.A., et al. Taxifolin and gastro-adhesive microparticles containing taxifolin promotes gastric healing in vivo, inhibits *Helicobacter pylori* in vitro and proton pump reversibly in silico // *Chem Biol Interact.* – 2021. Apr 25. – P. 339:109445. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109445. Epub 2021 Mar 16.
27. Stenger M.F.C., Machado C.L.S., Paula F.R., et al. Bresolin, Taxifolin stability: in silicoprediction and in vitro degradation with HPLC-UV/UPLC-ESI-MS monitoring // *J. Pharm. Anal.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.06.008>.
28. Stenger M.F.C., Perioli L., Pagano C., et al. Chitosan composite microparticles: A promising gastroadhesive system for taxifolin // *Carbohydr Polym.* – 2019. Aug 15. – № 218. – P. 343-354. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.075.
29. Su H., Ruan Y.T., Li Y., et al. In vitro and in vivo inhibitory activity of taxifolin on three digestive enzymes // *Int J Biol Macromol.* – 2020. May 1. – № 150. – P. 31-37. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.027.
30. Sunil C., Xu B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin) // *Phytochemistry.* – 2019. – № 166. – P. 112066. 10.1016/j.phytochem.2019.112066.
31. Wang L., Wang G., Qu H., et al. Taxifolin, an inhibitor of sortase A, interferes with the adhesion of methicillin-resistant staphylococcal aureus // *Front. Microbiol.* – 2021. – № 12. 10.3389/fmicb.2021.686864.



32. Wang M., Han H., Wan F., et al. Dihydroquercetin supplementation improved hepatic lipid dysmetabolism mediated by gut microbiota in high-fat diet (HFD)-fed mice // *Nutrients*. – 2022. Dec 7. – № 14 (24). – P. 5214. doi: 10.3390/nu14245214.
33. Yang C.-L., Lin Y.-S., Liu K.-F., et al. Hepatoprotective mechanisms of taxifolin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice // *Nutrients*. – 2019. – № 11, 2655. 10.3390/nu11112655.
34. Yao W., Gong H., Mei H., et al. Taxifolin Targets PI3K and mTOR and Inhibits Glioblastoma Multiforme // *J Oncol*. – 2021. Aug 20. – 2021:5560915. doi: 10.1155/2021/5560915.
35. Zeng Y., Song J., Zhang M., et al. Comparison of in vitro and in vivo antioxidant activities of six flavonoids with similar structures // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. Aug 11. – № 9 (8). – P. 732. doi: 10.3390/antiox9080732.
36. Zhang C., Zhan J., Zhao M., et al. Protective mechanism of taxifolin for chlorpyrifos neurotoxicity in BV2 cells // *Neurotoxicology*. – 2019. Sep. – № 74. – P. 74-80. doi: 10.1016/j.neuro.2019.05.010.

References

1. Zhmereneczkiy K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V. et al. COVID-19: only scientific facts // *Far Eastern Medical Journal* – 2020. – № 1. – S. 5-22. – DOI 10.35177/1994-5191-2020-1-5-22.
2. Akbaş N., Suleyman B., Mammadov R., et al. Effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative and inflammatory bladder injury in rats // *Exp Anim*. – 2022. Nov 10. № 71 (4). – P. 460-467. doi: 10.1538/expanim.22-0030. Epub 2022 May 25.
3. Alanezi A.A., Almuqati A.F., Alfwuaires M.A., et al. Taxifolin prevents cisplatin nephrotoxicity by modulating Nrf2/HO-1 pathway and mitigating oxidative stress and inflammation in mice // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2022. Oct 24. – № 15 (11). – 1310. doi: 10.3390/ph15111310.
4. Al-Karmalawy A.A., Farid M.M., Mostafa A., et al. Naturally available flavonoid aglycones as potential antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 // *Molecules*. – 2021. Oct 29. – № 26 (21). – P. 6559. doi: 10.3390/molecules26216559.
5. Althunibat O.Y., Abukhalil M.H., Jghef M.M., et al. Hepatoprotective effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling // *Biomol Biomed*. – 2023. Jul. – № 23 (4). – P. 649-660.
6. Bernatova I., Liskova S. Mechanisms modified by (-)-epicatechin and taxifolin relevant for the treatment of hypertension and viral infection: knowledge from preclinical studies // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. Mar. 16. – № 10 (3). – P. 467. doi: 10.3390/antiox10030467.
7. Cai C., Liu C., Zhao L., et al. Effects of Taxifolin on Osteoclastogenesis in vitro and in vivo // *Front Pharmacol*. – 2018. Nov 12. – № 9. – P. 1286. doi: 10.3389/fphar.2018.01286.
8. Cao X., Bi R., Hao J., et al. A study on the protective effects of taxifolin on human umbilical vein endothelial cells and THP-1 cells damaged by hexavalent chromium: a probable mechanism for preventing cardiovascular disease induced by heavy metals // *Food Funct*. – 2020. May 1. – № 11 (5). – P. 3851-3859. doi: 10.1039/d0fo00567c. Epub 2020 Apr 22.
9. Chen Y., Mei Y., Yang L., et al. Taxifolin improves inflammatory injury of human bronchial epithelial cells by inhibiting matrix metalloproteinase (MMP) 10 via Wnt/ β -catenin pathway // *Bioengineered*. – 2022. Jan. – № 13 (1). – P. 1198-1208. doi: 10.1080/21655979.2021.2018384.
10. Feng E., Wang J., Wang X., et al. Inhibition of HMGB1 might enhance the protective effect of taxifolin in cardiomyocytes via PI3K/AKT signaling pathway // *Iran J Pharm Res*. – 2021. – № 20 (2). – P. 316-332. doi: 10.22037/ijpr.2020.113584.14384.
11. Hou X., Wang M., Wen Y., et al. Quinone skeleton as a new class of irreversible inhibitors against *Staphylococcus aureus* sortase A // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2018. Jun 1. – № 28 (10). – P. 1864-1869. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.04.005. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29650293.
12. Hu C., Ye J., Zhao L., Li X., et al. 5,7,3',4'-flavan-on-ol (taxifolin) protects against acetaminophen-induced liver injury by regulating the glutathione pathway // *Life Sci*. 2019. 236, 116939. 10.1016/j.lfs.2019.116939.
13. Jh L., Liango C., Ch Z., et al. Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF- κ B signaling via miR-132-3p // *Pulm. Pharmacol. Ther*. – 2020. – № 64, doi: 101934. 10.1016/j.pupt.2020.101934.
14. Kondo S., Adachi S.I., Yoshizawa F., et al. Antidiabetic Effect of Taxifolin in Cultured L6 Myotubes and Type 2 Diabetic Model KK-Ay/Ta Mice with Hyperglycemia and Hyperuricemia // *Curr Issues Mol Biol*. – 2021. Sep 26. – № 43 (3). – P. 1293-1306. doi: 10.3390/cimb43030092.
15. Kuo C.S., Pavlidis S., Zhu J., et al. U-BIOPRED Project Team. Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: Role of MMP-10 and MET // *Allergy*. – 2019. Jun. – № 74 (6). – P. 1102-1112. doi: 10.1111/all.13727.



16. Lin J.N., Wang J.S., Lin C.C., et al. Ameliorative effect of taxifolin on gentamicin-induced ototoxicity via down-regulation of apoptotic pathways in mouse cochlear UB/OC-2 cells // *Journal of the Chinese Medical Association*. – № 85 (5). – P. 617-626, May 2022. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000708.
17. Liu J.H., Cao L., Zhang C.H., et al. Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF- κ B signaling via miR-132-3p // *Pulm Pharmacol Ther*. 2020 Oct;64:101934. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101934.
18. Liu X.L., Zhao Y.C., Zhu H.Y., et al. Taxifolin retards the D-galactose-induced aging process through inhibiting Nrf2-mediated oxidative stress and regulating the gut microbiota in mice // *Food Funct*. – 2021. Nov 29. – № 12 (23). – 12142-12158. doi: 10.1039/d1fo01349a.
19. Liu Y., Shi X., Tian Y., et al. An insight into novel therapeutic potentials of taxifolin // *Front Pharmacol*. – 2023. May 12. – № 14. – P. 1173855. doi: 10.3389/fphar.2023.1173855.
20. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov (2023). National library of medicine, ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871802>.
21. Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // *Fitoterapia*. – 2011. – Vol. 82. – P. 513-523.
22. Ricke-Hoch M., Stelling E., Lasswitz L., et al. Impaired immune response mediated by prostaglandin E2 promotes severe COVID-19 disease // *PLoS*. 2021 One 16, e0255335. 10.1371/journal.pone.0255335.
23. Salama S.A., Kabel A.M. Taxifolin ameliorates iron overload-induced hepatocellular injury: Modulating PI3K/AKT and p38 MAPK signaling, inflammatory response, and hepatocellular regeneration // *Chem. Biol. Interact*. – 2020. – № 330. – P. 109230. 10.1016/j.cbi.2020.109230.
24. Shevelev A.B., La Porta N., Isakova E.P., et al. In vivo antimicrobial and wound-healing activity of resveratrol, dihydroquercetin, and dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans* // *Pathogens*. – 2020. Apr 17. – № 9 (4). – P. 296. doi: 10.3390/pathogens9040296.
25. Shu Z., Yang Y., Yang L., et al. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway // *Food Funct*. – 2019. – № 10. – P. 203-215. 10.1039/c8fo01256c.
26. Stenger M.F.C., Cechinel-Filho V., Greco F.A., et al. Taxifolin and gastro-adhesive microparticles containing taxifolin promotes gastric healing in vivo, inhibits *Helicobacter pylori* in vitro and proton pump reversibly in silico // *Chem Biol Interact*. – 2021. Apr 25. – P. 339:109445. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109445. Epub 2021 Mar 16.
27. Stenger M.F.C., Machado C.L.S., Paula F.R., et al. Bresolin, Taxifolin stability: in silicoprediction and in vitro degradation with HPLC-UV/UPLC-ESI-MS monitoring // *J. Pharm. Anal*. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.06.008>.
28. Stenger M.F.C., Perioli L., Pagano C., et al. Chitosan composite microparticles: A promising gastroadhesive system for taxifolin // *Carbohydr Polym*. – 2019. Aug 15. – № 218. – P. 343-354. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.075.
29. Su H., Ruan Y.T., Li Y., et al. In vitro and in vivo inhibitory activity of taxifolin on three digestive enzymes // *Int J Biol Macromol*. – 2020. May 1. – № 150. – P. 31-37. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.027.
30. Sunil C., Xu B. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin) // *Phytochemistry*. – 2019. – № 166. – P. 112066. 10.1016/j.phytochem.2019.112066.
31. Wang L., Wang G., Qu H., et al. Taxifolin, an inhibitor of sortase A, interferes with the adhesion of methicillin-resistant staphylococcal aureus // *Front. Microbiol*. – 2021. – № 12. 10.3389/fmicb.2021.686864.
32. Wang M., Han H., Wan F., et al. Dihydroquercetin supplementation improved hepatic lipid dysmetabolism mediated by gut microbiota in high-fat diet (HFD)-fed mice // *Nutrients*. – 2022. Dec 7. – № 14 (24). – P. 5214. doi: 10.3390/nu14245214.
33. Yang C.-L., Lin Y.-S., Liu K.-F., et al. Hepatoprotective mechanisms of taxifolin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice // *Nutrients*. – 2019. – № 11, 2655. 10.3390/nu11112655.
34. Yao W., Gong H., Mei H., et al. Taxifolin Targets PI3K and mTOR and Inhibits Glioblastoma Multiforme // *J Oncol*. – 2021. Aug 20. – 2021:5560915. doi: 10.1155/2021/5560915.
35. Zeng Y., Song J., Zhang M., et al. Comparison of in vitro and in vivo antioxidant activities of six flavonoids with similar structures // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. Aug 11. – № 9 (8). – P. 732. doi: 10.3390/antiox9080732.
36. Zhang C., Zhan J., Zhao M., et al. Protective mechanism of taxifolin for chlorpyrifos neurotoxicity in BV2 cells // *Neurotoxicology*. – 2019. Sep. – № 74. – P. 74-80. doi: 10.1016/j.neuro.2019.05.010.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 11.10.2023.

The article was accepted for publication 11.10.2023.