

УДК 547.972

ФЛАВОНОИДЫ И ИЗОФЛАВОНОИДЫ РАСТЕНИЙ РОДА *TRIFOLIUM* L. СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© А.А. Дренин, Э.Х. Ботиров*

Сургутский государственный университет, ул. Ленина, 1, Сургут, 628412
(Россия), e-mail: botirov-nepi@mail.ru

В обзоре представлены данные по использованию в традиционной медицине, химическому составу, степени изученности, структурного разнообразия и биологической активности флавоноидов и изофлавоноидов представителей рода *Trifolium* L. мировой флоры. Многие виды клевера широко используются в народной медицине при бронхиальной астме, одышке, кашле, дизентерии, туберкулезе легких, болезнях обмена веществ и мочекаменной болезни, заболеваний почек. На основе экстрактов клевера лугового (*T. pratense* L.) создан ряд биологически активных добавок, обладающих широким спектром фармакологического действия. Представлена информация о составе флавоноидов и изофлавоноидов видов *Trifolium*, о распространении в растениях, структуре и источниках получения 176 соединений. Флавоноиды и изофлавоноиды рода *Trifolium* обладают гипохолестеринемическим, желчегонным, антиазотемическим, диуретическим, эстрогенным и антиоксидантными свойствами. Виды *Trifolium* являются перспективными для дальнейшего фитохимического изучения и создания новых эффективных лекарственных препаратов. Приведенные в обзоре сведения могут быть использованы для решения вопросов хемосистематики растений рода *Trifolium*.

Ключевые слова: *Trifolium*, *Fabaceae*, флавоноиды и изофлавоноиды, структурное разнообразие, биологическая активность.

Список сокращений: ЯМР – ядерный магнитный резонанс, *GlcP* – глюкопираноза, *Galp* – галактопираноза, *GlcAp* – глюкоуронопираноза, *Xylp* – ксилопираноза, *Rhap* – рамнопираноза, *Ac* – ацетил, *Mal* – малонил, *Cou* – кумароил.

Особый интерес в качестве источников биологически активных соединений, в том числе класса флавоноидов и изофлавоноидов, представляют растения семейства *Fabaceae* (бобовые), объединяющего 17–18 тыс. видов и приблизительно 650 родов [1–3]. Клевер (лат. *Trifolium*) – род растений подсемейства мотыльковые (*Faboideae*). Название рода – *trifolium* – означает «трилистник». Описано около 300 видов растений данного рода, произрастающих в Европе, Азии, Северной Америке, Австралии и некоторых районах Африки. В России и сопредельных странах произрастают около 70 видов [2, 3]. Большинство видов клевера – ценные медоносные, красильные и кормовые растения с высоким содержанием протеина [2, 3].

Лечебные свойства клевера были обнаружены еще в Древнем Китае. Он использовался при лечении подагры и заболеваний кишечника, печени, желчного пузыря. Травники применяли клевер в качестве источника меди и магния, хрома и кальция, витаминов и иных полезных веществ. В Древней Руси отвар из соцветий этого растения давали людям, перенесшим ранение, операцию, – клевер обеспечивал весьма интенсивную терапию, помогал быстро восстановить жизненные силы [2–6]. В Чехословакии клевер входит в состав желудочных и грудных сборов. В турецкой традиционной медицине *T. repens* L., *T. arvense* L. и *T. pratense* L. используются как отхаркивающее, антисептическое, обезболивающее, седативное и тонизирующее средство [7]. В США отвар соцветий применяют при злокачественных опухолях. Настои и отвары корней и цветков используют при гингивите, воспалительных заболеваниях слизистой полости рта, анги-

гине – в виде полосканий, при гинекологических заболеваниях – в виде спринцеваний, при глазных заболеваниях и абсцессах – в виде примочек.

Многие виды клевера широко используются в народной медицине при бронхиальной астме, одышке, кашле, дизентерии, туберкулезе легких,

Дренин Алексей Анатольевич – доцент кафедры химии, кандидат химических наук, e-mail: bioecologist@yandex.ru

Ботиров Эркин Хожиабарович – заведующий кафедрой химии, доктор химических наук, профессор, e-mail: botirov-nepi@mail.ru

* Автор, с которым следует вести переписку.

малярии, болезнях обмена веществ и болевых синдромах, наружно – при ожогах и нарывах [2, 3, 6]. Растение улучшает качество крови, утоляет боль и способствует быстрому заживлению ран, снабжает организм необходимыми витаминами, а также регулирует давление. Также настой из листьев клевера обладает мочегонным действием, помогает избавиться от мочекаменной болезни, заболеваний почек.

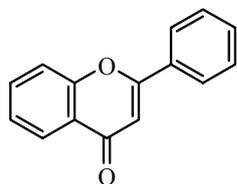
На основе экстрактов клевера лугового (*T. pratense* L.) создан ряд биологически активных добавок, обладающих широким спектром фармакологического действия [4, 5]. В частности, отечественные БАД «Атекрклефит» компании «Эвалар» и «Кардин» (Нутри-фарм), а также «Red Clover Plus» (Nutri-Caer), Хром Хелат, Нейче Лакс, производимых по международному стандарту качества GMP для лекарственных средств, применяют при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. БАД «Клевер» используют как иммуномодулирующее, антиоксидантное, антианемическое, ранозаживляющее, отхаркивающее, антиаллергическое, бактерицидное, сосудорасширяющее, спазмолитическое, диуретическое, потогонное, успокаивающее средство.

Представители рода *Trifolium* широко распространены, встречаются как дикорастущие и традиционно используются в качестве кормовых сельскохозяйственных культур, возделываются в полевых и кормовых севооборотах [2, 3]. Не удивительно, что за период бурного развития химии флавоноидов среди объектов наиболее интенсивного исследования оказались растения этого рода [7–17].

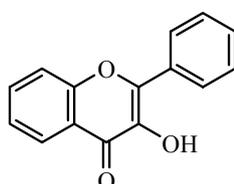
Структурное разнообразие состава флавоноидов и изофлавоноидов

Анализ данных литературы о составе флавоноидов и изофлавоноидов растений рода *Trifolium* свидетельствует о его разнообразии. К настоящему времени исследованы флавоноиды и изофлавоноиды 23 видов *Trifolium*, из которых выделены и идентифицированы 176 веществ, в том числе: изофлавоны – 61, флавонолы – 38, флавоны – 22, птерокарпаны и куместаны – 19, халконы – 8, изофлаваны – 8, изофлавононы – 6, антоцианы – 4, флаваноны – 4, катехины – 2, изофлаванонолы – 2, бифлавоноиды – 2 (рис., табл. 1). Наиболее детально изучены флавоноиды и изофлавоноиды *T. Pratense* L., из различных органов которого выделены 96 соединений, в том числе 58 производных изофлавонона, 16 птерокарпана и куместана, 10 флавонола и по 3 флавонона и изофлавонона.

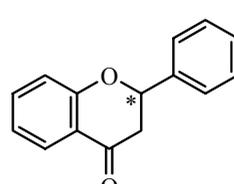
По количеству обнаруженных соединений далее следуют *T. Repens* L. (38 веществ) и *T. subterraneum* L. (22 соединения).



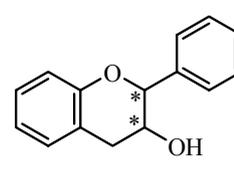
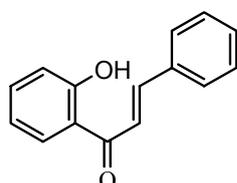
флавонон



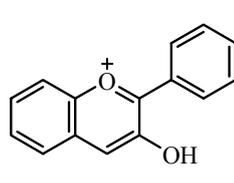
флавонол



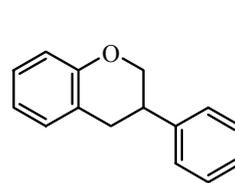
флаванон

флаван-3-ол
(катехин)

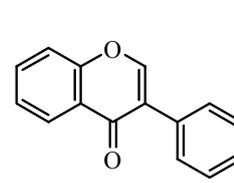
халкон



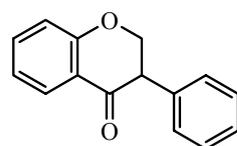
антицианидин



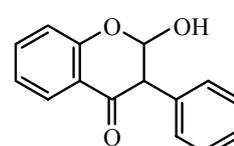
изофлаван



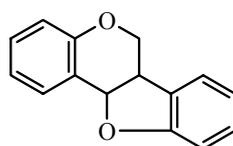
изофлавонон



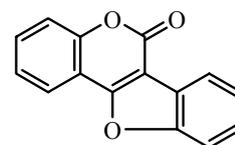
изофлаванон



изофлаванонол



птерокарпан



куместан

Флавоны и флавонолы. В период бурного роста и цветения в надземной части многих видов клевера обнаруживают флавоны [18–20] и флавонолы [21–27], а также их гликозиды. Примечательно, что первое выделение гликозидов флавонолов из красного клевера датируется еще 1910 годом. Тогда английские исследователи получили из цветов *Trifolium pratense* глюкозиды изорамнетина и кверцетина, новый флавоноид пратол (7-гидрокси-4'-метоксифлавонол, **3**), изофлавоноид пратензол (биоханин А, **84**), новый гликозид кемпферола трифолин (**43**), а также ряд агликонов и гликозидов других флавоноидов, химическую структуру которых на тот момент им установить не удалось [28]. В том же году Гарольд Роджерсон выделил из пунцового клевера (*Trifolium incarnatum*) кверцетин (**29**) и пратол (**3**) [29].

К наиболее распространенным флавоноидам относятся лютеолин и его 7-О-глюкозид – цинарозид, которые обнаружены в 4 и 6 видах растений соответственно (табл. 2). Флавонолы в растениях данного рода представлены 38 соединениями, 21 из них гликозиды, обнаружены монозиды, их ацилпроизводные, биоизиды и тризиды. Наиболее широко распространены кемпферол (3,5,7,4'-тетрагидроксифлавонол, **27**) и кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонол, **29**), их гликозиды и метиловые эфиры. Кверцетин выделен из 9, а кемпферол – из 6 видов растений данного рода. Большое количество гидроксильных групп этих соединений делает возможным образование множества замещенных производных, поэтому и обнаруживаемые гликозиды этих флавоноидов разнообразны (табл. 2). Из гликозидов кверцетина часто обнаруживают изофлавоноиды (**51**), гиперозид (**52**) и рутин (**56**).

В работе [66] приведены результаты изучения строения полимерных процианидинов цветков *T. pratense* L. путем расщепления бензил меркаптаном, а также методами ESI масс-спектрометрии и ¹³C-ЯМР-спектроскопии.

Таблица 1. Распространение флавоноидов и изофлавоноидов в растениях рода *Trifolium*

№ п/п	Виды	Количество выделенных флавоноидов по группам								Всего
		флавоны	флавонолы	изофлавоны	изофлавонолы	птерокарпаны и куместаны	халконы	антоцианы	бифлавоноиды	
T1	<i>T. alexandrinum</i> L.	–	–	–	–	–	3	–	–	5
T2	<i>T. alpestre</i> L.	–	1	2	–	–	–	–	–	3
T3	<i>T. ambiguum</i> M. BIEB.	–	3	–	–	–	–	–	–	3
T4	<i>T. apertum</i> BOBROV	1	–	–	–	–	–	–	–	1
T5	<i>T. arvense</i> L.	–	–	–	3	–	–	–	–	3
T6	<i>T. canescens</i> WILLD.	1	–	–	–	–	–	–	–	1
T7	<i>T. caucasicum</i> TAUSCH	1	–	–	–	–	–	–	–	1
T8	<i>T. diffusum</i> EHRH.	–	–	2	–	–	–	–	–	2
T9	<i>T. echinatum</i> M. BIEB.	2	3	3	–	–	–	–	1	9
T10	<i>T. hybridum</i> L.	1	3	–	3	1	–	–	–	8
T11	<i>T. incarnatum</i> L.	1	1	–	–	–	–	3	–	5
T12	<i>T. montanum</i> L.	–	3	1	–	–	–	–	–	4
T13	<i>T. medium</i> L.	–	3	3	–	–	–	1	–	7
T14	<i>T. pannonicum</i> JACQ.	3	–	1	–	–	–	–	–	4
T15	<i>T. polyphyllum</i> (C.A. MEY.) LATSCH.	–	4	2	–	–	–	–	–	6
T16	<i>T. pratense</i> L.	3	10	58	3	16	–	–	–	96
T17	<i>T. repens</i> L.	7	20	2	–	4	1	–	1	38
T18	<i>T. resupinatum</i> L.	–	1	3	–	–	–	–	–	4
T19	<i>T. sativum</i> (Schreb.) CROME	–	6	2	–	–	–	–	–	8
T20	<i>T. striatum</i> L.	–	3	1	–	–	–	–	–	4
T21	<i>T. strepens</i> CRANTZ	–	5	4	–	–	–	–	–	9
T22	<i>T. subterraneum</i> L.	7	10	5	–	–	4	–	–	22
T23	<i>T. trichocephalum</i> M. BIEB.	3	–	–	–	–	–	–	–	3

Примечание: Кроме указанных в таблице выделены: флавонолы – 2 из T1, по 1 из T17 и T22, катехины – 2 из T17, изофлавонолы – 6 из T16 и изофлавононолы – 2 из T22.

Таблица 2. Флавоноиды растений рода *Trifolium*

№ п/п	Название флавоноида	Вид (номер согласно табл. 1), ссылка
1	2	3
Флавоны		
1	7,4'-Дигидроксифлавон	T22 [20,30,31]
2	7-Метокси-4'-гидроксифлавон	T10 [16]
3	7-Гидрокси-4'-метоксифлавон (пратол)	T11 [29], T16 [28]
4	7,3',4'-Тригидроксифлавон	T22 [20,30,31]
5	7,4'-Дигидрокси-3'-метоксифлавон (геральдон)	T22 [20,30,31]
6	5,7,4'-Тригидроксифлавон (апигенин)	T16 [32] T17 [61]
7	5,7-Дигидрокси-4'-метоксифлавон (акацетин)	T17 [33]
8	5,7,3',4'-Тетрагидроксифлавон (лютеолин)	T17 [61], T22 [30,31], T23 [18,19]
9	5,6,7,8,4'-Пентагидроксифлавон	T17 [33]
10	5,6,7,8-Тетрагидрокси-4'-метоксифлавон	T17 [33]
11	4'-Гидроксифлавон-7-О-β-D-Glcp	T22 [20]
12	3',4'-Дигидроксифлавон-7-О-β-D-Glcp	T22 [20]
13	Геральдон-7-О-β-D-Glcp	T22 [20]
14	Апигенин-7-О-β-D-Glcp	T9 [34], T16 [32]
15	Апигенин-6-С-β-D-Glcp (изовитексин)	T17 [61]
16	Изовитексин-7-О-β-D-Glcp (сапонарин)	T17 [61]
17	Лютеолин-3'-О-β-D-Glcp	T23 [16,18]
18	Лютеолин-4'-О-β-D-Glcp	T17 [61]
19	Лютеолин-7-О-β-D-Glcp	T4 [18], T6 [18], T7 [18], T9 [34], T14 [38], T23 [18]
20	Лютеолин-7-О-β-D-Glcp	T14 [38]
21	Лютеолин-3',7-ди-О-β-D-Glcp	T17 [61]
22	Гиспидулин-7-О-β-D-Glcp	T14 [38]
Флавонолы		
23	3,7,4'-Тригидроксифлавон	T22 [20,30,31]
24	3,7-Дигидрокси-4'-метоксифлавон	T17 [33]
25	3,7, 3',4'-Тетрагидроксифлавон (фисетин)	T22 [20,30,31]
26	3,7,4'-Тригидрокси-3'-метоксифлавон (геральдол)	T22 [20,30,31]
27	3,5,7,4'-Тетрагидроксифлавон (кемпферол)	T9 [25], T15 [23], T16 [21], T17 [61], T19 [21], T22 [30,31]
28	5,7-Дигидрокси-3,4'-диметоксифлавон	T17 [33]
29	3,5,7,3',4'-Пентагидроксифлавон (кверцетин)	T10 [26], T11 [29], T12 [22], T15 [23], T16 [21,76], T17 [61], T19 [21], T21 [24], T22 [30, 31]
30	3,5,3',4'-Тетрагидрокси-7-метоксифлавон (рамнетин)	T17 [33]
31	3,5,7,4'-Тетрагидрокси-3'-метоксифлавон (изорамнетин)	T16 [21,76], T19 [21], T21 [24], T22 [30,31]
32	5,7,3',4'-Тетрагидрокси-3-метоксифлавон (3-О-метилкверцетин)	T16 [32]
33	3,5,6,7,4'-Пентагидроксифлавон	T17 [33]
34	3,5,7,3',4',5'-Гексагидроксифлавон (мирицетин)	T17 [39]
35	3,5,6,7,8-Пентагидрокси-4'-метоксифлавон	T17 [33]
36	5,6,7,8-Тетрагидрокси-3-метоксифлавон	T17 [33]
37	5,6,7,8,4'-Пентагидрокси-3-метоксифлавон	T17 [33]
38	3,7-Дигидроксифлавон-4'-О-β-D-Glcp	T22 [20]
39	7,4'-Дигидроксифлавон-3-О-β-D-Glcp	T9 [34]
40	Геральдол-4'-О-β-D-Glcp	T22 [20]
41	Кемпферол-7-О-β-D-Glcp	T10 [26], T12 [22], T16 [21], T19 [21]
42	Кемпферол-3-О-β-D-Glcp	T3 [26], T16 [76,77], T17 [61], T20 [3], T22 [20]
43	Кемпферол-3-О-β-D-Galp (трифолин)	T13 [26], T15 [26], T16 [21], T17 [26], T19 [26]
44	Кемпферол-3-О-(6"-OAc)-β-D-Galp	T17 [39,40], T18 [35]
45	Кемпферол-7-О-(α-L-Rhap)-β-D-Glcp	T17 [61]
46	Кемпферол-3-О-(2"-β-D-Xylp)-β-D-Galp	T17 [40, 41]
47	Кемпферол-3-О-робинобиозид-7-О-α-L-Rhap	T3 [26]
48	Кемпферол-3-О-(6"-α-L-Rhap-2"-β-D-Xylp)-β-D-Galp	T17 [40], T17 [61]
49	Кемпферол-3-О-(2",6"-α-L-ди-Rhap)-β-D-Galp (мауритианин)	T17 [40]

Окончание таблицы 2

1	2	3
50	Кверцетин-3-О- α -L-Rhap	T17 [61]
51	Кверцетин-3-О- β -D-Glcp (изокверцитрин)	T9 [25], T10 [26], T16 [21], T19 [21], T21 [24], T22 [20]
52	Кверцетин-3-О- β -D-Galp (гиперозид)	T3 [26], T12 [21], T13 [3], T16 [42], T17 [40,61], T20 [3], T21 [24]
53	Кверцетин-3-О-(6"-OAc)- β -D-Galp	T17 [39, 40]
54	Кверцетин-3-О-(2"- β -D-Xylp)- β -D-Galp	T17 [40,41,43, 61]
55	Кверцетин-3-О-(6"- α -L-Rhap-2"- β -D-Xylp)- β -D-Galp	T17 [40,43,61]
56	Кверцетин-3-О-(6"-Rhap)-Glcp (рутин)	T2 [21], T13 [21], T15 [23], T20 [3], T21 [24] T17 [61]
57	Изорамнетин-3-О- β -D-Glcp	T16 [32]
58	Изорамнетин-3-О-(6"-O-Mal)- β -D-Glcp	T16 [32]
59	Мирицетин-3-О- β -D-Galp	T17 [39],
60	Мирицетин-3-О-(6"-OAc)- β -D-Galp	T17 [40,43]
Флаваноны		
61	7,4'-Дигидроксифлаванон (ликвиритигенин)	T22 [20]
62	4',5,7-Тригидроксифлаванон (нарингенин)	T17 [61]
63	(2R,3R)-3,5,7,3',4'-Пентагидрокси-6'-метоксифлаванон	T1 [36]
64	3,5,7,3',4'-Пентагидрокси-6'-гидроксиметилфлаванон	T1 [44]
Флаван-3-олы		
65	2R, 3S-3,5,7,3',4',5'-Гексагидроксифлаван (галлокатехин)	T17 [39]
66	2R,3R-3,5,7,3',4',5'-Гексагидроксифлаван (эпигаллокатехин)	T17 [39]
Бифлавоноиды		
67	Галлокатехин-(4 α -8)-эпигаллокатехин	T17 [39]
68	5,7,4',5'',3''',4''''-Гексагидрокси-3"-О- β -D-Glcp-3',7"-О-бифлаван	T9 [34]
Халконы		
69	4,2',4'-Тригидроксиалкон (изоликвиритигенин)	T22 [20]
70	4,2',4'-Тригидрокси-3-метоксиалкон (гомобутеин)	T22 [20]
71	2',3',4',5',6'-Пентагидроксиалкон	T17 [33]
72	Изоликвиритигенин-4-О- β -D-Glcp	T22 [20]
73	Гомобутеин-4-О- β -D-Glcp	T22 [20]
74	2-Метокси-4,6-дигидрокси- α , β -эпокси- α' -халканол-4-О- β -D-Glcp	T1 [37]
75	2-Метокси-3,4,6-тригидрокси- α , β -эпокси- α' -халканол-4-О- β -D-Glcp	T1 [37]
76	2,3-Диметокси-4,6, α , β -тетрагидрокси- α' -халканол-4-О- β -D-Glcp	T1 [37]
Гликозиды антоцианидинов		
77	Пеонидин-3-О- β -D-Glcp	T11 [45]
78	Цианидин-3-О- β -D-Glcp	T11 [45]
79	Цианидин-3-О-(2"- β -D-Xylp)- β -D-Glcp (цианидин-3-О-самбубиозид)	T11 [45]
80	Пеларгонидин-3-О-(6"-Rhap)-Glcp -5-О-Glcp	T13 [3]

Изофлавоноиды. Как показывают многочисленные исследования, эти виды в большом количестве синтезируют вещества, относящиеся к классу изофлавоноидов. Причем доминируют две группы соединений: изофлавоны и птерокарпаны. Их обнаруживают в основном в корнях растений, однако в определенные вегетационные периоды (июнь – июль) в достаточном количестве эти вещества можно получить и из надземной части [13]. В растениях рассматриваемого рода изофлавоны представлены более 60 соединениями, из них гликозиды – 42, причем все они являются монозидами (табл. 3). Наиболее характерные и массово синтезируемые этими растениями вещества группы изофлавонов – даидзеин (7,4'-дигидроксиизофлаван, **81**), формонетин (7-гидрокси-4'-метоксиизофлаван, **82**), генистеин (5,7,4'-тригидроксиизофлаван, **83**), биоханин А (5,7-дигидрокси-4'-метоксиизофлаван, **84**), прунетин (5,4'-дигидрокси-7-метоксиизофлаван, **85**), а также псевдобаптигенин (7-гидрокси-3',4'-метилendioксиизофлаван, **92**). Эти соединения либо некоторые из них (зависит от вегетационного периода) обнаруживают практически во всех видах клевера (табл. 3).

Помимо указанных агликонов, как правило, в большом количестве в клевере присутствуют гликозиды изофлавонов. Наиболее распространены конъюгаты, в качестве углеводного остатка включающие глюкозу: ононин (формонетин-7-О- β -D-Glcp, **104**), даидзин (даидзеин-7-О- β -D-Glcp, **100**), генистин (генистеин-7-О- β -D-Glcp, **110**), сиссотрин (биоханин А-7-О- β -D-Glcp, **113**), трифозид (прунетин-4'-О- β -D-Glcp,

116) и ротиндин (псевдобаптигенин-7-О-β-D-*Glc*p, **127)** [14–16]. Также в красном клевере часто обнаруживают ацилированные производные изофлавоновых гликозидов – особенно распространены соединения с углеводной частью (глюкозой), ацилированной уксусной и малоновой кислотой в 6"-положение (табл. 3). При этом галактозиды изофлавоноидов встречаются достаточно редко [51, 53–56].

Таблица 3. Изофлавоноиды растений рода *Trifolium*

№ п/п	Название изофлавоноида	Вид (номер согласно табл. 1), ссылка
1	2	3
Изофлавоны		
81	7,4'-Дигидроксиизофлаван (даидзеин)	T16 [46,47,64] T17 [61], T22 [30, 31]
82	7-Гидрокси-4'-метоксиизофлаван (формонетин)	T2 [48], T13 [48], T15 [25], T16 [15,18,48,64,76,77], T17 [61], T18 [35], T19 [24,48], T22 [30,31,49]
83	5,7,4'-Тригидроксиизофлаван (генистеин)	T16 [15,16,76,77], T17 [61], T21 [24], T22 [30,31,48]
84	5,7-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаван (биоханин А)	T2 [65], T4 [65], T6 [65], T16 [76], T7 [65], T8 [25], T9 [25], T13 [65], T16 [15,16,65,76,77], T17 [61], T19 [65], T21 [24], T22 [30,31], T23 [65]
85	5,4'-Дигидрокси-7-метоксиизофлаван (прунетин)	T16 [50]
86	7,2'-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаван (2'-гидроксиформонетин)	T16 [47]
87	7,3'-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаван (каликозин)	T16 [15,16,47]
88	7,4'-Дигидрокси-3'-метоксиизофлаван	T16 [47]
89	7,4'-Дигидрокси-6-метоксиизофлаван (глицистеин)	T16 [46,51]
90	6,7-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаван (тексасин)	T16 [52]
91	7-Гидрокси-6,4'-диметоксиизофлаван (афрормосин)	T16 [52]
92	7-Гидрокси-3',4'-метилendioксиизофлаван (псевдобаптигенин)	T16 [47]
93	5,7,3',4'-Тетрагидроксиизофлаван (оробол)	T16 [52]
94	5,7,3'-Тригидрокси-4'-метоксиизофлаван (пратензеин)	T16 [15,16,42,47], T22 [30,31]
95	5,7,4'-Тригидрокси-3'-метоксиизофлаван (3'-метилоробол)	T16 [52]
96	5,7,2'-Тригидрокси-6-метоксиизофлаван (ирилин В)	T16 [52]
97	5,7-Дигидрокси-6,4'-диметоксиизофлаван (пектолинаругенин)	T16 [42]
98	5,4'-Дигидрокси-6,7-метилendioксиизофлаван (ирилон)	T16 [15,16,42,47]
99	7,2'-Дигидрокси-3',4'-метилendioксиизофлаван	T16 [51]
100	Даидзеин-7-О-β-D- <i>Glc</i> p (даидзин)	T16 [42], T17 [61],
101	Даидзеин-8-С-β-D- <i>Glc</i> p (пуерарин)	T17 [61]
102	Даидзеин-7-О-(6"- <i>OMal</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [51]
103	Даидзеин-7-О-(6"- <i>OAc</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [52]
104	Формонетин-7-О-β-D- <i>Glc</i> p (ононин)	T2 [48], T12 [22], T13 [48], T15 [23], T16 [48,64], T18 [35], T19 [48], T20 [3], T21 [24]
105	Формонетин-7-О-(6"- <i>OMal</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [30, 52,55]
106	Формонетин-7-О-(6"- <i>OAc</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [52]
107	Формонетин-7-О-β-D- <i>Gal</i> p	T16 [53]
108	Формонетин-7-О-(6"- <i>OMal</i>)-β-D- <i>Gal</i> p	T16 [54]
109	Генистеин-7-О-β-D- <i>Gal</i> p	T16 [56]
110	Генистеин-7-О-β-D- <i>Glc</i> p (генистин)	T14 [3], T16 [15,16], T17 [61], T18 [35]
111	Генистеин-7-О-(2"- <i>OCou</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T17 [27]
112	Генистеин-7-О-(6"- <i>OMal</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [52]
113	Биоханин А-7-О-β-D- <i>Glc</i> p (сиссотрин)	T2 [65], T4 [65], T6 [65], T7 [65], T8 [25], T9 [34], T13 [3,65], T16 [42, 52,65], T17 [61], T19 [65], T21 [24], T23 [65]
114	Биоханин А -7-О-(6"- <i>OAc</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [52]
115	Биоханин А -7-О-(6"- <i>OMal</i>)-β-D- <i>Glc</i> p	T16 [41,42, 38]
116	Прунетин-4'-О-β-D- <i>Glc</i> p (трифозид)	T16 [44, 37,39]
117	Прунетин-4'-О-α-D- <i>Glc</i> p	T13 [63], T16 [63]

Продолжение таблицы 3

1	2	3
118	Прунетин-4'-О-(6"-OAc)-β-D-Glcp	T16 [52]
119	Прунетин-4'-О-(6"-OMal)-β-D-Galp	T16 [38]
120	Прунетин-4'-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [38, 39]
121	Каликозин-7-О-β-D-Glcp	T16 [52]
122	Каликозин-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [38, 39]
123	Глицитеин-7-О-β-D-Glcp (глицитин)	T16 [38]
124	Тексасин-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [52]
125	Афформосин-7-О-β-D-Glcp	T16 [52]
126	Афформосин-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [52]
127	Псевдобаптигенин-7-О-D-Glcp (ротиндин)	T16 [15,16, 51]
128	Псевдобаптигенин-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [51,52]
129	Псевдобаптигенин-7-О-(6"-OAc)-β-D-Glcp	T16 [52]
130	Оробол-7-О-β-D-Glcp	T9 [34]
131	Оробол-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [52]
132	3'-Метилоробол-7-О-β-D-Glcp	T16 [52]
133	3'-Метилоробол-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [52]
134	Пратензеин-7-О-β-D-Glcp	T16 [52]
135	Пратензеин-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [51,52]
136	Пратензеин-7-О-(6"-OMal)-β-D-Galp	T16 [51]
137	Ирилин В-7-О-β-D-Glcp	T16 [52]
138	Ирилин В-7-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [52]
139	Ирилон-4'-О-β-D-Glcp	T16 [15,16, 51,52]
140	Ирилон-4'-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [51,52]
141	Ирилон-4'-О-(6"-OAc)-β-D-Glcp	T16 [52]
Изофлаваноны		
142	7,4'-Дигидроксиизофлаванон	T16 [18]
143	7-Гидрокси-4'-метоксиизофлаванон	T16 [18]
144	5,7,4'-Тригидроксиизофлаванон	T16 [18]
145	5,7-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаванон	T16 [18]
146	7,2'-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаванон	T16 [47]
147	7,2'-Дигидрокси-4',5'-метилendioксиизо- флаванон	T16 [47]
Изофлаваны		
148	7,4'-Дигидроксиизофлаван	T16 [6]
149	7-Гидрокси-4'-метоксиизофлаван	T16 [18]
150	4,7,4'-Тригидроксиизофлаван	T16 [18]
151	7,2'-Дигидрокси-4'-метоксиизофлаван (веститол)	T10 [15,16,17]
152	7,4'-Дигидрокси-2'-метоксиизофлаван (изовеститол)	T5 [17]
153	7-Гидрокси-2',4'-диметоксиизофлаван (сативан)	T5 [17], T10 [17]
154	2'-Гидрокси-7,4'-диметоксиизофлаван (изосативан)	T10 [17]
155	4'-Гидрокси-7,2'-диметоксиизофлаван (арвенсан)	T5 [17]
Изофлавонолы (изофлаванонолы)		
156	2,5,7,4'-Тетрагидроксиизофлаванон	T22 [46]
157	2,5,7-Тригидрокси-4'-метоксиизофлаванон	T22 [46]
Птерокарпаны и куместаны		
158	6aR, 11aR-3-Гидрокси-9-метоксиптерокарпан (медикарпин)	T16 [17,47], T17 [15,16,61]
159	6aR, 11aR-3-Гидрокси-8,9-метилendioксиптерокарпан (инермин)	T16 [15,16]
160	6aS, 11aS-3-Гидрокси-8,9-метилendioксиптерокарпан (мааккиаин)	T16 [17,47]
161	6aR, 11aR-3-Гидрокси-4,9-диметоксиптерокарпан	T17 [15,16]
162	6aR, 11aR-1,3-Дигидрокси-8,9-метилendioксиптерокарпан	T16 [15,16]
163	6aS, 11aS-3-Гидрокси-4-метокси-8,9-метилendioксиптерокарпан (метоксимааккиаин)	T10 [17]
164	6a-Гидрокси-3-метоксиптерокарпан	T16 [58]
165	6a, 3-Дигидрокси-9-метоксиптерокарпан	T16 [59]
166	6a, 3-Дигидрокси-8,9-метилendioксиптерокарпан	T16 [59]

1	2	3
167	6а-Гидрокси-3-метокси-8,9-метилendioксиптерокарпан (писатин)	T16 [17]
168	6а-Гидрокси-3,9-диметоксиптерокарпан (вариабиллин)	T16 [17]
169	Медикарпин-3-О-β-D-Glcp	T17 [3,4, 28], T16 [32]
170	Медикарпин-3-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [32]
171	Инермин-3-О-β-D-Glcp (трифолиризин)	T16 [15,16]
172	Инермин-3-О-β-D-Galp	T16 [53]
173	Инермин-3-О-(6"-OMal)-β-D-Glcp	T16 [32]
174	Маакианин-3-О-β-D-Galp	T16 [60]
175	Куместрол	T17 [61,62]
176	3-Гидрокси-6-оксо-8,9-метилendioксиптерокарпен	T16 [47]

Что касается птерокарпанов, их разнообразие в пределах растений обсуждаемого рода не так велико. Фактически оно ограничивается несколькими соединениями, в большом количестве выделяемыми из корней клевера – медикарпином (6aR,11aR-3-гидрокси-9-метоксиптерокарпан, **158**), инермином (6aR,11aR-3-гидрокси-8,9-метилendioксиптерокарпаном, **159**), а также их 3-О-гликозидами [15,16]. Причем медикарпин обнаруживают в клевере довольно часто: в статье Джона Ингама об изофлавоноидах и стильбенах растений рода *Trifolium* приводятся данные о химическом составе 52 видов и подвидов клевера. Медикарпин не обнаружен только в шести случаях, что, возможно, связано с вегетационным периодом [17]. Безусловно, обнаруживают и другие вещества группы птерокарпанов, однако они, как правило, видоспецифичны и синтезируются растениями в малых количествах (табл. 3).

Как уже было сказано выше, для клевера характерным является наличие веществ, относящихся к классу изофлавоноидов. Однако их разнообразие не ограничивается только лишь группами изофлавонов и птерокарпанов. Так, Хэйнонен с коллегами в статье о метаболизме изофлавоноидов клевера в организме человека приводит данные по 4 изофлаванонам и 3 изофлаванам, выделенным из красного клевера [14]. В корнях клевера гибридного (*T. hybridum*), произрастающего на территории Узбекистана, П.Д. Фрайштат обнаружила 7,2'-дигидрокси-4'-метоксиизофлаван (веститол, **151**) [15, 16].

Ванг, Гизалберти и Ридседил-Смит в 1998 году сообщили об обнаружении новой группы изофлавоноидов, которую они назвали изофлавонолы. Из западно-австралийского вида *T. subterraneum* наряду с уже известными веществами они выделили два новых соединения, которые оказались 2,5,7,4'-тетрагидроксиизофлаваном (**156**) и 2,5,7-тригидрокси-4'-метоксиизофлаваном (**157**), обладающими инсектицидным действием [46]. Это был первый случай обнаружения изофлавоноидов, гидроксильированных по второму положению.

На наш взгляд, название, данное исследователями этой новой группе природных соединений – изофлавонолы, – некорректно, так как эти вещества являются производными изофлаванонов, а не изофлавонов. Если учитывать все правила номенклатуры, их следует отнести к группе изофлаванолов.

Интересные данные по вариациям состава флавоноидов *T. subterraneum* получены Вонгом и Френсисом. Они исследовали растения этого вида клевера до и после воздействия химического мутагенного фактора. В экстракте растений, не подвергавшихся мутации, в большом количестве обнаруживались флавоны и флавоноиды, при этом вообще отсутствовали изофлавоноиды и родственные им соединения, в то время как в составе экстрактов мутантных особей доминировали соединения группы изофлавонов, изофлаванонов и птерокарпанов [20, 30, 31].

В последние годы проводятся исследования культуры тканей *T. Pretense* L. и изучается ее химический состав. Основными среди флавоноидов культуры тканей являются даидзеин (**81**), формонетин (**82**), генистеин (**83**), биоханин А (**84**) и генистин (**110**) [67–69].

При выделении и установлении химического строения и стереохимии вышеуказанных флавоноидов и изофлавоноидов в настоящее время широко используются многие виды тонкослойной и колоночной хроматографии на различных сорбентах, ВЭЖХ, а также современные физико-химические и спектроскопические методы исследования как ИК-, УФ-, ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопия, в том числе методы двумерной ЯМР, масс-спектрометрия, спектроскопия КД, которые практически вытеснили традиционные химические методы исследования (полный и частичный гидролиз, щелочное расщепление, метилирование, ацетилирование, окисление и др.) [70–77].

Биологическая активность флавоноидов и изофлавоноидов клевера

В настоящее время имеется большое количество данных по биологической активности флавоноидов и изофлавоноидов клевера.

В эксперименте сумма изофлавонов надземной части *T. pratense* задерживает развитие гиперхолестеринемии; сумма полифенолов надземной части *T. rubens* L. эффективна при нарушении липидного обмена и как желчегонное. Сумма флавоноидов *T. pratense* L. в эксперименте оказывает антиаритмическое действие и проявляет антигипертензивную активность, флавоноиды *T. trichocephalum* обладают спазмолитическими свойствами [2, 3].

Робинин из надземной части *T. ambiguum* и гиперин из надземной части *T. arvense* оказывают антиазотемическое и диуретическое действие [3].

В 60-х годах XIX века было установлено, что некоторые изофлавоноиды оказывают эстрогенное действие на млекопитающих [62]. В практике разведения рогатого скота известен факт, когда обильное поедание животными клевера приводит к их фертильности. Это обусловлено эстрогенным эффектом изофлавонов и куместрола, синтезируемых видами *Trifolium* в большом количестве [78–84]. Причина эстрогенной активности изофлавонов и куместролов в их структурном сходстве со стероидным ядром природного женского гормона [62]. Куместролы обладают более сильным эстрогенным действием, чем изофлавоноиды.

Вполне закономерно, что такие свойства соединений клевера не могли не привлечь внимание исследователей. В результате были получены интересные данные, свидетельствующие о большой перспективе использования изофлавонов в качестве эстрогенов.

С.М. Боуи с группой исследователей изучали эстрогенные свойства экстрактов различных растений, в том числе красного клевера и сои. Они показали высокую эстрогенную активность исследованных растительных экстрактов, причем обусловлена она была изофлавонами даидзеином, генистеином, а также их глюкозидами – даидзином и генистином [85].

Английские ученые – Шарлот Аткинсон с коллегами – показали высокую биологическую активность препарата, созданного на основе четырех изофлавонов: формонетина, биоханина А, генистеина и даидзеина. Они испытывали это лекарственное средство на больных раком молочной железы и обнаружили прекращение роста опухоли у женщин, принимавших препарат. Причем никаких побочных действий отмечено не было [86].

Ученые из Австралии показали высокую эффективность изофлавонов клевера при заболеваниях простаты [87]. Интересные данные имеются по антилейкемическим свойствам генистеина [88].

Группа Шарлот Аткинсон также установила протекторные свойства сумм изофлавоноидов клевера красного по отношению к сердечно-сосудистой системе [89].

Для экстрактов красного клевера была показана высокая антиоксидантная активность [90–93]. В своих исследованиях бразильские ученые использовали хемиллюминисцентный метод для установления антиоксидантных свойств экстрактов различных растений, смесей изофлавоноидов, а также чистых образцов флавоноидов, в частности – кверцетина, известного своими антиоксидантными свойствами и широко применяемого во всем мире. Они показали, что экстракт красного клевера обладает гораздо более высокой антиоксидантной активностью по сравнению со всеми остальными объектами их исследования [90].

Для птерокарпанов давно известна высокая антибактериальная и антифунгиальная активность. Есть интересные данные по применению птерокарпанов тропических растений для лечения инфекций, распространяемых москитами [94].

Как следует из приведенных данных, спектр биологических свойств изофлавоноидов клевера достаточно широк [95–97], что вместе с их очень низкой токсичностью делает эти соединения перспективными для использования в лечебных целях и создания новых эффективных лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Бобров Е.Г. Род Клевер – *Trifolium* // Флора СССР. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1945. Т. XI. С. 189–264.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae – Naloragaceae. Л., 1987. С. 187–142.
3. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. СПб.: Мир и семья-95, 1996. С. 303–304.
4. Кьюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений. М.: Эксмо, 2005. 887 с.
5. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. СПб., 2004. 728 с.
6. Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений. Лечение травами. М., 2004. Т. 1. 301 с.

7. Sabudak T., Guler N. *Trifolium* L. – a review on its phytochemical and pharmacological profile // Journal Phytotherapy Research. 2009. Vol. 23. N3. Pp. 439–446.
8. Wong E. The Isoflavonoids. In: The Flavonoids. Ed. By Harborne J.B. London, 1975. Pp.744–788.
9. Nigel C. Veitch Isoflavonoids of the Leguminosae // Natur. Prod. Rep. 2007. Vol. 24. Pp. 417–464; Natur. Prod. Rep. 2009. Vol. 26. Pp. 776–802.
10. Veitch N.C., Gray R.J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins // Natur. Prod. Rep. 2008. Vol. 25. Pp. 555–611; Natur. Prod. Rep. 2011. Vol. 28. Pp. 1626–1695.
11. Wang Sh., Ghisalberti E.L., Ridsdill-Smith J. Bioactive Isoflavonols and Other Components from *Trifolium subterraneum* // J. Nat. Prod. 1998. Vol. 61. Pp. 508–510.
12. Grayer R.J., Veitch N.C. Flavanones and Dihydroflavonols // Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application. Ed. by Andersen Q.M., Markham K.R. New-York: Taylor and Francis Group, 2006. Pp. 917–1002.
13. Vetter J. Isoflavones in Different Parts of Common *Trifolium* Species // J. Agric. Food Chem. 1995. Vol. 43. Pp. 106–108.
14. Heinonen S.-M., Wahala K., Adlercreutz H. Identification of Urinary Metabolites of The Red Clover Isoflavones Formononetin and Biochanin A In Human Subjects // J. Agric. Food Chem. 2004. Vol. 52. Pp. 6802–6809.
15. Popravko S.A., Sokolova S.A., Fraishlat P.D., Kononenko G.P. Clover secondary metabolites. III. A change in concentration of red clover roots growth inhibitors in autumn // Rus. J. Bioorg. Chem. 1979. Vol. 5. Pp. 1654–1661.
16. Fraishlat P.D., Popravko S.A., Wulfson N.S. Clover secondary metabolites, VII. Isoflavones from the roots of red clover (*Trifolium pratense*) // Rus. J. Bioorg. Chem. 1980. Vol. 6. Pp. 1722–1732.
17. Ingham J.L. Isoflavonoid and stilbene phytoalexins of the Genus *Trifolium* // Biochem. Sys. Ecol. 1978. Vol. 6. Pp. 217–223.
18. Kazakov A.L., Shinkarenko A.L., Oganeyan É.T. Luteolin and its 7-O-glucoside from the genus *Trifolium* // Chem. Natur. Compd. 1972. Vol. 8. P. 658.
19. Shalashvili K.G., Kemertelidze É.P. Flavonoids from *Trifolium trichocephalum* // Chem. Natur. Compd. 1975. Vol. 11. P. 683.
20. Wong E.C., Francis M. Flavonoids in genotypes of *Trifolium subterraneum*. The normal flavonoid pattern of the Geraldton variety // Phytochem. 1968. Vol. 7. Pp. 2123–2129.
21. Kazakov A.L., Litvinenko V.I., Ammosov A.S. Flavonoids of the genus *Trifolium* // Chem. Natur. Compd. 1973. Vol. 9. P. 406.
22. Kazakov A.L. Flavonoids of *Trifolium montanum* // Chem. Natur. Compd. 1977. Vol. 13. P. 351.
23. Luk'yanchikov M.S., Kazakov A.L. Flavonoids from *Trifolium polyphyllum* // Chem. Natur. Compd. 1982. Vol. 18. Pp. 231–232.
24. Luk'yanchikov M.S., Kazakov A.L. Flavonoids of *Trifolium strepens* // Chem. Natur. Compd. 1983. Vol. 19. P. 103.
25. Shalashvili K.G. Flavonoids of *Trifolium echinatum* and *T. diffusum* // Chem. Natur. Compd. 1993. Vol. 29. P. 407.
26. Shalashvili K.G. Flavonoids from *Trifolium hybridum* and *T. ambiguum* // Chem. Natur. Compd. 1974. Vol. 10. P. 682.
27. Saxena V.K., Jain A.K. Genistein 7-(2"-p-coumaroylglucoside) from *Trifolium repens* // Phytochem. 1986. Vol. 25. Pp. 2687–2688.
28. Power F.B., Salway A.H. The constituents of Red Clover flowers // J. Chem. Soc. Trans. 1910. Vol. 97. Pp. 231–254.
29. Rogerson H. The constituents of the flowers of *Trifolium incarnatum* // J. Chem. Soc., Trans. 1910. Vol. 97. Pp. 1004–1015.
30. Wong E.C., Francis M. Flavonoids in genotypes of *Trifolium subterraneum* II: Mutants of the Geraldton variety // Phytochem. 1968. Vol. 7. Pp. 2131–2137.
31. Wong E.C., Francis M. Flavonoids in genotypes of *Trifolium subterraneum* III: Varietal differences // Phytochem. 1968. Vol. 7. Pp. 2139–2142.
32. Lin L.-Z., He X.-G., Lindenmaier M., Yang J., Cleary M., Qiu S.-X., Cordell G. A. LC-ESI-MS Study of the Flavonoid Glycoside Malonates of Red Clover (*Trifolium pratense*) // J. Agric. Food Chem. 2000. Vol. 48. Pp. 354–365.
33. Ponce M.A., Scervino J.M., Erra-Balsells R., Ocampo J.A., Godeas A.M. Flavonoids from shoots and roots of *Trifolium repens* (white clover) grown in presence or absence of the arbuscular mycorrhizal fungus *Glomus intraradices* // Phytochem. 2004. Vol. 65. Pp. 1925–1930.
34. Sabudak T., Demirkiran O., Oztruk M., Topcu G. Phenolic compounds from *Trifolium echinatum* Bieb. and investigation of their tyrosinase inhibitory and antioxidant activities // Phytochem. 2013. Vol. 96. Pp. 305–311.
35. Isik E., Sabudak T., Osuz S. Flavonoids from *Trifolium resupinatum* var. *microcephalum* // Chem. Natur. Compd. 2007. Vol. 43. Pp. 614–615.
36. Harborne J.B., Williams C.A. Anthocyanins and other flavonoids // Nat. Prod. Rep. 1998. Vol. 15. Pp. 631–652.
37. Mohamed K.M., Hassanean H.A., Ohtani K., Kasei R., Yamasaki K. Chalcone glucosides from seeds of *Trifolium alexandrinum* // Phytochem. 2000. Vol. 53. Pp. 401–404.
38. Schultz G., Böhrer I. Flavones of *Trifolium pannonicum* // Phytochem. 1971. Vol. 10. P. 3315.
39. Foo L.Y., Lu Y., Molan A.L., Woodfield D.R., McNabb W.C. The phenols and prodelphinidins of white clover flowers // Phytochem. 2000. Vol. 54. Pp. 539–548.
40. Kicel A., Wolbis M. Study on the phenolic constituents of the flowers and leaves of *Trifolium repens* L. // Nat. Prod. Res. 2012. Vol. 26. Pp. 2050–2054.
41. Hofmann R.W., Swinny E.E., Bloor S.J., Markham K.R., Ryan K.G., Campbell B.D., Jordan B.R., Fountain B.W. Responses of Nine *Trifolium repens* L. Populations to Ultraviolet-B Radiation: Differential Flavonol Glycoside Accumulation and Biomass Production // Annals Botany. 2000. Vol. 86. Pp. 527–537.

42. He X., Lin L., Lian L. Analysis of isoflavonoids from red clover by liquid chromatography – electro-spray mass spectrometry // *J. Chromatogr. A*. 1996. Vol. 755. Pp. 127–132.
43. Carlsen S.C.K., Mortensen A.G., Oleszek W., Piacente S., Stochmal A., Fomsgaard I.S. Variation in flavonoids in leaves, stems and flowers of White clover cultivars // *Nat. Prod. Comm.* 2008. Vol. 3. Pp. 1299–1306.
44. Maatooq G.T. Trifolexin: a new flavanonol derivative from *Trifolium alexandrium* seeds // *Mansoura J. Pharm.Sci.* 1997. Vol. 13. Pp.70–78.
45. Sullivan S.L., Baetcke K.P., Knight W.E. Anthocyanins of color mutants of *Trifolium incarnatum* // *Phytochem.* 1972. Vol. 11. Pp. 2525–2526.
46. Wang Sh., Ghisalberti E.L., Ridsdill-Smith J. Bioactive Isoflavonols and Other Components from *Trifolium subterraneum* // *J. Nat. Prod.* 1998. Vol. 61. Pp. 508–510.
47. Biggs D.R., Lane G.A. Identification of isoflavones Calycosin and Pseudobaptigenin in *Trifolium pratense* // *Phytochem.* 1978. Vol. 17. Pp. 1683–1684.
48. Kazakov A.L., Shinkarenko A.L., Oganeyan É. T. Ononin and formononetin from representatives of the genus *Trifolium* // *Chem. Natur. Compd.* 1972. Vol. 8. P. 789.
49. Bradbury R.B., White D.E. The Chemistry of Subterranean Clover. Part I. Isolation of Formononetin and Genistein // *J. Chem. Soc.* 1951. Pp. 3447–3449.
50. Дренин А.А., Ботиров Э.Х., Туров Ю.П. Новый гликозид изофлавоноидов из *Trifolium pratense* L. // *Химия растительного сырья*. 2010. №2. С. 53–56.
51. Wu Q., Wang M., Simon J.E. Determination of isoflavones in red clover and related species by high-performance liquid chromatography combined with ultraviolet and mass spectrometric detection // *J. Chromatogr. A*. 2003. Vol. 1016. Pp. 195–209.
52. Klejdus B., Vitamvasova-Sterbova D., Kuban V. Identification of isoflavone conjugates in red clover (*Trifolium pratense*) by liquid chromatography-mass spectrometry after two-dimensional solid-phase extraction // *Analytica Chimica Acta*. 2001. Vol. 450. Pp. 81–97.
53. Дренин А.А., Ботиров Э.Х., Петруляк Е.В. Два новых моногалактозида изофлавоноидов из корней *Trifolium pratense* // *Химия природных соединений*. 2008. Т. 44. №1. С. 21–23.
54. Rijke E., Aardenburg L., Dijk J.V., Ariese F., Ernst W.H.O., Gooijer C., Brinkman U.A.Th. Changed isoflavone levels in red clover (*Trifolium pratense* L.) leaves with distributed root nodulation in response to waterlogging // *J. Chem. Ecol.* 2005. Vol. 31. Pp. 1285–1298.
55. Rijke E., Zafra-Gomez A., Ariese F., Brinkman U.A.Th., Gooijer C. Determination of isoflavone glucoside malonates in *Trifolium pratense* L. (red clover) extracts: quantification and stability studies // *J. Chromatogr. A*. 2001. Vol. 932. Pp. 55–64.
56. Дренин А.А., Ботиров Э.Х., Петруляк Е.В. Новый моногалактозид генистеина из надземной части *Trifolium pratense* L. // *Химия природных соединений*. 2008. Т. 44. №2. С. 141–143.
57. Kattaev N.Sh., Kharlamov I.A., Akhmedkhodzhaeva N.M., Nikonov G.K., Khalmatov Kh.Kh. Trifoside – An isoflavone from *Trifolium pratense* // *Chem. Natur. Compd.* 1972. Vol. 8. Pp. 792–793.
58. Delsere L.M., Matthews D.E., VanEtten H.D. Differential toxicity of enantiomers of maackiain and pisatin to phytopathogenic fungi // *Phytochem.* 1992. Vol. 31. Pp. 3813–3819.
59. Bilton J.N., Debnam J.R., Smith I.M. 6a-hydroxypterocarpan from red clover // *Phytochem.* 1976. Vol. 15. Pp. 1411–1412.
60. Jain A.K. A new pterocarpan glycoside from *Trifolium pratense* // *J. Indian Chem. Soc.* 1988. Vol. 65. P. 69.
61. Sandra C.K. Carlsen, Hans A. Pedersen, Niels H. Spliid, Inge S. Fomsgaard Fate in Soil of Flavonoids Released from White Clover (*Trifolium repens* L.) // *Applied and Environmental Soil Science*. 2012. Article ID 743413. 10 p. DOI:10.1155/2012/743413
62. Харборн Дж. Введение в экологическую биохимию. М., 1985. С. 121–127.
63. Kazakov A.L. Prunitrin from *Trifolium medium* and *T. pratense* // *Chem. Natur. Compd.* 1976. Vol. 12. P. 479.
64. Bandyukova V.A., Kazakov A.L. Advances in the chemistry of natural isoflavonoids // *Chem. Natur. Compd.* 1978. Vol. 14. Pp. 569–586.
65. Kazakov A.L. Biochanin a and its glucoside in some species of clover // *Chem. Natur. Compd.* 1973. Vol. 9. P. 264.
66. Sivakumaran S., Meagher L.P., Foo L.Y., Lane G.A., Fraser K., Rumball W. Floral Procyanidins of the Forage Legume Red Clover (*Trifolium pratense* L.) // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. Pp. 1581–1585.
67. Kašparová M., Siatka T., Klimešová V., Dušek J. New Synthetic Pyridine Derivate as Potential Elicitor in Production of Isoflavonoids and Flavonoids in *Trifolium pratense* L. Suspension Culture // *The Scientific World Journal*. 2012. Article ID 746412. 5 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1100/2012/746412>
68. Çolgecen H., Çaliskan U.K., Kartal M., Buyukkartal H.N. Comprehensive evaluation of phytoestrogen accumulation in plants and in vitro cultures of *Medicago sativa* L. ‘Elçi’ and natural tetraploid *Trifolium pratense* L. // *Turk. J. Biol.* 2014. Vol. 38. Pp. 619–627.
69. Kašparová M., Siatka T., Dušek J. Production of isoflavonoids in the *Trifolium pratense* L. suspension culture // *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2009. Vol. 58. N2. Pp. 67–70.
70. Markham K.R. Techniques of flavonoid identification. London: Academic Press, 1982. 113 p.
71. Fossen T., Andersen Q.M. Spectroscopic Techniques Applied of Flavonoids // *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application*. Ed. by Andersen Q.M., Markham K.R. New-York: Taylor and Francis Group, 2006. Pp. 37–142.

72. Stobiecki M., Kachlicki P. Isolation and Identification of Flavonoids // The Science of Flavonoids. Ed. by Grotewold E. New-York: Springer Science, 2006. Pp. 47–70.
73. Mabry T.T., Markham K.R., Thomas M.B. The systematic identification of flavonoids. New York-Heidelberg-Berlin, 1970. 354 p.
74. Cuyckens F., Claeys M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids // J. Mass Spectrom. 2004. Vol. 39. N1. Pp.1–15.
75. Lamyaa F. Ibrahim, Waled M. El-Senousy, Usama W. Hawas. NMR spectral analysis of flavonoids from *Chrysanthemum coronarium* // Chem. Natur. Compd. 2007. Vol. 43. Pp. 659–662.
76. Новиков О.О., Писарев Д.И., Сорокопудов В.Н., Журавель М.А., Нетребенко Н.Н., Автина Н.В. Изучение флавоноидного состава цветков клевера лугового // Научные ведомости БелГУ. Серия Естественные науки. 2010. №21 (92). Вып. 13. С. 113–117.
77. Новиков О.О., Писарев Д.И., Журавель М.А. Изучение флавоноидов клевера лугового с использованием матрично-активированной лазерной десорбционной ионизации // Современные проблемы науки и образования. 2012. №4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6653>
78. Dixon R.A. Phytoestrogens // Annu. Rev. Plant Biol. 2004. Vol. 55. Pp. 225–261.
79. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013. 310 с.
80. Wiseman H. Isoflavonoids and Human Health // Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application. Ed. by Andersen Q.M., Markham K.R. New-York: Taylor and Francis Group, 2006. Pp. 371–396.
81. Middleton E., Kandaswami C., Theoharis C.T. The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer // Pharmacol. Rev. 2000. Vol. 52. Pp. 673–751.
82. Cornwell T., Cohick W., Raskin I. Dietary phytoestrogens and health // Phytochem. 2004. Vol. 65. Pp. 995–1016.
83. Flavonoids in Health and Disease. Ed. by Catherine A. Rice-Evans, Lester Packer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2003. 458 p.
84. Lin J-K., Weng M-S. Flavonoids as Nutraceuticals // The Science of Flavonoids. Ed. by Grotewold E. New-York: Springer Science, 2006. Pp. 213–238.
85. Bouea S.M., Wiese Th.E., Nehls S., Burow M.E., Elliott S., Carter-Wientjes C.H., Shih B.Y., Mclachlan Jh.A., Cleveland Th.E. Evaluation of the Estrogenic Effects of Legume Extracts Containing Phytoestrogens // J. Agric. Food Chem. 2003. Vol. 51. Pp. 2193–2199.
86. Atkinson Ch., Warren R.M.L, Sala E., Dowsett M., Dunning A.M, Healey C.S, Runswick Sh., Day N.E, Bingham Sh.A. Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Breast Cancer Res. 2004. Vol. 6. N3. Pp. R170–R179.
87. Jarred R.A., Keikha M., Dowling C., McPherson S.J., Clare A.M., Husband A.J., Pedersen J.S., Frydenberg M., Risbridger G.P. Induction of Apoptosis in Low to Moderate-Grade Human Prostate Carcinoma by Red Clover-derived Dietary Isoflavones // Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2002. N11. Pp. 1689–1696.
88. Raynal N.J.-M, Momparler L., Charbonneau M., Momparler R.L. Antileukemic Activity of Genistein, a Major Isoflavone Present in Soy Products // J. Nat. Prod. 2008. Vol. 71. Pp. 3–7.
89. Atkinson Ch., Oosthuizen W., Scollen S., Loktionov A., Day N.E, Bingham Sh.A. Modest Protective Effects of Isoflavones from a Red Clover-Derived Dietary Supplement on Cardiovascular Disease Risk Factors in Perimenopausal Women, and Evidence of an Interaction with ApoE Genotype in 49–65 Year-Old Women // Human Nutrition and Metabolism. 2004. Vol. 134. Pp. 1759–1764.
90. Georgetti S.R., Casagrande R., Di Mambro V.M., Azzolini Ana E.C.S., Fonseca Maria J.V. Evaluation of the Antioxidant Activity of Different Flavonoids by the Chemiluminescence Method // AAPS Pharm. Sci. 2003. Vol. 5. N2. Pp. 111–115.
91. Kaurinovic B., Popovic M., Vlaisavljevic S., Schwartzova H., Vojinovic-Miloradov M. Antioxidant Profile of *Trifolium pratense* L. // Molecules. 2012. Vol. 17. Pp. 11156–11172.
92. Esmaeili A.Kh., Taha R.M., Mohajer S., Banisalam B. Antioxidant Activity and Total Phenolic and Flavonoid Content of Various Solvent Extracts from In Vivo and In Vitro Grown *Trifolium pratense* L. (Red Clover) // BioMed Research International. 2015. Vol. 2015. Article ID 643285. 11 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/643285>
93. Liu S., Li S., Sun Z., Tian J. Evaluation of a *Trifolium repens* L. extract as a Potential Source of Antioxidants // Austin J. Pharmacol. Ther. 2014. Vol. 2. N10. Pp. 1–5.
94. Jimenez-Gonzalez L., Alvarez-Corral M., Munoz-Dorado M., Rodriguez-Garcia I. Pterocarpan: interesting natural products with antifungal activity and other biological properties // Phytochem. Rev. 2008. Vol. 7. Pp. 125–154.
95. Kolodziejczyk-Czepas J. Trifolium species-derived substances and extracts-Biological activity and prospects for medicinal applications // J. Ethnopharmacol. 2012. Vol. 143. Pp. 14–23.
96. Sabudak T., Dokmeci D., Ozyigit F., Isik E., Aydogdu N. Antiinflammatory and antioxidant activities of *Trifolium resupinatum* var. *microcephalum* extracts in arthritic rats // Asian J. Chem. 2008. Vol. 20. Pp. 1491–1496.
97. Kamel E.M., Mahmoud A.M., Ahmed S.A., Lamsabhi A.M. Phytochemical and computational study on flavonoids isolated from *Trifolium resupinatum*. and their novel hepatoprotective activity // Food Funct. 2016. Vol. 7. Pp. 2094–2106.

Поступило в редакцию 10 декабря 2016 г.

После переработки 12 февраля 2017 г.

Drenin A.A., Botirov E.Kh. * FLAVONOIDS AND ISOFLAVONES OF PLANTS OF THE GENUS *TRIFOLIUM* L. STRUCTURAL DIVERSITY AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Surgut State University, ul. Lenina, 1, Surgut, 628412 (Russia), e-mail: botirov-nepi@mail.ru

The review presents data on the use in traditional medicine, the chemical composition, degree of knowledge, structural diversity and biological activity of flavonoids and isoflavones of the genus *Trifolium* L. world flora. Many species of clover are widely used in folk medicine for asthma, shortness of breath, cough, dysentery, pulmonary tuberculosis, metabolic diseases and kidney stones, kidney disease. On the basis of clover extracts meadow (*T. pratense* L.), a number of dietary supplements with a wide range of pharmacological effects. The information on the composition of flavonoids and isoflavones species of *Trifolium*, the distribution in plants, structure and sources produce 176 compounds. Flavonoids and isoflavones genus *Trifolium* possess cholesterol-lowering, choleric, antizotemition, diuretic, estrogenic and antioxidant properties. Species *Trifolium* are promising for further phytochemical study and development of new effective drugs. Cited in the survey data can be used to address issues chemosystematics plants of the genus *Trifolium* L.

Keywords: *Trifolium* L., Fabaceae, flavonoids, isoflavones, structural diversity and biological activity.

References

1. Bobrov E.G. *Flora SSSR*. [Flora of the USSR]. Moscow-Leningrad, 1945, vol. XI, pp. 189–264. (in Russ.).
2. *Rastitel'nye resursy SSSR: Tsvetkovye rasteniia, ikh khimicheskii sostav, ispol'zovanie. Semeistva Hydrangeaceae – Haloragaceae*. [Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use. Families of Hydrangeaceae – Haloragaceae]. Leningrad, 1987, pp. 187–142. (in Russ.).
3. *Rastitel'nye resursy Rossii i sopredel'nykh gosudarstv*. [Plant resources of Russia and neighboring countries]. St. Petersburg, 1996, pp. 303–304. (in Russ.).
4. K'osev P.A. *Polnyi spravochnik lekarstvennykh rastenii*. [Full reference book of herbs]. Moscow, 2005, 887 p. (in Russ.).
5. *Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e. Farmakognoziiia* [Medicinal plant raw materials. Pharmacognosy], ed. G.P. Iakovlev, K.F. Blinova. St. Petersburg, 2004, 728 p. (in Russ.).
6. Goncharova T.A. *Entsiklopediia lekarstvennykh rastenii. Lechenie travami*. [Encyclopedia of medicinal plants. Herbal Treatment]. Moscow, 2004, vol. 1, 301 p. (in Russ.).
7. Sabudak T., Guler N. *Journal Phytotherapy Research*, 2009, vol. 23, no. 3, pp. 439–446.
8. Wong E. *The Isoflavonoids*. In: *The Flavonoids*, ed. J.B. Harborne, London, 1975, pp. 744–788.
9. Nigel C. Veitch Isoflavonoids of the Leguminosae // *Natur. Prod. Rep.* 2007. Vol. 24. Pp. 417–464; // *Natur. Prod. Rep.* 2009. Vol. 26. Pp. 776–802.
10. Veitch N.C., Grayr R.J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins // *Natur. Prod. Rep.* 2008. Vol. 25. Pp. 555–611; *Natur. Prod. Rep.* 2011. Vol. 28. Pp. 1626–1695.
11. Wang Sh., Ghisalberti E.L., Ridsdill-Smith J. *J. Nat. Prod.*, 1998, vol. 61, pp. 508–510.
12. Grayer R.J., Veitch N.C. *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application*, ed. Q.M. Andersen, K.R. Markham, New-York: Taylor and Francis Group, 2006, pp. 917–1002.
13. Vetter J. *J. Agric. Food Chem.*, 1995, vol. 43, pp. 106–108.
14. Heinonen S.-M., Wahala K., Adlercreutz H. *J. Agric. Food Chem.*, 2004, vol. 52, pp. 6802–6809.
15. Popravko S.A., Sokolova S.A., Fraishlat P.D., Kononenko G.P. *Rus. J. Bioorg. Chem.*, 1979, vol. 5, pp. 1654–1661.
16. Fraishlat P.D., Popravko S.A., Wulfson N.S. *Rus. J. Bioorg. Chem.*, 1980, vol. 6, pp. 1722–1732.
17. Ingham J.L. *Biochem. Sys. Ecol.*, 1978, vol. 6, pp. 217–223.
18. Kazakov A.L., Shinkarenko A.L., Oganessian E.T. *Chem. Natur. Compd.*, 1972, vol. 8, p. 658.
19. Shalashvili K.G., Kemertelidze E.P. *Chem. Natur. Compd.*, 1975, vol. 11, p. 683.
20. Wong E.C., Francis M. *Phytochem.*, 1968, vol. 7, pp. 2123–2129.
21. Kazakov A.L., Litvinenko V.I., Ammosov A.S. *Chem. Natur. Compd.*, 1973, vol. 9, p. 406.
22. Kazakov A.L. *Chem. Natur. Compd.*, 1977, vol. 13, p. 351.
23. Luk'yanchikov M.S., Kazakov A.L. *Chem. Natur. Compd.*, 1982, vol. 18, pp. 231–232.
24. Luk'yanchikov M.S., Kazakov A.L. *Chem. Natur. Compd.*, 1983, vol. 19, p. 103.
25. Shalashvili K.G. *Chem. Natur. Compd.*, 1993, vol. 29, p. 407.
26. Shalashvili K.G. *Chem. Natur. Compd.*, 1974, vol. 10, p. 682.
27. Saxena V.K., Jain A.K. *Phytochem.*, 1986, vol. 25, pp. 2687–2688.
28. Power F.B., Salway A.H. *J. Chem. Soc. Trans.*, 1910, vol. 97, pp. 231–254.
29. Rogerson H. *J. Chem. Soc., Trans.*, 1910, vol. 97, pp. 1004–1015.
30. Wong E.C., Francis M. *Phytochem.*, 1968, vol. 7, pp. 2131–2137.
31. Wong E.C., Francis M. *Phytochem.*, 1968, vol. 7, pp. 2139–2142.
32. Lin L.-Z., He X.-G., Lindenmaier M., Yang J., Cleary M., Qiu S.-X., Cordell G.A. *J. Agric. Food Chem.*, 2000, vol. 48, pp. 354–365.
33. Ponce M.A., Scervino J.M., Erra-Balsells R., Ocampo J.A., Godeas A.M. *Phytochem.*, 2004, vol. 65, pp. 1925–1930.
34. Sabudak T., Demirkiran O., Oztruk M., Topcu G. *Phytochem.*, 2013, vol. 96, pp. 305–311.
35. Isik E., Sabudak T., Osuz S. *Chem. Natur. Compd.*, 2007, vol. 43, pp. 614–615.
36. Harborne J.B., Williams C.A. *Nat. Prod. Rep.*, 1998, vol. 15, pp. 631–652.

* Corresponding author.

37. Mohamed K.M., Hassanean H.A., Ohtani K., Kasei R., Yamasaki K. *Phytochem.*, 2000, vol. 53, pp. 401–404.
38. Schultz G., Böhrer I. *Phytochem.*, 1971, vol. 10, p. 3315.
39. Foo L.Y., Lu Y., Molan A.L., Woodfield D.R., McNabb W.C. *Phytochem.*, 2000, vol. 54, pp. 539–548.
40. Kicel A., Wolbis M. *Nat. Prod. Res.*, 2012, vol. 26, pp. 2050–2054.
41. Hofmann R.W., Swinny E.E., Bloor S.J., Markham K.R., Ryan K.G., Campbell B.D., Jordan B.R., Fountain B.W. *Annals Botany.*, 2000, vol. 86, pp. 527–537.
42. He X., Lin L., Lian L. *J. Chromatogr. A.*, 1996, vol. 755, pp. 127–132.
43. Carlsen S.C.K., Mortensen A.G., Oleszek W., Piacente S., Stochmal A., Fomsgaard I.S. *Nat. Prod. Comm.*, 2008, vol. 3, pp. 1299–1306.
44. Maatooq G.T. *Mansoura J. Pharm.Sci.*, 1997, vol. 13, pp.70–78.
45. Sullivan S.L., Baetcke K.P., Knight W.E. *Phytochem.*, 1972, vol. 11, pp. 2525–2526.
46. Wang Sh., Ghisalberti E.L., Ridsdill-Smith J. *J. Nat. Prod.*, 1998, vol. 61, pp. 508–510.
47. Biggs D.R., Lane G.A. *Phytochem.*, 1978, vol. 17, pp. 1683–1684.
48. Kazakov A.L., Shinkarenko A.L., Oganesyan É.T. *Chem. Natur. Compd.*, 1972, vol. 8, p. 789.
49. Bradbury R.B., White D.E. *J. Chem. Soc.*, 1951, pp. 3447–3449.
50. Drenin A.A., Botirov E.Kh., Turov Iu.P. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2010, no. 2, pp. 53–56. (in Russ.).
51. Wu Q., Wang M., Simon J.E. *J. Chromatogr. A.*, 2003, vol. 1016, pp. 195–209.
52. Klejduš B., Vitamvasova-Sterbova D., Kuban V. *Analytica Chimica Acta*, 2001, vol. 450, pp. 81–97.
53. Drenin A.A., Botirov E.Kh., Petrušaliak E.V. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 2008, vol. 44, no. 1, pp. 21–23. (in Russ.).
54. Rijke E., Aardenburg L., Dijk J.V., Ariese F., Ernst W.H.O., Gooijer C., Brinkman U.A.Th. *J. Chem. Ecol.*, 2005, vol. 31, pp. 1285–1298.
55. Rijke E., Zafrá-Gomez A., Ariese F., Brinkman U.A.Th., Gooijer C. *J. Chromatogr. A.*, 2001, vol. 932, pp. 55–64.
56. Drenin A.A., Botirov E.Kh., Petrušaliak E.V. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 2008, vol. 44, no. 2, pp. 141–143. (in Russ.).
57. Kattaev N.Sh., Kharlamov I.A., Akhmedkhodzhaeva N.M., Nikonov G.K., Khalmatov Kh.Kh. *Chem. Natur. Compd.*, 1972, vol. 8, pp. 792–793.
58. Delsere L.M., Matthews D.E., VanEtten H.D. *Phytochem.*, 1992, vol. 31, pp. 3813–3819.
59. Bilton J.N., Debnam J.R., Smith I.M. *Phytochem.*, 1976, vol. 15, pp. 1411–1412.
60. Jain A.K. *J. Indian Chem. Soc.*, 1988, vol. 65, p. 69.
61. Sandra C.K. Carlsen, Hans A. Pedersen, Niels H. Spliid, Inge S. *Applied and Environmental Soil Science*, 2012, Article ID 743413, 10 p. doi:10.1155/2012/743413
62. Kharborn Dzh. *Vvedenie v ekologicheskuiu biokhimiю*. [Introduction to environmental biochemistry]. Moscow, 1985, pp. 121–127. (in Russ.).
63. Kazakov A.L. *Chem. Natur. Compd.*, 1976, vol. 12, p. 479.
64. Bandyukova V.A., Kazakov A.L. *Chem. Natur. Compd.*, 1978, vol. 14, pp. 569–586.
65. Kazakov A.L. *Chem. Natur. Compd.*, 1973, vol. 9, p. 264.
66. Sivakumaran S., Meagher L.P., Foo L.Y., Lane G.A., Fraser K., Rumball W. *J. Agric. Food Chem.*, 2004, vol. 52, pp. 1581–1585.
67. Kašparová M., Siatka T., Klimešová V., Dušek J. *The Scientific World Journal*, 2012, Article ID 746412, 5 p. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/746412>
68. Çolgecen H., Çaliskan U.K., Kartal M., Buyukkartal H.N. *Turk. J. Biol.*, 2014, vol. 38, pp. 619–627.
69. Kašparová M., Siatka T., Dušek J. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 2009, vol. 58, no. 2, pp. 67–70.
70. Markham K.R. *Techniques of flavonoid identification*. London: Academic Press, 1982, 113 p.
71. Fossen T., Andersen Q.M. *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application*, ed. Q.M. Andersen, K.R. Markham, New-York: Taylor and Francis Group, 2006, pp. 37–142.
72. Stobiecki M., Kachlicki P. *The Science of Flavonoids*, ed. E. Grotewold, New-York: Springer Science, 2006, pp. 47–70.
73. Mabry T.T., Markham K.R., Thomas M.B. *The systematic identification of flavonoids*, New York-Heidelberg-Berlin, 1970, 354 p.
74. Cuyckens F., Claeys M. *J. Mass Spectrom.*, 2004, vol. 39, no. 1, pp. 1–15.
75. Lamyaa F. Ibrahim, Waled M. El-Senousy, Usama W. Hawas. *Chem. Natur. Compd.*, 2007, vol. 43, pp. 659–662.
76. Novikov O.O., Pisarev D.I., Sorokopudov V.N., Zhuravel' M.A., Netebenko N.N., Avtina N.V. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Estestvennye nauki*, 2010, no. 21 (92), iss. 13, pp. 113–117. (in Russ.).
77. Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhuravel' M.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 2012, no. 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6653> (in Russ.).
78. Dixon R.A. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 2004, vol. 55, pp. 225–261.
79. Tarakhovskii Iu.S., Kim Iu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoidy: biokhimiia, biofizika, meditsina*. [Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine]. Pushchino, 2013, 310 p. (in Russ.).
80. Wiseman H. *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application*, ed. Q.M. Andersen, K.R. Markham, New-York: Taylor and Francis Group, 2006, pp. 371–396.
81. Middleton E., Kandaswami C., Theoharis C.T. *Pharmacol. Rev.*, 2000, vol. 52, pp. 673–751.
82. Cornwell T., Cohick W., Raskin I. *Phytochem.*, 2004, vol. 65, pp. 995–1016.
83. *Flavonoids in Health and Disease*, ed. A. Catherine, Rice-Evans, Lester Packer. New York: Marcel Dekker, Inc., 2003, 458 p.

84. Lin J-K., Weng M-S. *The Science of Flavonoids*, ed. E. Grotewold, New-York: Springer Science, 2006, pp. 213–238.
85. Bouea S.M., Wiese Th.E., Nehls S., Burrow M.E., Elliott S., Carter-Wientjes C.H., Shih B.Y., Mclachlan Jh.A., Cleveland Th.E. *J. Agric. Food Chem.*, 2003, vol. 51, pp. 2193–2199.
86. Atkinson Ch., Warren R.M.L, Sala E., Dowsett M., Dunning A.M, Healey C.S, Runswick Sh., Day N.E, Bingham Sh.A. *Brest Cancer Res.*, 2004, vol. 6, no. 3, pp. R170–R179.
87. Jarred R.A., Keikha M., Dowling C., McPherson S.J., Clare A.M., Husband A.J., Pedersen J.S., Frydenberg M., Risbridger G.P. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2002, no. 11, pp. 1689–1696.
88. Raynal N.J., Momparler L., Charbonneau M., Momparler R.L. *J. Nat. Prod.*, 2008, vol. 71, pp. 3–7.
89. Atkinson Ch., Oosthuizen W., Scollen S., Loktionov A., Day N.E, Bingham Sh.A. *Human Nutrition and Metabolism*, 2004, vol. 134, pp. 1759–1764.
90. Georgetti S.R., Casagrande R., Di Mambro V.M., Azzolini Ana E.C.S., Fonseca Maria J.V. *AAPS Pharm. Sci.*, 2003, vol. 5, no. 2, pp. 111–115.
91. Kaurinovic B., Popovic M., Vlajsavljevic S., Schwartzova H., Vojinovic-Miloradov M. *Molecules*, 2012, vol. 17, pp. 11156–11172.
92. Esmaili A.Kh., Taha R.M., Mohajer S., Banisalam B. *BioMed Research International*, 2015, vol. 2015, Article ID 643285, 11 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/643285>
93. Liu S., Li S., Sun Z., Tian J. *Austin J. Pharmacol. Ther.*, 2014, vol. 2, no. 10, pp. 1–5.
94. Jimenez-Gonzalez L., Alvarez-Corral M., Munoz-Dorado M., Rodriguez-Garcia I. *Phytochem. Rev.*, 2008, vol. 7, pp. 125–154.
95. Kolodziejczyk-Czepas J. *J. Ethnopharmacol.*, 2012, vol. 143, pp. 14–23.
96. Sabudak T., Dokmeci D., Ozyigit F., Isik E., Aydogdu N. *Asian J. Chem.*, 2008, vol. 20, pp. 1491–1496.
97. Kamel E.M., Mahmoud A.M., Ahmed S.A., Lamsabhi A.M. *Food Funct.*, 2016, vol. 7, pp. 2094–2106.

Received December 10, 2016

Revised February 12, 2017

