

## Pharmacognosie

# Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique

K. Ghedira

Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, rue Avicenne, 5000 Monastir, Tunisie

Correspondance : e-mail : kamel.ghedira@laposte.net

**Résumé :** Les flavonoïdes sont des produits largement distribués dans le règne végétal et sont couramment consommés quotidiennement sous forme de fruits, légumes et boissons telles que le vin et le thé. Ils sont capables de moduler l'activité de certaines enzymes et de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques, notamment des propriétés antioxydantes, vasculoprotectrices, anti-hépatotoxiques, antiallergiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses et même antitumorales significatives.

**Mots clés :** Flavonoïdes – Structure – Antioxydant – Anti-hépatotoxique – Antiallergique – Anti-inflammatoire – Rôle prophylactique

### Flavonoids: structure, biological activities, prophylactic function and therapeutic uses

**Abstract:** Flavonoids are widespread in the plant kingdom and are commonly consumed in the form of fruit, vegetables and drinks such as wine and tea. Flavonoids are able to modulate the activity of some enzymes and to modify the behaviour of many cell systems suggesting that they could exert a multitude of biological activities, particularly significant antioxidant, vasculoprotector, antihepatotoxic, anti-allergic, anti-inflammatory, antiulcerogenic and even anti-tumoral activities.

**Keywords:** Flavonoids – Structure – Antioxydant – Anti-hépatotoxique – Anti-allergique – Anti-inflammatoire – Prophylactic function

### Introduction

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6 000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires [24]. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux [36]. Les flavonoïdes sont rencontrés

dans les fruits (notamment du genre *Citrus* où ils représentent jusqu'à 1 % des fruits frais) et les légumes. Des boissons telles que le vin rouge, le thé, le café et la bière en contiennent également des quantités importantes. Les flavonoïdes sont retrouvés également dans plusieurs plantes médicinales. Des remèdes à base de plantes renfermant des flavonoïdes ont été (et sont) utilisés en médecine traditionnelle de par le monde [20].

Les travaux relatifs aux flavonoïdes se sont multipliés depuis la découverte du « French paradox », correspondant à un bas taux de mortalité cardiovasculaire observé chez des populations méditerranéennes associant une consommation de vin rouge à une prise importante de graisses saturées [59].

### Structure

Tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- $\gamma$ -pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation du squelette benzo- $\gamma$ -pyrone [20].

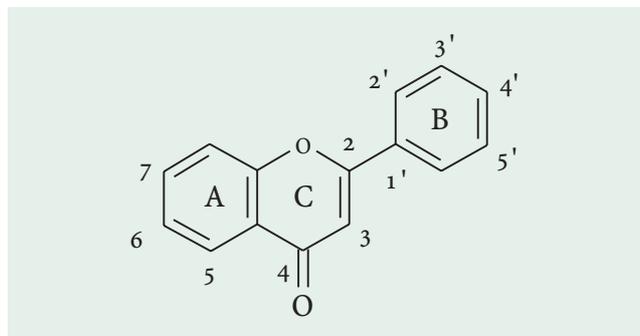
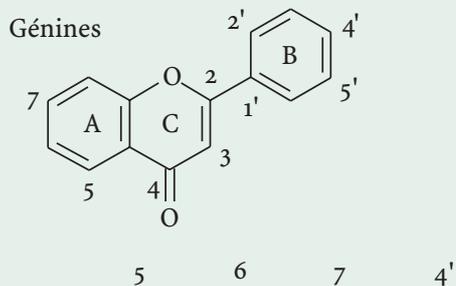


Fig. 1. Structures de l'enchaînement benzo- $\gamma$ -pyrone [20]

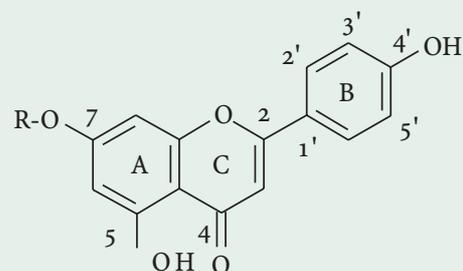
Les flavonoïdes au sens strict sont des composés dont la substitution par un noyau benzénique se fait en position 2. Les composés présentant une substitution en position 3 sont

### Flavones



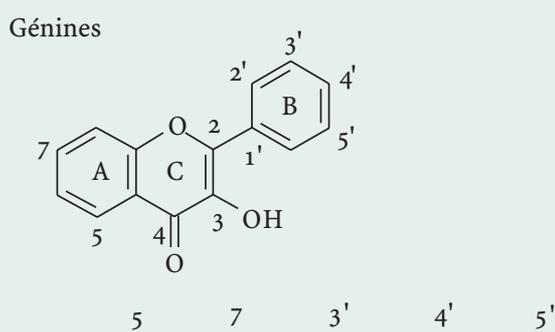
Apigénine	OH	-	OH	OH
Lutéoline	OH	-	OH	-

### Hétérosides



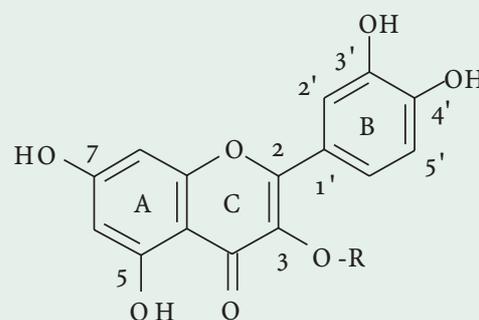
R = néohespéridoside (Glc-Rha) :  
Apigénine-7-néohespéridoside

### Flavonols



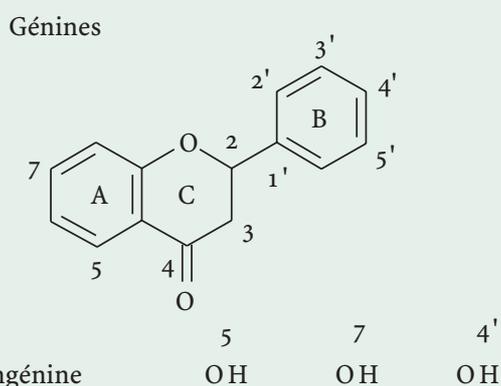
Quercétine	OH	OH	OH	OH	-
Kaempférol	OH	OH	-	OH	-
Myricétine	OH	OH	OH	OH	OH

### Hétérosides



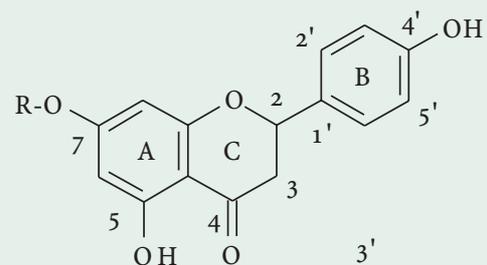
R = rhamnose : Quercitroside

### Flavanones



Naringénine	OH	OH	OH
-------------	----	----	----

### Hétérosides



R = néohespéridoside : Naringine

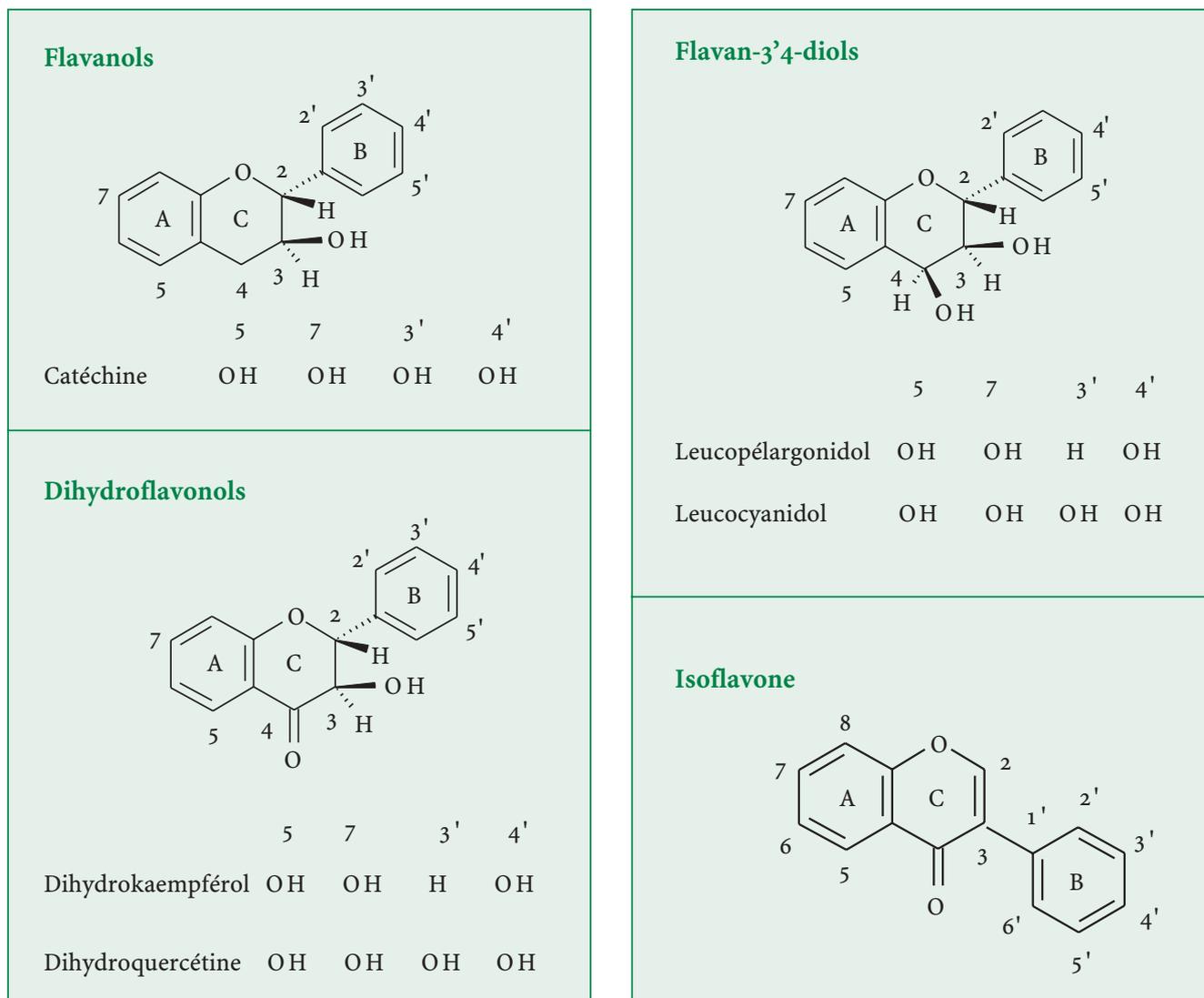


Fig. 2. Différents types structuraux de flavonoïdes

Tableau 1. Quelques sources naturelles de flavonoïdes [12, 20]			
Flavonoïde	Source : produits alimentaires et plantes médicinales	Flavonoïde	Source : produits alimentaires et plantes médicinales
<b>Flavones</b>		Myricétine	<i>Thea sinensis</i> , <i>Vaccinium macrocarpon</i> , <i>Vitis vinifera</i>
Apigénine	<i>Apium graveolens</i> , <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Petroselinum sativum</i>	<b>Flavonols glycosylés</b>	
<b>Flavones glycosylés</b>		Rutine (rutoside)	<i>Eucalyptus macrorrhyncha</i> , <i>Fagopyrum esculentum</i> , <i>Stellaria media</i> , <i>Sophora japonica</i>
Baicaline	<i>Scutellaria baicalensis</i>	<b>Flavan-3-ols</b>	
<b>Flavonols</b>		Catéchine	<i>Thea sinensis</i> , <i>Vitis vinifera</i>
Quercétine	<i>Allium cepa</i> , <i>Crataegus cuneata</i> , <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Morus alba</i> , <i>Olea europea</i> , <i>Solanum lycopersicum</i> , <i>Thea sinensis</i> , <i>Vaccinium macrocarpon</i> , <i>Vitis vinifera</i> , <i>Pueraria thumbergiana</i>	<b>Flavanones</b>	
<b>Kaempférol</b>	<i>Cichorea endivia</i> , <i>Ginkgo biloba</i> , <i>Raphanus sativus</i> , <i>Thea sinensis</i> , <i>Vitis vinifera</i>	Naringénine	fruits du genre <i>Citrus</i> ( <i>sp. aurantium</i> , <i>limon</i> , etc.)
		<b>Isoflavones</b>	
		Génistéine	<i>Soya hispida</i> , <i>Stellaria media</i> , <i>Pueraria lobata</i> , <i>Sophora japonica</i>

désignés par le terme isoflavonoïdes [12, 24]. Selon la nature de l'hétérocycle ( $\gamma$ -pyrone ou son dihydro-dérivé), on distingue :

- les flavones et les flavonols,
- les flavanones, les flavanols et les dihydroflavanols.

Les flavonoïdes peuvent se présenter sous forme d'aglycones ou génines (entités dépourvues de reste osidique) ou d'hétérosides (portant un ou plusieurs résidus osidiques). Flavones et flavonols sont les composés flavonoïdiques les plus répandus dont notamment : la quercétine, le kaempférol, la myricétine et l'apigénine. Les flavanones (naringénine) et les flavanols (catéchine) ainsi que les dihydroflavonols (dihydrokaempférol, dihydroquercétine) et les dihydroflavan-3,4-diols (leucopélargonidol, leucocyanidol) sont considérés comme des flavonoïdes minoritaires en raison de leur distribution naturelle restreinte [8, 36].

## Pharmacocinétique

Seuls les flavonoïdes sous forme de génines (ou aglycones) sont susceptibles d'être réabsorbés. L'hydrolyse des liaisons hétérosidiques (reliant la génine à la chaîne sucrée) n'intervient que dans le côlon où les micro-organismes dégradent simultanément les flavonoïdes d'origine alimentaire [10]. Le foie est largement impliqué dans le métabolisme des flavonoïdes réabsorbés [85]. La muqueuse intestinale et le rein interviennent accessoirement dans ce métabolisme. Une fois réabsorbés, les flavonoïdes vont influencer plusieurs fonctions biologiques dont la synthèse protéique, la différenciation de la prolifération cellulaire et l'angiogenèse, apportant des effets bénéfiques dans différentes pathologies chez l'Homme [9, 38, 69].

## Activités biologiques des flavonoïdes

### Propriétés antioxydantes et piègers de radicaux libres [11, 14, 46, 55, 56]

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles ( $\text{OH}\cdot$ ), anions superoxydes ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) et radicaux peroxy lipidiques, selon la réaction suivante :



Les radicaux libres apparaissent dans plusieurs situations, telles que :

- l'anoxie : qui engendre la production de l'anion superoxyde ( $\text{O}_2\cdot^-$ ),
- l'inflammation : qui correspond à la production d'anions superoxydes ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) par la NADPH-oxydase membranaire des leucocytes activés, et, par dismutation, à celle du très réactif radical hydroxyle ( $\text{OH}\cdot$ ) [13, 15, 35],
- et l'auto-oxydation des lipides : c'est au cours du stress oxydant que les espèces radicalaires, libres de tout contrôle, vont attaquer des cibles bioactives telles que les protéines, altérant ainsi les récepteurs cellulaires et les enzymes, les

acides nucléiques (favorisant la survenue des mutations délétères à l'origine de divers cancers) et les lipides, notamment les particules de LDL de l'intima vasculaire, une phase qui constitue le *primum movens* dans la cascade athérogène.

Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle ( $\text{C}_3\text{-OH}$ ) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles ( $\text{OH}\cdot$ ) [59, 66].

En tant qu'antioxydants, les flavonoïdes sont capables d'inhiber la carcinogenèse. Ils inhibent en plus l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et affectent le potentiel invasif et métastatique des cellules tumorales [65].

### Propriétés inhibitrices d'enzymes

Les flavonoïdes sont des inhibiteurs enzymatiques à l'égard de l'aldose réductase [16, 25, 58, 72, 82], de la phospholipase A2 [31, 44] et des enzymes de l'inflammation : la cyclooxygénase [36, 49] et la lipo-oxygénase [64, 67, 91].

### Effets protecteurs vasculaires

Les flavonoïdes agissent sur les vaisseaux sanguins sous forme d'activité vitaminique « P » [5]. Cette activité intervient dans le maintien d'une perméabilité vasculaire normale [71, 93]. Ils sont, de ce fait, utilisés dans certains états pathologiques caractérisés par un défaut affectant la perméabilité vasculaire [26, 84]. Les effets de l'O- $\beta$ -hydroxyéthyl rutoside (HR) ont été étudiés chez des patients présentant une insuffisance veineuse chronique : un traitement à base de HR a permis de restaurer les paramètres hémorhéologiques altérés. D'autres flavonoïdes sont responsables d'une augmentation de la résistance des capillaires. Cette activité serait en rapport avec les effets de certains flavonoïdes sur les plaquettes, les leucocytes et sur les enzymes intervenant dans la coagulation sanguine [76, 79].

### Propriétés antihépatotoxiques [32, 41, 80]

Des flavonoïdes issus de *Silybum marianum* (chardon marie) ont été utilisés depuis des siècles en médecine traditionnelle dans le traitement des affections hépatiques. Les principes actifs de l'extrait sont constitués d'un mélange complexe (constitué de composés de type flavolignane et flavanone) appelé silymarine. Testée sur un modèle expérimental animal, la silymarine a montré qu'elle exerce un effet positif sur les hépatocytes intacts et sur les cellules hépatiques endommagées irréversiblement, agissant sur la membrane cellulaire, prévenant l'entrée des substances toxiques, et qu'elle stimule la capacité régénérative des cellules hépatiques après hépatectomie partielle. L'activité hépatoprotectrice de la silybine, principale flavolignane rencontrée dans la silymarine, a été évaluée chez des souris intoxiquées par des doses non thérapeutiques d'acétaminophène. Ce flavonoïde s'est révélé hépatoprotecteur, mais le mécanisme d'action de cette protection n'est pas encore bien élucidé [49]. La quercétine, issue d'*Artemisia scoparia*, a été décrite

comme possédant une activité protectrice vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol chez le rat et la souris [32].

#### Propriétés antiallergiques [50]

Les flavonoïdes sont également connus pour leurs effets antiallergiques. Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la Ca<sup>++</sup> ATPase [1, 6, 47, 89].

En outre, la quercétine exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des mastocytes [28].

#### Activité anti-inflammatoire

*In vitro*, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire [19, 62, 68]. C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase et lipoxygénase à des concentrations relativement élevées. À faibles concentrations, c'est la lipoxygénase qui est inhibée préférentiellement. Certains travaux suggèrent qu'ils posséderaient une bonne activité anti-inflammatoire sans les effets indésirables de type ulcérogène [3, 17, 29, 54, 62, 68, 92]. L'héspéridine, administrée par voie sous-cutanée (car inactive *per os*), présente une activité anti-inflammatoire significative chez le rat dont l'œdème a été induit aussi bien par la carragénine que par le dextran [30].

#### Activité anti-ulcérogène

Les flavonoïdes sont capables de protéger la muqueuse gastrique contre divers agents ulcérogènes. L'hypolaétine-8-glucose, flavonoïde présent dans diverses espèces du genre *Sideritis*, présente une activité anti-ulcérogène significative [82].

La naringine et la quercétine exercent également une activité anti-ulcérogène mise en évidence chez le rat dont l'ulcère gastrique a été induit par l'éthanol. Il a été suggéré que la quercétine exerce ses effets cytoprotecteurs grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriènes *via* la production de mucus et ses propriétés antioxydantes [52]. Par ailleurs, il a été établi que la quercétine inhibe la croissance d'*Helicobacter pylorii* ainsi que la formation d'acide par les cellules pariétales en réponse à une stimulation par l'histamine et l'AMPc dibutyrique [4, 73].

#### Flavonoïdes et NO

L'activité des flavonoïdes comme piègeurs de radicaux libres étant bien établie, des études récentes suggèrent qu'ils seraient également de puissants piègeurs du radical NO [39]. Celui-ci étant élaboré par plusieurs types de cellules, notamment les cellules endothéliales et les macrophages ; aussi, la libération de NO due à l'activité NO synthase est importante dans le maintien de la dilatation des vaisseaux sanguins [8].

Certains flavonoïdes ayant la propriété d'inhiber la cyclooxygénase, cela pourrait expliquer l'effet de la quercétine dans le blocage de la vasodilatation due à la relaxation

exercée par NO sur les cellules musculaires lisses de l'endothélium vasculaire (NO/ EDRE, facteur relaxant dérivant de l'endothélium) [2, 21, 81].

#### Autres effets biologiques

Les flavonoïdes préviennent la cataracte diabétique par inhibition de l'aldose réductase du cristallin [16, 72]. En effet, la myricétine présente des effets hypoglycémiant et hypotriglycéridémiant chez les animaux diabétiques [60, 61].

L'effet des flavonoïdes sur le système immunitaire est complexe et demeure encore mal élucidé [53]. Certains d'entre eux réduisent l'activation du complément, diminuant de façon générale la réponse inflammatoire [7]. À doses élevées, ils inhibent les fonctions lymphocytaires, mais, à concentrations plus faibles, ils pourraient agir comme immunostimulants chez les sujets immunodéprimés. L'activité immuno-modulatrice des flavonoïdes dépend, d'une part, de leur capacité à inhiber la formation des eicosanoïdes et de l'histamine et de leur pouvoir piègeur des radicaux libres d'autre part [18, 48, 86].

Des propriétés antibactériennes et antivirales des flavonoïdes vis-à-vis de différentes souches bactériennes ont également été mises en évidence [41, 42, 74, 77, 78, 87, 88]. Les flavonoïdes atténuent le pouvoir infectieux ou affectent la réplication intracellulaire d'autres virus tels que le virus respiratoire syncytial (VRS), l'herpès simplex virus (HSV) et les adénovirus [34, 70].

Les flavonoïdes atténuent le pouvoir infectieux ou affectent la réplication intracellulaire d'autres virus tels que le virus respiratoire syncytial (VRS), l'herpès simplex virus (HSV) et les adénovirus [34].

---

### Alimentation riche en flavonoïdes et prophylaxie des maladies cardio-vasculaires et des cancers

L'ingestion de flavonoïdes d'origine alimentaire a été associée à une réduction considérable de la mortalité liée aux maladies cardio-vasculaires. En effet, une étude menée aux Pays-Bas (Zulphen Elderly Study) auprès de 805 sujets de sexe masculin a mis en évidence une corrélation inverse entre la prise de flavonoïdes d'origine alimentaire (thé, oignons, pommes) et les maladies cardio-vasculaires [37]. D'autres études se sont focalisées sur l'impact de la consommation du thé, boisson riche en flavonoïdes, notamment en quercétine (de 10 à 25 mg/l). Ce dernier composé exerce des effets antioxydants, antiagrégants et vasodilatateurs pouvant expliquer ses effets cardio-prophylactiques [57]. En outre, il a été démontré que la consommation de quercétine dans les oignons (0,3 mg/g de masse fraîche) et les pommes (1 mg/g de masse fraîche de la peau de pommes) est inversement corrélée au risque de cancer du poumon [45].

---

### Toxicité

Les résultats d'études portant sur les effets indésirables des flavonoïdes proviennent de travaux effectués *in vitro* [75].

D'autres travaux portant sur des études au long cours ont montré l'absence de carcinogénicité [90, 94]. Contrairement aux propriétés mutagènes potentielles des flavonoïdes rapportées dans des travaux antérieurs [22], plusieurs études récentes montrent que les flavonoïdes, y compris la quercétine, semblent être antimutagènes *in vivo* [28, 43, 63].

Une étude clinique menée par Knekt *et al.*, portant sur 9 959 patients des deux sexes, suivis pendant vingt-quatre ans, a montré l'existence d'une corrélation inverse entre la prise de flavonoïdes (quercétine) et le développement de cancer du poumon. Une des explications de ces données contradictoires réside dans le fait que les flavonoïdes sont toxiques vis-à-vis des cellules cancéreuses mais ne sont pas toxiques ou moins toxiques à l'encontre des cellules normales [45].

## Conclusion

Il est indéniable que les flavonoïdes présentent d'importantes propriétés sur divers systèmes biologiques. Ces effets pourraient avoir des applications en thérapeutique. Mais toutes ces potentialités des flavonoïdes ne se sont pas encore concrétisées même si de nombreux travaux soutiennent l'utilisation possible de ces composés en thérapeutique. Cependant, les dérivés de la rutine sont utilisés en thérapeutique pour améliorer la résistance capillaire. Les flavonoïdes sont les constituants habituels des vasculoprotecteurs et veinotoniques utilisés en phlébologie.

Par ailleurs, l'utilisation de plantes renfermant des flavonoïdes, seules ou en association, est en progression constante en raison d'une demande croissante par les consommateurs de produits d'origine naturelle et en raison de l'intérêt porté aux plantes alimentaires contenant cette classe de composés d'origine naturelle ayant des propriétés justifiant leur emploi dans la prophylaxie des maladies cardio-vasculaires et des cancers.

## Bibliographie

- Amella M, Bronner C, Briancon F, et al. (1985) Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. *Planta Med* 51 (1): 16-20
- Andriantsitohaina R (1999) Regulation of vascular tone by plant polyphenols: role of nitric oxide. *Gen Physiol Biophys* 18 (Suppl 1): 3-5
- Asongalem EA, Foyet HS, Ngogang J, et al. (2004) Analgesic and antiinflammatory activities of *Erigeron floribundus*. *J Ethnopharmacol* 91 (2-3): 301-8
- Beil W, Birkholz C, Sewing KF (1995) Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and *Helicobacter pylori* growth. *Arzneimittelforschung* 45 (6): 697-700
- Beretz A, Cazenave JP (1991) Old and new natural products as the source of modern antithrombotic drugs. *Planta Med* 57 (7): S68-72
- Berg PA, Daniel PT (1988) Plant Flavonoids in Biology and Medicine II. Progress in Clinical and Biological Research, Cody V, Middleton E, Harborne JB (Eds) 280 157-171. Liss AR Inc., New York
- Berrens L, de la Cuadra B, Gallego MT (1997) Complement inactivation by allergenic plant pollen extracts. *Life Sci* 60 (17): 1497-503
- Birt DF, Hendrich S, Weiqun W (2001) Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Therap* 90: 157-77
- Blaut M, Schoefer L, Braune A (2003) Transformation of flavonoids by intestinal microorganisms. *Int J Vitam Nutr Res* 73: 79-87
- Bokkenheuser VD, Shackleton CH, Winter J (1987) Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal Bacteroides from humans. *Biochem J* 248: 953-6
- Bors W, Michel C, Stettmaier K (1997) Antioxidant effects of flavonoids. *Biofactors* 6: 399-402
- Bruneton J (1999) Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 3e édition, Tec & Doc. Lavoisier, Paris
- Burda S, Oleszek W (2001) Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *J Agric Food Chem* 49: 2774-9
- Cao G, Sofic, E, Prior RL (1997) Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med* 22: 749-60
- Catapano AL (1997) Antioxidant effect of flavonoids. *Angiology* 48: 39-44
- Chaudhry PS, Cabrera J, Juliani HR, et al. (1983) Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. *Biochem Pharmacol* 32 (13): 1995-8
- Cruz T, Gálvez J, Ocete MA, et al. (1998) Oral administration of rutin can ameliorate inflammatory bowel disease in rats. *Life Sci* 62 (7): 687-95
- Damre A S, Gokhale A B, Phadke A S, et al. (2003) Studies on the immunomodulatory activity of flavonoidal fraction of *Tephrosia purpurea*. *Fitoterapia* 74 (3): 257-61
- Delporte C, Backhouse N, Erazo S (2005) Analgesic-antiinflammatory properties of *Proustia pyrifolia*. *J Ethnopharmacol* 99 (1): 119-24
- Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, et al. (1999) Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 65 (4): 337-53
- Duarte J, Jimenez R, O'Valle F, et al. (2002) Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *J Hypertens* 20 (9): 1843-54
- Dunnick JK, Hailey JR (1992) Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundam Appl Toxicol* 19: 423-31
- Duthie SJ, Collins AR, Duthie GG, et al. (1997) Quercetin and myricetin protect against hydrogen peroxide-induced DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimidines) in human lymphocytes. *Mutat Res* 393 (3): 223-31
- Erlund I (2004) Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability and epidemiology. *Nutr Res* 24: 851-74
- Fernández M, Caballero J, Morales Helguera A, et al. (2005) Quantitative structure-activity relationship to predict differential inhibition of aldose reductase by flavonoid compounds. *Bioorg Med Chem* 13 (9): 3269-77
- Folts J D (2002) Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 505: 95-111
- Foreman JC (1984) Mast cells and the actions of flavonoids. *J Allergy Clin Immunol* 73 (6): 769-74
- Formica JV, Regelson W (1995) Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 33: 1061-80
- Friesenecker B, Tsai AG, Intaglietta M (1995) Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp* 15 (suppl): 17-21
- Galati EM, Monforte MT, Kirjavainen S, et al. (1994) Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (Note I): antiinflammatory and analgesic activity. *Farmacol* 40 (11): 709-12
- Gil B, Sanz MJ, Ferrándiz MC, et al. (1994) Accelerated communication: Effects of flavonoids on Naja Naja and human recombinant synovial phospholipases A2 and inflammatory responses in mice. *Life Sci* 54 (20) PL333-PL338
- Gilani A H, Janbaz K H, Shah B H (1997) Quercetin exhibits hepatoprotective activity in rats. *Biochem Soc Trans* 25 (4): S619
- Gilani AH, Janbaz KH (1993) Protective effect of *Artemisia scoparia* extract against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Gener Pharmacol: The Vascular System* 24 (6): 1455-8

34. Gonçalves JLS, Leitão SG, Delle Monache F (2001) *In vitro* antiviral effect of flavonoid-rich extracts of *Vitex polygama* (*Verbenaceae*) against acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. *Phytomedicine* 8 (6): 477-80
35. Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S (1994) The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic Biol Med* 16: 845-50
36. Havsteen BH (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therap* 96: 67-202
37. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. (1993) Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 342: 1007-11
38. Hollman PC, Katan MB (1997) Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomed Pharmacother* 51 (8): 305-10
39. Huk I, Brovkovich V, Nanobash VJ, et al. (1998) Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia-reperfusion injury: an experimental study. *Br J Surg* 85: 1080-5
40. Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH (2002) Protective effect of rutin on paracetamol- and CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia* 73 (7-8): 557-63
41. Jassim SA, Naji MA (2003) Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Appl Microbiol* 95 (3): 412-27
42. Jiang Du, Zhen-Dan He, Ren-Wang Jiang, Wen-Cai Ye, et al. (2003) Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L. *Phytochemistry* 62 (8): 1235-8
43. Kato K, Mori H, Fujii M, et al. (1984) Lack of promotive effect of quercetin on methylazoxymethanol acetate carcinogenesis in rats. *J Toxicol Sci* 9: 319-25
44. Kim HP, Pham HT, Ziboh VA (2001) Flavonoids differentially inhibit guinea pig epidermal cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>. *Prostag, Leukotr Ess Fatty Acids* 65 (5-6): 281-6
45. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, et al. (1997) Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am J Epidemiol* 146: 223-30
46. Korkina LG, Afanas'ev IB (1997) Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv Pharmacol* 38: 151-63
47. Kotani M, Matsumoto M, Fujita A, et al. (2000) Persimmon leaf extract and astragalus inhibit development of dermatitis and IgE elevation in NC/Nga mice. *J Allerg Clin Immunol* 106 (1): 159-66
48. Kuo YC, Yang LM, Lin LC (2004) Isolation and immunomodulatory effect of flavonoids from *Syzygium samarangense*. *Planta Med* 70 (12): 1237-9
49. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, et al. (1991) Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives: Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 42 (9): 1673-81
50. Magliulo E, Carosi PG, Minoli L, et al. (1973) Studies on the regenerative capacity of the liver in rats subjected to partial hepatectomy and treated with silymarin. *Arzneimittelforschung* 23 (Suppl): 161-7
51. Martin MJ, Marhuenda E, Perez-Guerrero C, et al. (1994) Antilucer effect of naringin on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Pharmacology* 49 (3): 144-50
52. Mastuda H, Morikawa T, Ueda K, et al. (2002) Structural requirements of flavonoids for inhibition of antigen-Induced degranulation, TNF- and IL-4 production from RBL-2H<sub>3</sub> cells. *Bioorg Med Chem* 10 (10): 3123-8
53. Middleton EJ (1998) Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 439: 175-82
54. Middleton EJ, Kandaswami C, Theoharides TC (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* 52: 673-751
55. Miller AL (1996) Antioxidant Flavonoids: Structure, Function and Clinical Usage. *Alt Med Rev* 1996 1 (2): 103-11
56. Montoro P, Braca A, Pizza C, et al. (2005) Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. *Food Chem* 92: 349-55
57. Nair S, Gupta R (1996) Dietary antioxidant flavonoids and coronary heart disease. *J Assoc Physicians India* 44: 699-702
58. Nakai N, Fujii Y, Kobashi K, et al. (1985) Aldose reductase inhibitors: flavonoids, alkaloids, acetophenones, benzophenones, and spirohydantoin of chroman. *Arch Biochem Biophys* 239 (2): 491-6
59. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, et al. (2001) Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nut* 74 (4): 418-25
60. Ong KC, Khoo HE (1997) Biological effects of myricetin. *Gen Pharmacol* Aug 29 (2): 121-6
61. Ong KC, Khoo HE (2000) Links Effects of myricetin on glycemia and glycogen metabolism in diabetic rats. *Life Sci* 67 (14): 1695-705
62. Pelzer LE, Guardia T, Juarez AO, et al. (1998) Acute and chronic anti-inflammatory effects of plant flavonoids. *Farmacol* 53 (6): 421-4
63. Plakas SM, Lee TC, Wolke RE (1985) Absence of overt toxicity from feeding the flavonol, quercetin, to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Food Chem Toxicol* 23: 1077-80
64. Redrejo-Rodriguez M, Tejada-Cano A, Pinto MC, et al. (2004) Lipoxygenase inhibition by flavonoids: semiempirical study of the structure-activity relation. *J Mol Struct: THEOCHEM* 674 (1-3): 121-4
65. Rice-Evans C (2001) Flavonoid antioxidants. *Curr Med Chem* 8: 797-807
66. Rice-Evans CA, Miller NJ (1996). Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochem Soc Trans* 24: 790-5
67. Sadik CD, Sies H, Schewe T (2003) Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure-activity relations and mode of action. *Biochem Pharmacol* 65 (5): 773-81
68. Sánchez de Medina F, Vera B, Gálvez J, et al. (2002) Effect of quercitrin on the early stages of hapten induced colonic inflammation in the rat. *Life Sci* 70 (26): 3097-108
69. Scalbert A, Morand C, Manach C (2002) Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed Pharmacother* 56: 276-82
70. Serkedjieva J, Ivancheva S (1998) Antiherpes virus activity of extracts from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. *J Ethnopharmacol* 64 (1): 59-68
71. Shih CM, Lin H, Liang YC, et al. (2004) Concentration-dependent differential effects of quercetin on rat aortic smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 496 (1-3): 41-8
72. Shimizu M, Ito T, Terashima S, et al. (1984) Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids. *Phytochemistry* 23 (9): 1885-8
73. Shin JE, Kim JM, Bae EA, et al. (2005) *In vitro* inhibitory effect of flavonoids on growth, infection and vacuolation of *Helicobacter pylori*. *Planta Med* 71 (3): 197-201
74. Sokmen M, Angelova M, Krumova E, et al. (2005) *In vitro* antioxidant activity of polyphenol extracts with antiviral properties from *Geranium sanguineum* L. *Life Sci* 76 (25): 2981-93
75. Starvic B (1984) Mutagenic food flavonoids. *Fed Proc* 43 (9): 2454-8.
76. Stoclet J C, Chataigneau T, Ndiaye M, et al. (2004) Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol* 500 (1-3): 299-313
77. Taguri T, Tanaka T, Kouno I (2004) Antimicrobial activity of 10 different plant polyphenols against bacteria causing food-borne disease. *Biol Pharm Bull* 27 (12): 1965-9
78. Takahashi T, Kokubo R, Sakaino M (2004) Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from *Eucalyptus maculata*. *Lett Appl Microbiol* 39 (1): 60-4
79. Ursini F, Tubaro F, Rong J, et al. (1999) Optimization of nutrition: polyphenols and vascular protection. *Nutr Rev* 57 (8): 241-9
80. Valenzuela A, Guerra R (1985) Protective effect of the flavonoid silybin dihemisuccinate on the toxicity of phenylhydrazine on rat liver. *FEBS Letters* 181 (2): 291-4
81. van Acker SA, Tromp MN, Haenen GR, et al. (1995) Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical. *Biochem Biophys Res Commun* 214: 755-9
82. Varma D, Kinoshita JH (1976) Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids—Their possible role in the prevention of diabetic cataracts. *Biochem Pharmacol* 25 (22): 2505-13
83. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ (1987) Some aspects of the inhibitory activity of hypolaetin-8-glucoside in acute inflammation. *J Pharm Pharmacol* 39 (7): 502-7

84. Vitor RF, Mota-Filipe H, Teixeira G (2004) Flavonoids of an extract of *Pterospartum tridentatum* showing endothelial protection against oxidative injury. *J Ethnopharmacol* 93 (2-3): 363-70
85. Walle T (2004) Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Radic Biol Med* 36 (7): 829-37
86. Wang HB, Yao H, Bao GH, et al. (2004) Flavone glucosides with immunomodulatory activity from the leaves of *Pleioblastus amarus*. *Phytochemistry* 65 (7): 969-74
87. Wei F, Ma SC, Ma LY, et al. (2004) Antiviral flavonoids from the seeds of *Aesculus chinensis*. *J Nat Prod* 67 (4): 650-3
88. Yadava RN, Tiwari L (2005) A potential antiviral flavone glycoside from the seeds of *Butea monosperma* O. Kuntze. *J Asian Nat Prod Res* 7 (2): 185-88
89. Yamamura S, Ozawa K, Ohtani K, et al. (1998) Antihistaminic flavones and aliphatic glycosides from *Mentha spicata*. *Phytochemistry* 48 (1): 131-6
90. Yang CS, Landau, JM, Huang MT, et al. (2001) Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann Rev Nutr* 21: 381-406
91. Yeon SC, Hyon GJ, Kun HS, et al. (2001) Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: Cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochem Pharmacol* 62 (9): 1185-91
92. Yongmoon H (2005) *Ginkgo terpene* component has an anti-inflammatory effect on *Candida albicans*-caused arthritic inflammation. *Int Immunopharmacol* 5 (6): 1049-56
93. Youdim KA, McDonald J, Kalt W, et al. (2002) Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults (small star, filled). *J Nutr Biochem* 13 (5): 282-8
94. Zhu BT, Ezell ET, Liehr JG (2001) Catechol-o-methyl transferase catalysis rapid O-methylation of mutagenic flavonoids. Metabolic inactivation as a possible reason for their lack of carcinogenicity *in vivo*. *J Biol Chem* 269: 292-9