

АНАЛІЗ ДОСВІДУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МАНГІФЕРИНУ У МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

Яромій М.В, Половко Н.П.

Національний фармацевтичний університет
України

Перспективним напрямком сучасної фармацевтичної технології є пошук ефективних субстанцій на основі природних біологічно активних речовин, які завдяки багатокomпонентному складу мають широкий спектр фармакологічної дії. Інтерес до природних терапевтично активних сполук значно зріс в останні роки [1]. Експериментальні дослідження показали, що лікарська рослинна сировина та/або їх компоненти мають протизапальні, антипроліферативні, антиангіогенні, протиракові властивості [2-4]. Вони містять низку природних біологічно активних сполук, які легко включаються в обмінні процеси організму, характеризуються низькою токсичністю та м'яким впливом [5-7]. Такі комплексні препарати менш токсичні, що вигідно відрізняє їх від лікарських засобів мікробного та синтетичного походження [8-12]. Зазначені вище фактори зумовлюють необхідність пошуку нових високоефективних джерел для отримання препаратів природного походження. Натуральні продукти можуть представляти собою і потенційне допоміжне

лікування [13,14] і як традиційна терапія місцевих розладів. У цьому сенсі перспективним є такий природний продукт, як мангіферин, який згідно результатів дослідження [15-17] володіє широким спектром фармакологічних властивостей.

Метою роботи було проаналізувати дані літературних джерел та визначити терапевтичний потенціал мангіферину та перспективи його використання у медицині та фармації.

Матеріали та методи

В якості матеріалів дослідження використано електронні джерела інформації та низка наукових публікацій вітчизняних та закордонних учених. Аналіз проводився на основі електронних баз даних за період 2002-2022 рр., що склали емпіричну базу дослідження. Були використані логічний, системно-аналітичний, структурно-функціональний та порівняльний методи аналізу.

Результати та обговорення

Будова, джерела отримання та властивості

Мангіферин (2-C- β -D-glucopyranosyl-1,3,6,7-тетрагідроксиксантон), назва якого відповідно до IUPAC – 1,3,6,7-тетрагідрокси-2-[3,4,5-тригідрокси-6-(гідроксиметил)оксан-2-іл]ксантен-9-он (1S)-1,5-Anhydro-1-(1,3,6,7-tetrahydroxy-9-oxo9H-xanthen-2-yl)-d-glucitol, належить до ксантоноїдів, одного з класів природних сполук, які відносять до поліфенолів (рис.1).

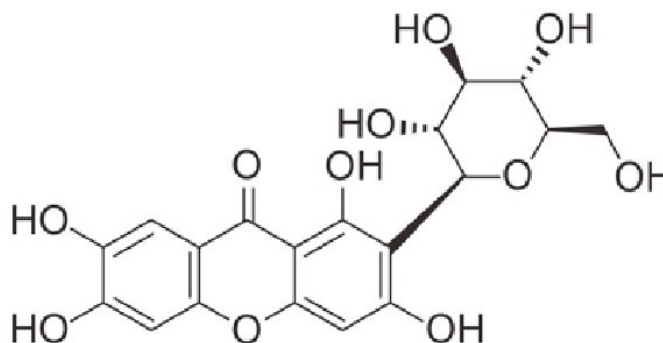
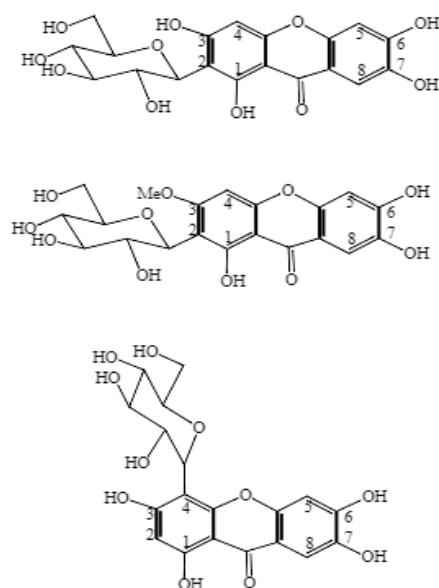


Рис. 1 Хімічна структура мангіферину, джерело: [18]

Мангіферин зазвичай супроводжується ізомерним ізомангіферином (4-C-D-глюкопіранозил-1,3,6,7-тетрагідроксиксантон), метокси – похідне гомомангіферину (2-C-D-глюкопіранозил-1,6,7-тетрагідрокси-3-метокси-ксантон) і O-глікозильоване похідне неомангіферину (мангіферин-7-O-D-глюко-піранозид) [18].

Ізомангіферин і гомомангіферин, які становлять 10% від загальної кількості фенолів, також присутні в різних частинах дерева манго, таких як листя, шкірка манго та гілки [18,19] (рис.2.).



а. Мангіферин

б. Гомомангіферин

в. Ізомангіферин

Рис. 2 Структур мангіферину та його лізоформ, джерело: [20]

Поліфенольні сполуки є важливою і однією з найпоширеніших груп вторинних метаболітів наземних рослин. Поліфенольні сполуки синтезуються за стресових умов, забезпечуючи захист метаболітичних систем рослин від пошкоджуючої дії вільних радикалів, які утворюються внаслідок підвищеного вмісту в середовищі важких металів і ксенобіотиків [21]. Основними шляхами, з яких у рослинах походять фенольні сполуки, є ацетатний та шикіматний [18,21]. За кількістю фенольних кілець та за структурними елементами, що приєднуються до цих кілець, можна виділити кілька підкласів фенолів: прості феноли та бензохінони (катехол), фенольні кислоти (розмаринава та кавава кислоти), антоціани, фенілпропени (евгенол), кумарини, нафтохінони, ксантони, стильбеноїди (ресвератрол), антрахінони, флавоноїди (кверцетин та геністеїн), флаванони, ізофлавоноїди, лігнани, лігніни, поліфеноли (дубильні речовини) [18,22]. Біосинтез стильбенів і ксантонів як правило, пов'язаний з флавоноїдами. Однак, декарбоксілювання або β -окислення, які відбуваються на певних етапах шляхів, призводять до втрати одного (у стильбенах) або двох (в ксантонах) вуглецю в кінцевому продукті [18,21].

За фізико-хімічними властивостями мангіферин – 2-(C- β -D-глюкопіранозил)-1,3,6,7-тетрагідроксиксантон – світло-жовтий дрібнокристалічний порошок, розчинний у метанолі, гарячому 96 % етанолі, лугах і не розчинний у воді, хлороформі [23,24]. Молекулярна маса 422,33 (Molecular formula $C_{19}H_{18}O_{11}$) і температура плавлення $274^{\circ}C$ [18, 25]. Розчинність у воді складає

1,44 мг/мл, $\log P$ -0.59 $\log D$ (pH 7.4) – 0.80 Мангіферин є термостабільною молекулою [26].

Спочатку мангіферин був виділений як барвна сполука з *Mangifera indica* [27], і різні частини *Mangifera indica* (дерева манго) досі є його основним природним джерелом [28]. Серед різноманітних поліфенольних сполук, знайдених у *Mangifera indica*, мангіферин є основним компонентом [26]. Мангіферин міститься в різних частинах *Mangifera indica* L, а саме в листі, плодах, корі, стеблах, серцевині і коріннях [26-28]. Листя мангового дерева містять в середньому, 2-5 % [29] або 2-11 % [30] мангіферину. Екстракт кори стовбура *M. indica*, який інтенсивно вивчався щодо його корисних властивостей, містить мангіферин як основну сполуку, але також багатий флаван-3-олами та феноловими кислотами [31].

Мангіферин зустрічається в різних сімействах рослин у різних концентраціях і зазвичай зустрічається у вигляді глікозиду. Рослинні джерела мангіферину включають: *Anemarrhena asphodeloides* (від 1 до 7% сухої маси в кореневищах (TCM препарат Zhimu) [32, 33], *Aphloia theiformis*, *Arrabidaea patellifera*, *Arrabidaea samydoides*, *Bersama abyssinica*, *Bombax ceiba*, *Bombax malabaricum*, *Cratogeomys cochinchinense*, *Cyclopia genistoides*, *Cyclopia subternata*, *Iris domestica* (син. *Belamcanda chinensis* – ТКМ препарат Shegan) і деякі інші *Iris* sp. [23, 24, 34-37], *Gentiana lutea* [38], *Gentiana nitida*, *Hypericum perforatum* [39], *Mangifera indica*, *Mangifera odorata*, *Polygala hongkongensis*, *Phaleria cumingii*, *Phaleria macrocarpa*, *Pyrtosia gralla*, *Rhizoma anemarrhena*, *Salacia oblonga*, *Salacia reticulata* (коріння (аюрведи-

чні ліки) [40, 41], *Swertia chirata*, *Swertia macrosperma*, *Swertia mussotii*, *Trichomanes reniforme*, *Zizyphus cambodiana* [26]. А також інші родини, в яких можна знайти мангіферин: *Bignoniaceae*, *Moraceae*, *Thymelaceae*, *Aphloiaceae*, *Malvaceae* [42]. Нещодавно з *Coffea pseudozanguebariae* (*Rubiaceae*) було виділено велику кількість мангіферину. Вміст понад 6 % мангіферину робить цю рослину одним із найбільш перспективних природних джерел цієї сполуки [43, 44]. Ще одним джерелом мангіферину є популярний південноафриканський трав'яний чай – медовий чагарник, листя та квіти кількох видів *Cyclopia* з *Fabaceae* [45]. Вміст мангіферину може досягати 4 % сухої маси, наприклад у *C. genistoides* [46-48]. Мангіферин та інші ксантони також зустрічаються в кількох таксонах птеридофітів, таких як сімейства папоротей *Aspleniaceae*, *Woodsiaceae* і *Trichomanes reniforme*, що цікаво з екологічної та хемотаксономічної точки зору, але немає жодних звітів про будь-яке медичне використання цих рослинних джерел [18]. Один із видів папороті, *Davallia solida*, використовується як інгредієнт здорової їжі та лікування сидуатери, а мангіферин, як вважають, сприяє його корисним властивостям [49].

Методи отримання і ідентифікації мангіферину

Для виділення, визначення структури та кількісного аналізу мангіферину з різних джерел застосовуються кілька традиційних і передових методів. За останні роки досягнуто значного прогресу в цьому напрямку [35, 50, 51]. Однак у переважній більшості опублікованих досліджень як матеріал для екстракції використовувалися три основні рослини: *M. indica*, *A. asphodeloides* або *Cyclopia* sp. [50].

В якості екстрагентів (розчинників) для екстракції використовуються петролейний ефір, бензол, гексан, хлороформ, етилацетат, етанол, метанол і вода [52, 53].

Наприклад, свіжо висушену на повітрі кору *Mangifera indica* L. послідовно екстрагували спочатку киплячим петролейним розчином для видалення жиророзчинних речовин, а потім холодним ацетоном для видалення танінів і, далі 70 % етанолом [54]. Об'єднаний спиртовий екстракт концентрували при зниженому тиску, щоб виділити мангіферин у вигляді жовтого аморфного порошку [54, 55].

Основним методом, який використовується для відділення та виділення мангіферину з екстрактів, є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [56, 57]. Тонкошарова хроматографія (ТШХ) також використовувалася для відділення мангіферину від інших компонентів в екстрактах [58].

Описана технологія згідно якої квітковій бруньці з *Mangifera indica* спочатку нарізали на дрібні шматочки, а потім висушували при кімнатній

температурі та додатково подрібнювали. Подрібнені квіткові бруньки *M. indica* екстрагували петролейним ефіром (60-80 °С) в апараті Сокслета протягом 56 годин для видалення будь-яких жиророзчинних речовин. Знежирені порошкоподібні квіткові бруньки екстрагували за допомогою апарату Сокслета з необхідною кількістю етанолу (95 %) протягом 21 години та концентрували при зниженому тиску до утворення напівтвердої маси [59]. Напівтверду масу кілька разів знежирювали і розчиняли в етанолі при кімнатній температурі. Етанольний екстракт далі концентрували при зниженому тиску, що дало жовтий аморфний порошок. Для виділення мангіферину [60] висушений спиртовий екстракт адсорбували на силікагелі (60-120 меш) і хроматографували на колонці з силікагелем, наповненій петролейним ефіром (60-80°C). Колонку елюювали сумішшю хлороформ:ацетон:мурашина кислота (8:1,5:0,5), що давало мангіферин у вигляді блідо-жовтого аморфного порошку. При кристалізації з використанням етанолу отримували блідо-жовті голчасті кристали мангіферину. Виділені блідо-жовті голчасті кристали мангіферину висушували. Виділену сполуку ідентифікували за допомогою ТШХ, ВЕРХ, УФ-спектрофотометрія у видимій частині спектру, інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням та ЯМР спектрофотометрія [61].

З використанням іншого методу листя та кору манго сушили при 40 °С, тоді як ядра та шкірку сушили сублімацією до постійної ваги. Висушені зразки подрібнювали до дрібного однорідного порошку. Порошок екстрагували протягом 3 годин гексаном в апараті Сокслета для видалення жиророзчинних речовин. Після висушування матеріал додатково екстрагували тричі протягом 3 годин метанолом, і розчини об'єднували і випарювали при 40 °С за допомогою роторного випарювача при зниженому тиску. Екстракти розчиняли в метанолі та аналізували за допомогою аналітичної ВЕРХ, ВЕРХ-електророзпилювальної мас-спектрометрії і аналізу на основі ВЕРХ на основі гіпоксантину/ксантиноксидази [62].

Ультразвукову екстракцію проводили в ультразвуковому приладі (KJ1004B, Kejin Instrument Company, Гуанчжоу, Китай) з потужністю ультразвуку 200 Вт і частотою 40 кГц, оснащеному терморегулятором і цифровим таймером. Листя манго (*Mangifera indica*), зібрані з Північного кампусу Університету Сунь Ятсена, Гуанчжоу, провінція Гуандун, Китай, висушували при кімнатній температурі, подрібнювали в дрібний порошок і зберігали при 80 °С. Порошок листя манго точно зважували і поміщали в закриту пробірку, потім змішували з відповідною кількістю екстрагенту. Після змочування рослинного матеріалу пробірку із суспензією занурювали у воду в

ультразвуковому приладі та опромінювали в заданих умовах. Після ультразвукової екстракції зразок центрифугували при 8000 g протягом 10 хвилин і збирали супернатант. Осад відбирали назад і знову екстрагували за тих самих умов. Екстракти подвійної екстракції змішували та фільтрували через фільтр 0,45 мкм для аналізу ВЕРХ. При дослідженні залежності впливу концентрації етанолу та інших параметрів підбрано умови при яких вихід мангіферину максимальний $58,46 \pm 1,27$ мг/г: концентрація етанолу 44 % ; співвідношення рідина: тверда речовина 38:1 (мл/г); температура екстракції 60 °C; час екстракції 19,2 хв при ультразвуковому опроміненні 200 Вт [63].

У дослідженні Zou T.B. et al був розроблений метод мікрохвильової екстракції для отримання мангіферину з листя манго. Деякі параметри, такі як концентрація етанолу, співвідношення рідини та твердої речовини, мікрохвильова потужність і час екстракції, були оптимізовані. Оптиміальними умовами екстракції було використання 45 % етанолу, співвідношення рідина/тверда речовина 30:1 (мл/г) і час екстракції 123 с при мікрохвильовому опроміненні потужністю 474 Вт. За оптимальних умов вихід мангіферину становив $36,10 \pm 0,72$ мг/г, значно вище, ніж при традиційній екстракції. Отримані результати вказують на те, що екстракція за допомогою мікрохвиль є перспективним методом для вилучення мангіферину з рослинних матеріалів і сприяє повному використанню листя манго [64].

Для отримання екстрактів з листя манго (*Mangifera indica*) також використовували екстракцію розчинником при низькому тиску (LPSE) і екстракцію надкритичною рідиною (SFE). Найвищий вихід складав 2,24 % при 30 МПа та 323 K; вихід LPSE (9,3 %) був майже втричі вищий, ніж SFE (3,6%). Тонкошарова хроматографія показала, що екстракти листя манго, отримані обома методами містять кілька класів сполук, таких як алкалоїди, флавоноїди та терпеноїди [65]. Екстракти листя манго отримували за допомогою CO₂ екстракції та перколяції етанолом.

В літературі описано метод екстракції, при якому зразки листя та кори заморожували при -80 °C і ліофілізували при -50 °C і 0,12 мбар у Freezezone 4.5 (Канзас, США) до 3 % вологості (24 та 48 годин для листя та кори, відповідно). Висушені зразки гомогенізували за допомогою гомогенізатора GX4100 (Krups, Cd. de Mexico, Mexico).

Екстракцію біологічно активних сполук проводили двома звичайними методами, мацерацією та нагріванням, і двома нетрадиційними методами, ультразвуковою обробкою та мікрохвильовою пічкою [66]. Згідно з Ruiz-Montañez та ін. ; як розчинники для мангіферину використовували суміш етанол-

вода (8:2 об./об.) і гексан у співвідношенні 1:10 (г проби:мл розчинника), за винятком методу нагрівання (1:20; г проби:мл. розчинник) [67]. При екстракції методом холодної мацерації, 10 г ліофілизованого порошку змішували з розчинником у колбі Ерленмейера, перемішували протягом 24 годин на орбітальному шейкері 290400 (Boekel Scientific, Пансільванія, США), при 200 об/хв і 25 °C, у щоб збільшити розчинність матеріалу та швидкість масообміну [68]. Гарячу екстракцію проводили в безперервному екстракторі Соклета VN-6 (NOVATECH, Гвадалахара, Мексика). 200 мл розчинника поміщали в кулькову колбу об'ємом 250 мл, а зразок 10 г – у екстракційну камеру. Екстракцію проводили послідовним промиванням протягом 8 год [68]. При екстракції ультразвуком 10 г зразка додавали до розчинника при 25 °C, потім обробляли в ультразвуковому апараті Cleaner 1510 (Брансон, Сент-Луїс, США), застосовуючи постійну частоту 42 кГц протягом 30 хвилин у холодній ванні. Тверді та рідкі частинки вібрують і прискорюються ультразвуковою дією; в результаті розчинена речовина швидко переходить із твердої фази в екстрагент для вилучення біоактивних сполук [68]. При отриманні екстракту в мікрохвильовій печі 10 г зразка поміщали із розчинником в колбу та піддавали випромінюванню у мікрохвильовій печі при 600 Вт [67]. Екстракцію проводили протягом 1 хвилини в 30-секундних циклах опромінення, а зразки охолоджували протягом 10 хв, щоб підтримувати температуру на рівні 25 °C. Дослідні екстракти фільтрували через фільтрувальний папір. Для отримання концентрованого екстракту використовували роторний випарник R-205 (Buchi, New Castle, США) при 40 °C і 150 об/хв. Концентровані екстракти обробляли азотом, щоб отримати екстракти без розчинників [67].

Фармакологічні властивості

Вилучення з манго традиційно використовувалися корінними жителями Болівії, Південної Гвіани, Антильських островів, Колумбії, Філіппін та Індії для лікування ряду захворювань. Мангіферин емпірично використовується проти діареї, блювоти, ревматизму, свербежу, астми та шлункових розладів.

У народній медицині широко поширене використання екстрактів манго як лікарських трав. Існує кілька повідомлень про традиційне використання ядра манго в різних частинах світу. На Фіджі свіже ядро манго вживають як ліки від дизентерії та астми, а сік манго використовують як краплі для носа при проблемах із носовими пазухами. В Індії сухе насіння наноситься на голову для видалення лупи, а також як засіб проти діареї. Гарячі водні екстракти ядра застосовують як протиглистні засоби, афродизіаки, проносні та тонізуючі засоби [62].

Згодом було доведено, що мангіферин володіє численними фармакологічними властивостями, такими як антибактеріальна [60, 69, 70], протипухлинна, імуномодулювальна [71-75], анти-ВІЛ [76,77], протидіабетична [78-80], антиоксидантна [18, 69, 81-83], антигельмінтна та протиалергічна [84,85], антивікова [86], протизапальна [87, 88], гепатопротекторна та знеболювальна [18, 24,77, 89, 90].

Фармакологічні властивості мангіферину варіюються від антиоксидантних, протиінфекційних, протидіабетичних, антиатеросклеротичних і серцево-судинних ефектів до покращення когнітивної функції мозку. Мангіферин демонструє виняткову антиоксидантну активність та гепатопротекторну дію при ураженнях печінки, спричинених вільними радикалами, у мишей *in vivo* [77, 91, 92].

Широко використовується як профілактичний засіб при серцево-судинних, нейродегенеративних захворюваннях, діабеті та раку [28]. Дослідження щодо імуномодулювальної активності мангіферину [93] показали, що цей ксантоновий глюкозид (1,3,6,7-тетрагідроксиксантон), модулює експресію кількох генів, які беруть участь у регуляції апоптозу, реплікації вірусу, пухлиноутворення, запалення та аутоімунних захворювань. Ці результати свідчать про їх потенційну користь у лікуванні запальних захворювань та/або раку [88]. Було показано, що мангіферин захищає лімфоцити людини від пошкоджень у ДНК під впливом гамма-випромінювання, це підвищує можливість їх використання у пацієнтів, які проходять променеви терапію, або людей, які професійно піддаються радіації [94]. Крім того, докази вказують на те, що мангіферин є перспективним хіміопротективним засобом [72], з біоактивністю, яка включає антиоксидантну дію [95] і модуляцію експресії генів [96].

Чотири ароматичні гідроксильні групи у молекулі мангіферину визначають його сильні антирадикальні та антиоксидантні властивості [18]. Основним механізмом дії мангіферину є його антиоксидантна активність і активність поглинання вільних радикалів. Антиоксидантна активність простежується при запальних та інфекційних станах, а також при цукровому діабеті [97,98]. Пероральне введення мангіферину (40 мг/кг/день) щурам з діабетом протягом 30 днів значно знижувало рівень цукру в крові, підвищувало рівня інсуліну в плазмі та підвищувало антиоксидантні ферменти, такі як супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ) і глутатіонпероксидаза (ГП, GPx) у печінці щурів з діабетом порівняно з контрольною групою щурів [99].

У ендотеліальних клітинах ниркових клубочків людини хлорид кадмію стимулював секрецію двох основних прозапальних цитокінів, ІЛ-6 та ІЛ-8, що призводило до запалення нирок. Однак мангіферин (75 мкМ) запобігав індукованій кадмієм секреції як ІЛ-8, так і ІЛ-6 ендотеліальними клітинами людських клубочків, і його можна використовувати для запобігання запаленню нирок [100].

Мангіферин захищає від окислювального стресу, регулюючи виробництво NLRP3 і Nrf2, послаблюючи ниркову дисфункцію та покращуючи морфологічні зміни у CLP-індукованих септичних мишей, а також знижуючи рівні сироватки ІЛ-1 β та ІЛ-18, запобігаючи апоптозу каналцевих епітеліальних клітин і придушення ниркової активації запалення NLRP3 у нирках [88,98,101,102,104].

В роботі [105] представлено детальний опис ренопротекторної активності мангіферину проти захворювань нирок на основі експериментальних моделей. Всебічно вивчений вірогідний механізм дії, згідно з яким рено-захист може відбуватися завдяки наявності антиоксидантної, протизапальної, антиапоптотичної дії, і завдяки аутофагічній активації, імуномодуляції, регуляції ниркових транспортерів уратів і модуляції специфічних сигнальних шляхів. Крім того, рекомендовано комбінувати мангіферин з іншими гіпоглікемічними препаратами для індукування синергічних ефектів. Дослідження ефективності та безпеки мангіферину в клінічних випробуваннях також виправдані для підтвердження його лікувального потенціалу як терапевтичного засобу для лікування захворювань нирок у людей [106].

Вільні радикали є високореактивними молекулами, які беруть участь у патології черепно-мозкової травми та церебральної ішемії через окислювальний стрес і запалення. Мангіферин може проникати через гематоенцефалічний бар'єр для захисту нейронів. Різні дослідження показують, що він здатний захищати центральну нервову систему від окисного стресу, мітохондріальної дисфункції, нейрозапалення та апоптозу в моделях *in vitro* та *in vivo*. Додаткові факти підтверджують, що мангіферин відіграє певну роль у покращенні зниження пам'яті та пізнання у моделей щурів. Загалом нейропротекторна здатність дозволяє розглядати мангіферин як перспективний лікарський засіб для терапії хвороб Альцгеймера і Паркінсона [107,108].

Крім того, мангіферин здатний модулювати експресію прозапальних сигнальних молекул, включаючи експресію TNF- α і COX-2, а також регулювати різні фактори транскрипції, такі як NF- κ B і фактор 2, пов'язаний з NF-E2 (Nrf -2) TNF- α and COX-

2, as well as regulating various transcription factors, such as NF- κ B, and NF-E2-related factor 2 (Nrf-2) [88]. Докладно описано дослідження щодо захисних ефектів мангіферину при пошкодженні ЦНС, експресії прозапальних цитокінів, окисному стресі та нейроповедінкових аномаліях, спричинених ліпополісахаридом (ЛПС) у головному мозку [24].

Механізми, що лежать в основі нейрозапалення та оксидативного пошкодження головного мозку є складними. Молоді дорослі щури-самці лінії Вістар піддавалися впливу середовища з високим рівнем стресу і неврологічні та нервово-психічні захворювання, пов'язані з пошкодженням клітин і апоптозом, спостерігалися в їх головному мозку, такі як нейродегенеративні захворювання, депресія і шизофренія. Продемонстровано, що введення мангіферину (15, 30 та 60 мг/кг; перорально) запобігає дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі стресу, нейрозапалення та оксидативне ушкодження [111].

Як мономер традиційної китайської медицини, було продемонстровано, що мангіферин відіграє пряму та допоміжну роль в онкотерапії. Мангіферин ефективно пригнічує прогресування пухлинного клітинного циклу.

Ряд досліджень показали здатність мангіферину пригнічувати канцерогенез і ріст ракових клітин шляхом індукції апоптозу *in vitro* та *in vivo*. Мангіферин демонструє протилежну та профілактичну дію на клітини лейкемії HL60. Мангіферин діє на кілька прозапальних факторів транскрипції, факторів росту, білків клітинного циклу, цитокінів, кіназ, молекул адгезії, хемокінів і запальних ферментів шляхом інгібування стадій ініціації, стимулювання та метастазування раку [110,111].

Було підтверджено, що мангіферин ініціює зупинку клітинного циклу фази G2/M через регуляцію сигнального шляху CDK1-циклін B1 [112-114]. Синтез ДНК здійснюється під час S-фази клітинного циклу, і лікування мангіферином викликає затримку S-фази в клітинах колоректального раку HT29 і клітинах HeLa раку шийки матки [115]. Окрім інгібуючої дії на клітинний цикл, мангіферин індукує апоптоз пухлинних клітин. Ядерний фактор- κ B (NF- κ B) є фактором транскрипції, який індукує проліферацію ракових клітин [116].

Ряд досліджень сприяли розумінню основного молекулярного механізму мангіферину в онкотерапії [117-119]. У клітинах карциноми молочної залози людини MCF-7 мангіферин регулює сигнальний шлях циклін-залежної кінази 1-циклін B1 і індукує зупинку клітинного циклу фази G2/M, щоб пригнічувати ріст пухлинних клітин. Крім того, було продемонстровано, що він інгібує шлях

протеїнкінази C (PKC)-NF- κ B, щоб індукувати апоптозну загибель клітин. Крім того, експерименти *in vivo*, проведені на моделі щура з ксенотрансплантатом MCF-7, підтвердили результати *in vitro* [118]. Подібним чином, у клітинах карциноми легенів людини A549 мангіферин виявляє протипухлинні властивості, індукуючи зупинку клітинного циклу фази G2/M через пригнічення циклін-залежної кінази 1-циклін B1 сигнального шляху та індукуючи апоптотичну смерть клітин шляхом інгібування PKC-NF- κ B [117].

Дільшара та ін. [120] визначили, що мангіферин значно знижує TNF α -індуковану активність MMP-9, знижує активність ядерного фактора- κ B (NF- κ B) і пригнічує ядерну транслокацію субодиниць NF- κ B p65 і p50 в андроген-чутливих клітинах аденокарциноми простати людини. Було також показано, що він пригнічує експресію NF- κ B (субодиниця p65) і I κ B α в мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC) у щурів із хронічним бронхітом, спричиненим сигаретним димом. Це значно знижує сироваткові рівні високочутливих C-реактивних білків (Hs-CRP) і TNF α , а також зменшує хронічне запальне пошкодження бронхіол периферальних мононуклеарних клітинах крові [121].

Дослідження Прабху та ін. [122] продемонстрували, що профілактичне лікування мангіферином (100 мг/кг) протягом 28 днів регулює систему захисту тканин від пошкодження серця. Було також продемонстровано, що мангіферин покращував параметри серцевого кровотоку та порушення волокон залежно від дози після однієї внутрішньовенної ін'єкції мангіферину (5, 10 або 20 мг/кг) в експериментальній моделі [123,124]. Введення мангіферину (20 мг/кг протягом 4 тижнів) відновлює функцію серцевого викиду, зменшує накопичення TNF- α і розщепленої каспази-3, а також підвищує регуляцію Bcl-2 [125]. Крім того, мангіферин має терапевтичний ефект на ремоделювання лівого шлуночка і покращує роботу серця. Застосування мангіферину (50 або 100 мг/кг протягом 5 тижнів) також захищає від спричиненої доксорубіцином смертності та аномалії електрокардіограми, знижує експресію біохімічних маркерів серцевої токсичності, таких як дегідрогеназа та ізофермент креатинфосфокінази [126].

Guo та інші виявили, що мангіферин (50 і 150 мг/кг) полегшує гіпертригліцеридемію шляхом модулювання експресії генів, які беруть участь в окисненні ліпідів і ліпогенезі. Маса тіла, маса печінки, маса вісцерального жиру, сироваткові тригліцериди, концентрація ВЖК, рівні печінкових ТГ, вміст ВЖК у печінці та м'язах значно знижуються після лікування мангіферином [127].

Мангіферин виявляє протизапальну активність. Дослідження з метою виявлення лікувального потенціалу мазі на основі мангіферину у шурів з ослабленим імунітетом показало, що мангіферин полегшує загоєння ран за рахунок покращеного закриття ран, організованого відкладення колагену та формування грануляційної матриці [128]. Він також залежно від дози інгібує запальні цитокіни, фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), оксид азоту (NO) і NF- κ Bin в експериментах *in vitro* та *in vivo* на мишах, що свідчить про те, що це механізм протизапальної дії [89,129].

Мангіферин використовується при декількох аутоімунних запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, дерматит і псоріаз. Він також використовується в складі косметичних засобів, завдяки антиоксидантним і УФ-захисним властивостям [1, 130, 131].

Експериментально підтверджено, що мангіферин виявляє антибактеріальну дію проти двох видів бактерій: *Staphylococcus aureus* (грампозитивний) і *Salmonella typhi* (грамнегативний), а також протигрибкову (*S. cerevisiae*, *C. albicans*, *A. niger*, *A. flavus* і *T. aurantiacus*) та антипротозойну (*C. parvum*) дію [77].

Мангіферин володіє противірусною дією проти проти ВІЛ-1, HSV-1 і HSV-2 [76, 132-134].

У дослідженнях Zheng MS та Lu ZY з використанням техніки культивування тканин вперше продемонстровано противірусну дію мангіферину та ізомангіферину проти вірусу простого герпесу I типу (HSV-I). За допомогою логарифмічного визначення інгібування HSV-I виявлено, що ізомангіферин дещо перевищував такі контрольні препарати, як ацикловір, ідоксуридин і циклоцитидин, у \log на 0,27-0,50, і що мангіферин був нижчим, ніж ізомангіферин у \log на 0,53. Противірусний ефект мангіферину та ізомангіферину, імовірно, пояснюється їх здатністю пригнічувати реплікацію вірусу в клітинах [133].

Дослідженнями дії мангіферину, екстрагованого з листя манго (*Mangifera indica*), проти вірусу простого герпесу типу 2 (HSV-2) *in vitro* встановлено, що 50 % ефективна концентрація проти утворення бляшок HSV-2 у клітинах HeLa становила 111,7 мікрограмів на мл-1, а концентрації 33 і 80 мікрограмів на мл-1 знижували продуктивність реплікації вірусу на 90 % (EC90) і 99 % (EC99), відповідно. Мангіферин безпосередньо не інактивував HSV-2. Результати тестів на додавання та видалення препарату свідчать про те, що мангіферин пригнічує пізню реплікацію HSV-2 [134].

На основі мангіферину з трави солодушки альпійської (*Hedysarum alpinum* L.) випускається препарат Алпізарин, виробництва «Фармцентр

«Вілар», РФ, який використовують для лікування герпесу та інших вірусних захворювань.

Також існує препарат Мангогерпін, крем для зовнішнього застосування 5% у тубах (1 г містить мангіферину 0,05 г по 10,0 г) та капсули по 100 мг № 20 (1 капсула містить мангіферину 0,1 г) «BV Pharma Joint Venture Company (BV Pharma)», В'єтнам.

Препарати мають противірусну активність щодо ДНК-вмісних вірусів (*Herpes simplex* I і II типу, *Varicella zoster*, меншою мірою – цитомегаловірусу і вірусу імунодефіциту людини). Інгібують репродукцію вірусу простого герпесу ранніх стадіях його розвитку.

Згідно з Anand та ін. і Gold-Smith та ін. мангіферин демонструє мінімальну токсичність *in vitro* та *in vivo* [75,135].

Дослідженнями ряду вчених [136,137], встановлено, що розчинність мангіферину становить лише 0,111 мг/мл. Крім того, Хан та інші [138] продемонстрували, що пероральна біодоступність мангіферину становила лише 1,2 %. Це може бути пов'язано з його низькою ліпофільністю, поганою проникністю кишкової мембрани, низьку біодоступність [139], високий метаболізм першого проходження через печінку [140, 141] та низьким пероральним всмоктуванням, головним чином через його погану розчинність [142]. Існує велика кількість досліджень, які повідомляють про погане пероральне всмоктування мангіферину [143-145]. Ці дані разом свідчать про те, що, незважаючи на широкий спектр фармакологічної активності, мангіферин має низьку розчинність, трансмембранну проникність і біодоступність, що обмежує фармацевтичну розробку та застосування мангіферину. Тому необхідно розробити нові стратегії фармацевтичної розробки, щоб підвищити ефективність перорального застосування [77].

Дослідження виявили здатність мангіферину зворотньо пригнічувати активність еластази та колагенази, а також проникати через роговий шар і переходити в епідерміс і дерму. Оскільки коефіцієнт розподілу жиру та води мангіферину є відносно високим, пероральна абсорбція низька, що свідчить про те, що мангіферин краще всмоктується через шкіру. Зокрема, для доставки мангіферину на шкіру та слизові оболонки, уражені герпетичною інфекцією, необхідні м'які форми, що характеризуються біосумісністю та високою проникальною здатністю [1].

Тому перспективним є розробка нових м'яких лікарських форм з мангіферином для нашкірного застосування.

Висновки

У цьому огляді всебічно проаналізовано та узагальнено джерела та методи отримання

мангіферину, властивості мангіферину та основні фармакологічні дії мангіферину, які були представлені в науковій літературі, щоб продемонструвати використання мангіферину як потенційно нового терапевтичного препарату. Встановлено, що значна кількість опублікованих наукових досліджень, проведених *in vitro* та *in vivo* підтверджує різнопланові властивості мангіферину: болезаспокійливу, антидіабетичну, антисклеротичну, протимікробну та противірусну, кардіо-, гепато- та нейропротекторну, протизапальну, протиалергічну, інгібіторну MAO та покращення пам'яті, а також радіозахисну проти рентгенівського, гамма- та ультрафіолетового випромінювання. Що підтверджує високий потенціал мангіферину для застосування як активного фармацевтичного інгредієнту у фармацевтичній промисловості і є перспективним для розробки нових лікарських засобів. Розуміння основних механізмів дії мангіферину відкриває можливості для раціональної розробки нових профілактичних і терапевтичних засобів.

Analysis of experience and prospects of mangiferin use in medicine and pharmacy

Yaromiy Maryana, Polovko Nataliia

Aim. Analysis of literature data and determination of the therapeutic potential of mangiferin and prospects for its use in medicine and pharmacy. **Materials and methods.**

Electronic sources of information and a number of scientific publications of domestic and foreign scientists were used as research materials. The analysis was carried out on the basis of electronic databases for the period 2002-2022, which formed the empirical basis of the study. Logical, system-analytical, structural-functional and comparative methods of analysis were used. **Results and discussion.** Mangiferin is a biologically active ingredient, which is mainly isolated from the mango tree, has potent multifactorial pharmacological effects, including antioxidant, antidiabetic, antitumor, cardioprotective, neuroprotective, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral and immunomodulatory effects. However, its low solubility and bioavailability limit the oral use of mangiferin as a clinical therapeutic agent, and chemical and physical modification is required to expand its use. Studies have shown the ability of mangiferin to penetrate through the stratum corneum and pass into the epidermis and dermis, which indicates the feasibility of using mangiferin in preparations for topical use.

Conclusions. A significant number of published scientific studies conducted *in vitro* and *in vivo* confirm the diverse properties of mangiferin and that mangiferin has a high potential for use as an active pharmaceutical ingredient in the pharmaceutical industry and is

promising for the development of new dosage forms and their further research.

Keywords: mangiferin, antioxidant properties, antiviral activity, sources of mangiferin, application.

References

1. Pleguezuelos-Villa M, Nacher A, Hernández MJ et al. Mangiferin Nanoemulsions in treatment of Inflammatory Disorders and Skin Regeneration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. Vol. 564. P. 299-307. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.056.
2. Islam R, Bloch MB, Chamcheu R-CN et al. Anticancer properties of graviola (*Annona muricata*): a comprehensive mechanistic review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Vol. 2018. P. 1826170. DOI: 10.1155/2018/1826170.
3. Fujii A, Tetsuya O, Koji W et al. Identification of anti-inflammatory constituents in *Phellodendron cortex* and *Coptidis rhizoma* by monitoring the suppression of nitric oxide production. *J. Nat. Med.* 2017. Vol. 71 (4). P. 745-756. DOI:10.1007/s11418-017-1107-4.
4. Khazdair MR, Ghorani V, Alavinezhad A et al. Pharmacological effects of *Zataria multiflora* Boiss L. and its constituents focus on their anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 32 (1). P. 26-50. DOI: 10.1111/fcp.12331.
5. Strus O, Polovko N, Plaskonis Y. The investigation of the development of a cream composition with the spropel extract. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11 (7). P. 147-150. DOI:10.22159/ajpcr.2018.v11i7.23575.
6. Okafo SE, Chukwu A. Studies on sida acuta hydrogel I: Processing and physicochemical properties of the derived hydrogel obtained from South East Nigeria. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2017. Vol. 9. P. 5-11. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i6.10097.
7. Bhardwaj A, Modi KP. Pharmacognostical screening and determination of antioxidant activity of *Nelumbo nucifera* Gaertn ethanol seed extract by different *in vitro* models. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2017. Vol. 9. P. 64-70. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i3.16362.
8. Deng S, Cheng J, Jinmin Z et al. Natural compounds for the treatment of psoriatic arthritis: a proposal based on multi-targeted osteoclastic regulation and on a preclinical study. *Res. Protocols*. 2017. Vol. 6 (7). P. e132. DOI: 10.2196/resprot.7636.
9. Deng S, May BH, Zhang AL et al. Topical herbal formulae in the management of psoriasis: systematic review with meta-analysis of clinical studies and investigation of the pharmacological actions of the main herbs. *Phytotherapy Res*. 2014. Vol. 28 (4). P. 480-497. DOI: 10.2196/resprot.7636.
10. Liu K, Wu L, Shi X, Wu F. Protective effect of naringin against ankylosing spondylitis via ossification, inflammation and oxidative stress in mice. *Exp.*

- Therapeutic Medicine. 2016. Vol. 12 (2). P. 1153–1158. DOI: 10.3892/etm.2016.3410.
11. Sheng X, Wang J, Guo J et al. Effects of baicalin on diabetic cardiac autonomic neuropathy mediated by the P2Y12 receptor in rat stellate ganglia. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 46 (3). P. 986–998. DOI: 10.1159/000488828.
 12. Zhao L, Fang C, Feng T et al. Combination treatment with quercetin and resveratrol attenuates high fat diet-induced obesity and associated inflammation in rats via the AMPK α 1/SIRT1 signaling pathway. *Exp. Therapeutic Med.* 2017. Vol. 14 (6). P. 5942–5948. DOI: 10.3892/etm.2017.5331.
 13. Mir-Palomo S, Nacher A, Díez-Sales O et al. Inhibition of skin inflammation by baicalin ultradeformable vesicles. *Int. J. Pharm.* 2016. Vol. 511 (1). P. 23–29. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.136.
 14. Pleguezuelos-Villa M, Mir-Palomo S, Díez-Sales O et al. A novel ultradeformable liposomes of naringin for anti-inflammatory therapy. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces* 2018. Vol. 162. P. 265–270. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.068.
 15. Imran M, Arshad MS, Butt MS et al. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. P. 84. DOI: 10.1186/s12944-017-0449-y.
 16. Zhao Y, Wang W, Wu X et al. Mangiferin antagonizes TNF- α -mediated inflammatory reaction and protects against dermatitis in a mice model. *Int. Immunopharmacol.* 2017. Vol. 45. P. 174–179. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.02.014.
 17. Ochocka R, Hering A, Stefanowicz-Hajduk J et al. The effect of mangiferin on skin: Penetration, permeation and inhibition of ECM enzymes. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (7). P. e0181542. DOI: 10.1371/journal.pone.0181542.
 18. Matkowski A, Kuś P, Górska E, Woźniak D. Mangiferin - a bioactive xanthonoid, not only from mango and not just antioxidant. *Mini Rev Med Chem.* 2013. Vol. 13 (3). P. 439-455.
 19. Korkina LG. Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: From plant defense to human health. *Cellular and Molecular Biology.* 2007. Vol. 53 (1). P. 15-25.
 20. Benard O, Chi Y. Medicinal Properties of Mangiferin, Structural Features, Derivative Synthesis, Pharmacokinetics and Biological Activities. *Mini reviews in medicinal chemistry.* 2015. Vol. 15 (7). P. 582-594. DOI: 10.2174/1389557515666150401111410.
 21. Zolotareva OK, Podorvanov VV, Dubyna DV. Polyphenolic compounds of macrophytes and their ecological importance. *Ukr. Bot. J.* 2017. Vol. 74 (4). P. 373–384. DOI: 10.15407/ukrbotj74.04.373.
 22. Gabr AMM, Mabrok HB, Sytar O, Smetanska I. Recent advances toward development of plant cell culture process for sustainable production of lignans and their health benefits. In: Malik S. (eds). *Exploring Plant Cells for the Production of Compounds of Interest.* Springer, Cham., 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-58271-5_10.
 23. Isaev DI, Kerimov UB, Kovalyov SV, Zatylnikova OO. Xanthones from rhizomes of *Iris ibricata* Lindl. and *Iris pseudacorus* L. *Pharmacom.* 2009. Vol. 4. P. 24-28.
 24. Du S, Liu H, Lei T et al. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders (Review). *Mol Med.* 2018. Vol. 18 (6). P. 775-786. DOI: 10.3892/mmr.2018.9529.
 25. Krechun AV. Study of biologically active substances of Hungarian roosters and development of substances based on them. *Dissertation.* Kharkiv, 2020. 250 p.
 26. Maji HS, Maji S, Roy R, et al. Isolation of mangiferin from flowering buds of mangifera indica l and its evaluation of in vitro antibacterial activity. *JPA.* 2015. Vol. 4. P. 49-56.
 27. Iseda S. On Mangiferin, the Coloring Matter of Mango (*Mangifera-Indica* Linn.). V. Identification of Sugar Component and the Structure of Mangiferin. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 1957 . Vol. 30 (6). P. 629-633. DOI: 10.1246/bcsj.30.629.
 28. Ajila CM, Rao LJ, Rao UJSP. Characterization of bioactive compounds from raw and ripe *Mangifera indica* L. peel extracts. *Food and Chemical Toxicology.* 2010. Vol. 48 (12). P. 3406-3411. DOI: 10.1016/j.fct.2010.09.012.
 29. Qin JP, Deng JG, Feng X et al. Quantitative RP-LC Analysis of Mangiferin and Homomangiferin in *Mangifera indica* L. Leaves and in *Mangifera persiciforma* CY Wu et TL Ming Leaves. *Chromatographia.* 2008. Vol. 68 (11-12). P. 955-960. DOI: 10.1365/s10337-008-0842-9.
 30. Singh VK. Physiological and biochemical changes with special reference to mangiferin and oxidative enzymes level in malformation resistant and susceptible cultivars of mango (*Mangifera indica* L.). *Scientia Horticulturae.* 2006. Vol. 108 (1) P. 43-48. DOI: 10.1016/j.scienta.2006.01.007.
 31. Pardo-Andreu GL, Philip SJ, Riano A et al. *Mangifera indica* L. (Vimang) protection against serum oxidative stress in elderly humans. *Archives of Medical Research.* 2006. Vol. 37 (1). P. 158-164. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.04.017.
 32. Sun QH, Sun AL, Liu RM. Preparative isolation and purification of four compounds from the Chinese medicinal herb *Rhizoma Anemarrhenae* by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography A.* 2006. Vol. 1104 (1-2). P. 69-74. DOI: 10.1016/j.chroma.2005.11.046.
 33. Islam MN, Yoo HH, Lee J et al. Simultaneous Determination of Bioactive Xanthone Glycosides and Norlignans from Ethanolic Extract of *Anemarrhena*

- asphodeloides by Liquid Chromatography. *Journal of AOAC International*. 2008. Vol. 91 (6). P. 1271-1277.
34. Matkowski A, Ku P, Janda B et al. Isolation and antioxidant activity evaluation of mangiferin from *Belamcandae rhizoma*. *Acta Biochimica Polonica*. 2009. Vol. 56 (S3). P. 14-15.
35. Wagner H, Bauer R, Melchart D et al. *Chromatographic Fingerprint Analysis of Herbal Medicines*. Springer Vienna, 2011. P 127-139.
36. Mykhailenko O, Chetvernaya S, Bezruk I et al. Bioactive constituents of *Iris hybrida* (Iridaceae): Processing effect. *Biomedical Chromatography*. 2022. Vol. 36 (7). P. e5369. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmc.5369>.
37. Mykhailenko O, Buydin Y, Ivanauskas L et al. Innovative GACP Approaches for Obtaining the Quality *Iris hybrida* Leaves for the Pharmaceutical Industry. *Chem. Biodiversity*. 2022. Vol. 19 (4). P. e202200149. DOI: [10.1002/cbdv.202200149](https://doi.org/10.1002/cbdv.202200149).
38. Meszaros S. Evolutionary Significance of Xanthenes in Gentianaceae - a Reappraisal. *Biochemical Systematics and Ecology*. 1994. Vol. 22 (1). P. 85-94. DOI: [10.1016/0305-1978\(94\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0305-1978(94)90118-X).
39. Kitanov GM, Nedialkov PT. Mangiferin and isomangiferin in some *Hypericum* species. *Biochemical Systematics and Ecology*. 1998. Vol. 26 (6). P. 647-653.
40. Karunanayake EH, Sirimanne SR. Mangiferin from the Root Bark of *Salacia Reticulata*. *Journal of Ethnopharmacology*. 1985. Vol. 13 (2). P. 227-228. DOI: [10.1016/0378-8741\(85\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0378-8741(85)90010-8).
41. Shastri V, Haldankar A, Kadam N. HPLC Estimation of Mangiferin in *Salacia chinensis* Linn. *Asian Journal of Chemistry*. 2009. Vol. 21 (9). P. 6679-6682.
42. Alhazimi HMG, Miana GA. Naturally Occurring Xanthenes in Higher-Plants and Ferns. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*. 1990. Vol. 12 (2). P. 174-188.
43. Talamond P, Conejero G, Verdeil JL, Poessel JL. Isolation of Cglycosyl Xanthenes from *Coffea pseudozanguebariae* and Their Location. *Natural Product Communications*. 2011. Vol. 6 (12). P. 1885-1888.
44. Talamond P, Mondolot L, Gargadennec A et al. First report on mangiferin (Cglucosyl-xanthone) isolated from leaves of a wild coffee plant, *Coffea pseudozanguebariae* (Rubiaceae). *Acta Botanica Gallica*. 2008. Vol. 155 (4). P. 513-519.
45. Augustyn WA, Combrinck S, Botha BM. Comparison of mangiferin in mango leaf and honeybush infusions. *Planta Medica*. 2011. Vol. 77 (12). P. 1326-1326. DOI: [10.1055/s-0031-1282469](https://doi.org/10.1055/s-0031-1282469).
46. van der Merwe JD, Joubert E, Richards ES et al. A comparative study on the antimutagenic properties of aqueous extracts of *Aspalathus linearis* (rooibos), different *Cyclopia* spp. (honeybush) and *Camellia sinensis* teas. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006. Vol. 611 (1-2). P. 42-53. DOI: [10.1016/j.mrgentox.2006.06.030](https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.06.030).
47. Joubert E, Otto F, Gruner S, Weinreich B. Reversed-phase HPLC determination of mangiferin, isomangiferin and hesperidin in *Cyclopia* and the effect of harvesting date on the phenolic composition of *C. genistoides*. *European Food Research and Technology*. 2003. Vol. 216 (3). P. 270-273.
48. Kokotkiewicz A, Luczkiewicz M. Honeybush (*Cyclopia* sp.) - A rich source of compounds with high antimutagenic properties. *Fitoterapia*. 2009. Vol. 80 (1). P. 3-11. DOI: [10.1016/j.fitote.2008.11.001](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2008.11.001).
49. Chen YH, Chang FR, Lin YJ et al. Identification of antioxidants from rhizome of *Davallia solida*. *Food Chemistry*. 2008. Vol. 107 (2). P. 684-691. DOI: [10.1016/j.foodchem.2007.08.066](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.08.066).
50. de Beer D, Joubert E. Development of HPLC method for *Cyclopia subternata* phenolic compound analysis and application to other *Cyclopia* spp. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2010. Vol. 23 (3). P. 289-297. DOI: [10.1016/j.jfca.2009.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jfca.2009.10.006).
51. Kim W-J, Veriansyah B, Lee Y-W et al. Extraction of mangiferin from Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) using subcritical water. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2010. Vol. 16 (3). P. 425-430. DOI: [10.1016/j.jiec.2009.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jiec.2009.08.008).
52. Vyas A, Syeda K, Ahmad A et al. Perspectives on Medicinal properties of Mangiferin. *Mini Rev. Med. Chem*. 2012. Vol. 12 (5). P. 412-425. DOI: [10.2174/138955712800493870](https://doi.org/10.2174/138955712800493870).
53. Sethiya NK, Trivedi A, Patel MB, Mishra SH. Comparative pharmacognostical investigation on four ethanobotanicals traditionally used as Shankhpushpi in India. *J. Adv. Pharmaceut. Tech. Res*. 2010. Vol. 1 (4). P. 388-395. DOI: [10.4103/0110-5558.76437](https://doi.org/10.4103/0110-5558.76437).
54. Dineshkumar B, Mitra A, Manjunatha M. Studies on the anti-diabetic and hypolipidemic potentials of mangiferin (Xanthone Glucoside) in streptozotocin-induced Type 1 and Type 2 diabetic model rats. *Int. J. Adv. Pharmaceut. Sci*. 2010. Vol. 1. P. 75-85. DOI: [10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01009](https://doi.org/10.5138/ijaps.2010.0976.1055.01009).
55. Singh SK, Kumar Y, Kumar SS et al. Antimicrobial Evaluation of Mangiferin Analogues. *Ind. J. Pharm. Sci*. 2009. Vol. 71 (3). P. 328-331. DOI: [10.4103/0250-474X.56023](https://doi.org/10.4103/0250-474X.56023).
56. Luo F, Lv Q, Zhao Y et al. Quantification and Purification of Mangiferin from Chinese Mango (*Mangifera indica* L.) Cultivars and Its Protective Effect on Human Umbilical Vein Endothelial Cells under H(2)O(2)-induced Stress. *Intl. J. Mol. Sci*. 2012. Vol. 13 (9). P. 11260-11274. DOI: [10.3390/ijms130911260](https://doi.org/10.3390/ijms130911260).
57. Jyotshna, Srivastava P, Killadi B, Shanker K. Unidimensional double development HPTLC-densitometry method for simultaneous analysis of mangiferin and lupeol content in mango (*Mangifera*

- indica) pulp and peel during storage. *Food Chem.* 2015. Vol. 176. P. 91-98. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.12.034.
58. Sethiya NK, Nahata A, Dixit VK. Comparative thin layer chromatographic investigations on commercial sources of Shankhpushpi in India. *Pharmacog. J.* 2009. Vol. 1 (3). P. 224-226.
59. Lucchesi ME, Chemat F, Smadja J. Solvent –free microwave extraction of essential oils from aromatic herbs; comparison with conventional hydro-distillation. *J Chromatogr.* 2004. Vol. 1043. P. 323-327. DOI: 10.1016/j.chroma.2004.05.083.
60. Singh SK, Tiwari RM, Sinha SK et al. Antimicrobial evaluation of mangiferin and its synthesized analogues. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2012. Vol. 2 (2). P. S884-S887. DOI: 10.1016/S2221-1691(12)60329-3.
61. Salomon S, Sevilla I, Betancourt R et al. Extraction of mangiferin from *Mangifera indica* L. leaves using microwave assisted Technique. *Emir. J Food Agric.* 2014. Vol. 26 (7). P. 616-622. DOI: 10.9755/ej-fa.v26i7.18188.
62. Barreto J, Trevisan M, Hull W et al. Characterization and Quantitation of Polyphenolic Compounds in Bark, Kernel, Leaves, and Peel of Mango (*Mangifera indica* L.). *Journal of agricultural and food chemistry.* 2008. Vol. 56. P. 5599-5610. DOI: 10.1021/jf800738r.
63. Zou T-B, Xia E-Q, He T-P et al. Ultrasound-Assisted Extraction of Mangiferin from Mango (*Mangifera indica* L.) Leaves Using Response Surface Methodology. *Molecules.* 2014. Vol. 19 (2). P. 1411–1421. DOI: 10.3390/molecules19021411.
64. Zou T-B, Wu H, Li H et al. Comparison of microwave-assisted and conventional extraction of mangiferin from mango (*Mangifera indica* L.) leaves. *J. Sep. Sci.* 2013. Vol. 36. P. 3457–3462. DOI: 10.1002/jssc.201300518.
65. Prado IM, Prado GHC, Prado JM, Meireles MAA. Supercritical CO₂ and low-pressure solvent extraction of mango (*Mangifera indica*) leaves: Global yield, extraction kinetics, chemical composition and cost of manufacturing. *Food Bioprod. Process.* 2013. Vol. 91. P. 656–664. DOI: 10.1016/j.fbp.2013.05.007.
66. Lerma-Torres JM, Navarro-Ocaña A, Calderón-Santoyo M et al. Preparative scale extraction of mangiferin and lupeol from mango (*Mangifera indica* L.) leaves and bark by different extraction methods. *J Food Sci Technol.* 2019. Vol. 56 (10). P. 4625-4631. DOI: 10.1007/s13197-019-03909-0.
67. Ruiz-Montañez G, Ragazzo-Sánchez JA, Calderón-Santoyo M et al. Evaluation of extraction methods for preparative scale obtention of mangiferin and lupeol from mango peels (*Mangifera indica* L.). *Food Chem.* 2014. Vol. 159. P. 267-272. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.03.009.
68. Aspé E, Fernández K. The effect of different extraction techniques on extraction yield, total phenolic, and anti-radical capacity of extracts from *Pinus radiata* Bark. *Industrial crops and products.* 2011. Vol. 34 (1). P. 838-844. DOI: 10.1016/j.indcrop.2011.02.002.
69. Stoilova I, Gargova S, Stoyanova A, Ho L. Antimicrobial and antioxidant activity of the polyphenol mangiferin. *Herba Pol.* 2005. Vol. 51. P. 37-44.
70. Perrucci S, Fichi G, Buggiani C et al. Efficacy of mangiferin against *Cryptosporidium parvum* in a neonatal mouse model. *Parasitol Res.* 2006. Vol. 99. P. 184-188. DOI: 10.1007/s00436-006-0165-4.
71. Guha S, Ghosal S, Chattopadhyay U. Antitumor, immunomodulatory and anti-HIV effect of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone. *Chemotherapy.* 1996. Vol. 42 (6). P. 443-451. DOI: 10.1159/000239478.
72. Rajendran P, Ekambaram G, Sakthisekaran D. Protective role of mangiferin against benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in experimental animals. *Biol Pharm Bull.* 2008. Vol. 31 (6). P. 1053-1058. DOI: 10.1248/bpb.31.1053.
73. Sarkar A, Sreenivasan Y, Ramesh GT, Manna SK. Beta-D-Glucoside suppresses tumor necrosis factor-induced activation of nuclear transcription factor kB but potentiates apoptosis. *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279 (32). P. 33768-33781. DOI: 10.1074/jbc.M403424200.
74. Leiro JM, Alvarez E, Arranz JA et al. In vitro effects of mangiferin on superoxide concentrations and expression of the inducible nitric oxide synthase, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta genes. *Biochem Pharmacol.* 2003. Vol. 65 (8). P. 1361-1371. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00041-8.
75. F, Fernandez A, Bishop K. Mangiferin and cancer: mechanisms of action. *Nutrients.* 2016. Vol. 8 (7). P. 396. DOI: 10.3390/nu8070396.
76. Wang RR, Gao YD, Ma CH et al. Mangiferin, an anti-HIV-1 agent targeting protease and effective against resistant strains. *Molecules.* 2011. Vol. 16 (5). P. 4264-4277. DOI: 10.3390/molecules16054264.
77. Rechenchoski D, Galhardi L, Cunha A et al. Antiviral potential of mangiferin against poliovirus. *International Journal of Pharmacological Research.* 2018. Vol. 8. P. 34. DOI: 10.7439/ijpr.v8i4.4706.
78. Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S et al. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2005. Vol. 97 (3). P. 497-501. DOI: 10.1016/j.jep.2004.12.010.
79. Sellamuthu PS, Muniappan BP, Perumal SM, Kandasamy M. Antihyperglycemic effect of mangiferin in streptozotocin induced diabetic rats. *J Health Sci.* 2009. Vol. 55 (2). P. 206-214. DOI: 10.1248/jhs.55.206.
80. Saleh S, El-Maraghy N, Reda E, Barakat W. Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic

- insulin-resistant rats by mangiferin: Role of adiponectin and TNF- α . *An Acad Bras Cienc.* 2014. Vol. 86 (4). P. 1935-1948. DOI: 10.1590/0001-3765201420140212.
81. Joubert E, Richards ES, van der Merwe JD et al. Effect of species variation and processing on phenolic composition and in vitro antioxidant activity of aqueous extracts of *Cyclopia* spp. (honeybush tea). *J. Agri. Food Chem.* 2008. Vol. 56 (3). P. 954-963. DOI: 10.1021/jf072904a.
82. Pauletti PM, Castro-Gamboa I, Silva DHS et al. New antioxidant Cglucosylxanthenes from the stems of *Arrabidaea samydoidea*. *Journal of Natural Products.* 2003. Vol. 66 (10). P. 1384-1387. DOI: 10.1021/np030100t.
83. Ghosh M, Das J, Sil PC. D(+) galactosamine induced oxidative and nitrosative stress-mediated renal damage in rats via NF-kappa B and inducible nitric oxide synthase (iNOS) pathways is ameliorated by a polyphenol xanthone, mangiferin. *Free Radical Research.* 2012. Vol. 46 (2). P. 116-132. DOI: 10.3109/10715762.2011.644240.
84. García D, Escalante M, Delgado R et al. Anthelmintic and antiallergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and mangiferin. *Phytother Res.* 2003. Vol. 17. P. 1203-1208. DOI: 10.1002/ptr.1343.
85. Rivera DG, Balmaseda IH, León AA et al. Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin. *J Pharm Pharmacol.* 2006. Vol. 58 (3). P. 385-392. DOI: 10.1211/jpp.58.3.0014.
86. Telang M, Dhulap S, Mandhare A, Hirwani R. Therapeutic and cosmetic applications of mangiferin: A patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2013. Vol. 23 (12). P. 1561-1580. DOI: 10.1517/13543776.2013.836182.
87. Garrido G, González D, Lemus Y et al. In vivo and in vitro antiinflammatory activity of *Mangifera indica* L. extract (Vimang®). *Pharmacol Res.* 2004. Vol. 50 (2). P. 143-149. DOI: 10.1016/j.phrs.2003.12.003.
88. Saha S, Sadhukhan P, Sil PC. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors.* 2016. Vol. 42 (5). P. 459-474. DOI: 10.1002/biof.1292.
89. Dar A, Faizi S, Naqvi S et al. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: The structure activity relation-ship. *Biol Pharm Bull.* 2005. Vol. 28 (4). P. 596-600. DOI: 10.1248/bpb.28.596.
90. Duang XY, Wang Q, Zhou XD, Huang DM. Mangiferin: A possible strategy for periodontal disease to therapy. *Med Hypotheses.* 2011. Vol. 76 (4). P. 486-488. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.11.029.
91. Garrido-Suárez BB, Garrido G, Delgado R et al. A *Mangifera indica* L. extract could be used to treat neuropathic pain and implication of mangiferin. *Molecules.* 2010. Vol. 15 (12). P. 9035-9045. DOI: 10.3390/molecules15129035.
92. Pokorski M. Mangiferin - A Nutraceutical with Clinical Implications. *Vitam Miner.* 2013. Vol. 3. P. e122.
93. Makare N, Bodhankar S, Rangari V. Immunomodulatory activity of alcoholic extract of *Mangifera indica* Linn. in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2001. Vol. 78 (2-3). P. 133-137. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00326-9.
94. Jagetia GC, Venkatesha VA. Mangiferin protects human peripheral blood lymphocytes against γ -radiation-induced DNA strand breaks: a fluorescence analysis of DNA unwinding assay. *Nutrition Research.* 2006. Vol. 26 (6). P. 303-311. DOI: 10.1016/j.nutres.2006.06.011.
95. Rodríguez J, Di Pierro D, Gioia M et al. Effects of a natural extract from *Mangifera indica* L, and its active compound, mangiferin, on energy state and lipid peroxidation of red blood cells. *Biochim Biophys Acta.* 2006. Vol. 1760 (9). P. 1333-1342. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.04.005.
96. Wilkinson A, Monteith G, Shaw P et al. Effects of the Mango Components Mangiferin and Quercetin and the Putative Mangiferin Metabolite Norathyriol on the Transactivation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Isoforms. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2008. Vol. 56. P. 3037-3042. DOI: 10.1021/jf800046n.
97. Sekar V, Mani S, Malarvizhi R et al. Positive interaction of mangiferin with selected oral hypoglycemic drugs: A therapeutic strategy to alleviate diabetic nephropathy in experimental rats. *Mol. Biol. Rep.* 2020. Vol. 47 (6). P. 4465-4475. DOI: 10.1007/s11033-020-05517-0.
98. Wang X, Gao L, Lin H et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli. *Eur. J. Pharmacol.* 2018. Vol. 824. P. 170-178. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.009.
99. Sellamuthu PS, Arulselvan P, Muniappan BP, Kandasamy M. Effect of mangiferin isolated from *Salacia chinensis* regulates the kidney carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012. Vol. 2 (3). P. S1583-S1587. DOI: 10.1016/S2221-1691(12)60457-2.
100. Rajendran P, Rengarajan T, Nishigaki Y et al. In vitro studies on mangiferin protection against cadmium-induced human renal endothelial damage and cell death via the MAP kinase and NF-j B pathways. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2016. Vol. 36 (1). P. 57-66. DOI: 10.3109/10799893.2015.1019137.
101. Walia V, Chaudhary SK, Sethiya NK. Therapeutic Potential of Mangiferin in the Treatment of Various Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disorders.

- Neurochem Int. 2020. Vol. 143. P. 104939. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104939.
102. Wang B, Wan J, Gong X et al. Mangiferin attenuates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and inducing adenosine production. *Int. Immunopharmacol.* 2015. Vol. 25 (1). P. 148–154. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.11.011.
103. Saha S, Sadhukhan P, Sinha K et al. Mangiferin attenuates oxidative stress induced renal cell damage through activation of PI3K induced Akt and Nrf-2 mediated signaling pathways. *Biochem. Biophys. Rep.* 2016. Vol. 5. P. 313–327. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.01.011.
104. Sahu AK, Verma VK, Mutneja E et al. Mangiferin attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in rats mediating modulation of MAPK pathway. *Mol. Cell. Biochem.* 2019. Vol. 452 (1-2). P. 141–152. DOI: 10.1007/s11010-018-3420-y.
105. He L, Peng X, Zhu J et al. Mangiferin attenuate sepsis-induced acute kidney injury via antioxidant and anti-inflammatory effects. *Am. J. Nephrol.* 2014. Vol. 40 (5). P. 441–450. DOI: 10.1159/000369220.
106. Lum P, Sekar M, Gan S et al. Therapeutic Potential of Mangiferin against Kidney Disorders and its Mechanism of Action: A Review. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2022. Vol. 29 (3). P. 1530-1542. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.11.016.
107. Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH et al. Mangiferin: A multipotent natural product preventing neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's disease models. *Pharmacol Res.* 2019. Vol. 146. P. 104336. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104336.
108. Sethiya NK, Mishra SH. Investigation of mangiferin, as a promising natural polyphenol xanthone on multiple targets of Alzheimer's disease. *Journal of Biologically Active Products from Nature.* 2014. Vol. 4 (2). P. 110-119. DOI: 10.1080/22311866.2014.921121.
109. Márquez L, García-Bueno B, Madrigal JL, Leza JC. Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress. *Eur J Nutr.* 2012. Vol. 51 (6). P. 729-739. DOI: 10.1007/s00394-011-0252-x.
110. Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N et al. Mangiferin in cancer chemoprevention and treatment: pharmacokinetics and molecular targets. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015. Vol. 35 (1). P. 76–84. DOI: 10.3109/10799893.2014.931431.
111. Xiao J, Liu L, Zhong Z et al. Mangiferin regulates proliferation and apoptosis in glioma cells by induction of microRNA-15b and inhibition of MMP-9 expression. *Oncol Rep.* 2015. Vol. 33 (6). P. 2815–2820. DOI: 10.3892/or.2015.3919.
112. Hu X, Moscinski LC. Cdc2: A monopotent or pluripotent CDK? *Cell Prolif.* 2011. Vol. 44 (3). P. 205-211. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2011.00753.x.
113. Peng ZG, Yao YB, Yang J et al. Mangiferin induces cell cycle arrest at G2/M phase through ATR-Chk1 pathway in HL-60 leukemia cells. *Genet Mol Res.* 2015. Vol. 14 (2). P. 4989-5002. DOI: 10.4238/2015.May.12.2.
114. Yao YB, Peng ZG, Liu ZF et al. Effects of mangiferin on cell cycle status and CDC2/Cyclin B1 expression of HL-60 cells. *Zhong Yao Cai.* 2010. Vol. 33 (1). P. 81-85.
115. du Plessis-Stoman D, du Preez J, van de Venter M. Combination treatment with oxaliplatin and mangiferin causes increased apoptosis and downregulation of NFκB in cancer cell lines. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2011. Vol. 8 (2). P. 177-184. DOI: 10.4314/ajtcam.v8i2.63206.
116. Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. NF-κB in development and progression of human cancer. *Virchows Archiv.* 2005. Vol. 446 (5). P. 475-482. DOI: 10.1007/s00428-005-1264-9.
117. Shi W, Deng J, Tong R et al. Molecular mechanisms underlying mangiferin-induced apoptosis and cell cycle arrest in A549 human lung carcinoma cells. *Mol Med Rep.* 2016. Vol. 13 (4). P. 3423-3432. DOI: 10.3892/mmr.2016.4947.
118. Lv J, Wang Z, Zhang L et al. Mangiferin induces apoptosis and cell cycle arrest in MCF-7 cells both in vitro and in vivo. *J Anim Vet Adv.* 2013. Vol. 12 (3). P. 352-359. DOI: 10.3923/javaa.2013.352-359.
119. Zou B, Wang H, Liu Y et al. Mangiferin induces apoptosis in human ovarian adenocarcinoma OVCAR3 cells via the regulation of Notch3. *Oncol Rep.* 2017. Vol. 38 (3). P. 1431-1441. DOI: 10.3892/or.2017.5814.
120. Dilshara M, Kang C-H, Choi Y-H, Gi Young K. Mangiferin inhibits tumor necrosis factor- α -induced matrix metalloproteinase-9 expression and cellular invasion by suppressing nuclear factor- κ B activity. *BMB reports.* 2015. Vol. 48. DOI: 10.5483/BMBRep.2015.48.10.003.
121. Wei ZQ, Yan L, Deng JG, Deng J. Mangiferin protects rats against chronic bronchitis via regulating NF- κ B (P65) and IkappaB α expression in mononuclear cells. *Yao Xue Xue Bao.* 2014. Vol. 49 (5). P. 596–601.
122. Prabhu S, Jainu M, Sabitha KE, Devi CS. Role of mangiferin on biochemical alterations and antioxidant status in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Ethnopharmacol.* 2006. Vol. 107 (1). P. 126-133. DOI: 10.1016/j.jep.2006.02.014.
123. Prabhu S, Jainu M, Sabitha KE, Shyamala Devi CS. Effect of mangiferin on mitochondrial energy production in experimentally induced myocardial infarcted rats. *Vascul Pharmacol.* 2006. Vol. 44 (6). P. 519-525. DOI: 10.1016/j.vph.2006.03.012.
124. Prabhu S, Narayan S, Devi C. Mechanism of protective action of mangiferin on suppression of inflammatory response and lysosomal instability in rat model of myocardial infarction. *Phytother Res.* 2009. Vol. 23. P. 756-760. DOI: 10.1002/ptr.2549.

125. Zheng D, Hou J, Xiao Y et al. Cardioprotective effect of mangiferin on left ventricular remodeling in rats. *Pharmacology*. 2012. Vol. 90 (1-2). P. 78-87. DOI: 10.1159/000339450.
126. Arozal W, Suyatna FD, Juniantito V et al. The effects of mangiferin (*Mangifera indica* L) in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014. Vol. 65 (11). P. 574-580. DOI: 10.1055/s-0034-1394457.
127. Guo F, Huang C, Liao X et al. Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. *Mol Nutr Food Res*. 2011. Vol. 55 (12). P. 1809-1818. DOI: 10.1002/mnfr.201100392.
128. Yadav VP, Shukla A, Choudhury S et al. IL1 β /TNF α /COX-2/VEGF axis responsible for effective healing potential of C-glucoside xanthone (mangiferin) based ointment in immunocompromised rats. *Cytokine*. 2022. Vol. 158. P. 156012. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156012.
129. Pardo-Andreu GL, Sánchez-Baldoquín C, Avila-González R et al. Fe(III) improves antioxidant and cytoprotecting activities of mangiferin. *Eur J Pharmacol*. 2006. Vol. 547 (1-3). P. 31-36. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.07.040.
130. Jeong J-J, Jang S-E, Hyam SR et al. Mangiferin ameliorates colitis by inhibiting IRAK1 phosphorylation in NF-KB and MAPK pathways. *Eur. J. Pharmacol*. 2014. Vol. 740. P. 652-661. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.06.013.
131. Garrido-Suárez BB, Garrido G, Castro-Labrada M et al. Anti-hypernociceptive effect of mangiferin in persistent and neuropathic pain models in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2014. Vol. 124. P. 311-319. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.06.019.
132. Yoosook C, Bunyaphrathatsara N, Boonyakiat Y, Kantasuk C. Antiherpes simplex virus activities of crude water extracts of Thai medicinal plants. *Phytomedicine*. 2000. Vol. 6 (6). P. 411-419. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80068-9.
133. Zheng MS, Lu ZY. Antiviral effect of mangiferin and isomangiferin on herpes simplex virus. *Chin Med J*. 1990. Vol. 103. P. 160-165.
134. Zhu XM, Song JX, Huang ZZ et al. Antiviral activity of mangiferin against herpes simplex virus type 2 in vitro. *Acta Pharmacol Sin*. 1993. Vol. 14 (5). P. 452-454.
135. Anand G, Ravinanthan M, Basaviah R, Shetty AV. In vitro antimicrobial and cytotoxic effects of *Anacardium occidentale* and *Mangifera indica* in oral care. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015. Vol. 7. P. 69-74. DOI: 10.4103/0975-7406.148780.
136. Acosta J, Sevilla I, Salomón S et al. Determination of mangiferin solubility in solvents used in the biopharmaceutical industry. *J. Pharmacy Pharmacognosy Res*. 2016. Vol. 4 (2). P. 49-53.
137. van der Merwe DJ, Joubert E, Manley M et al. Mangiferin glucuronidation: important hepatic modulation of antioxidant activity. *Food Chem. Toxicol*. 2012. Vol. 50 (3-4). P. 808-815. DOI: 10.1016/j.fct.2011.11.018.
138. Han D, Chen C, Cong Z et al. Determination of mangiferin in rat plasma by liquid-liquid extraction with UPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2010. Vol. 51 (1). P. 260-263. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.07.021.
139. Tian X, Gao Y, Xu Z et al. Pharmacokinetics of mangiferin and its metabolite-norathyriol. Part 1: systemic evaluation of hepatic first-pass effect in vitro and in vivo. *Biofactors*. 2016. Vol. 42 (5). P. 533-544. DOI: 10.1002/biof.1291.
140. Tian X, Xu Z, Li Z et al. Pharmacokinetics of mangiferin and its metabolite-norathyriol, Part 2: influence of UGT, CYP450, P-gp, and enterobacteria and the potential interaction in *Rhizoma Anemarrhenae* decoction with timosaponin B2 as the major contributor. *Biofactors*. 2016. Vol. 42 (5). P. 545-555. DOI: 10.1002/biof.1290.
141. Louisa M, Soediro TM, Suyatna FD. In vitro modulation of P-glycoprotein, MRP-1 and BCRP expression by mangiferin in doxorubicin-treated MCF-7 cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014. Vol. 15 (4). P. 1639-1642. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1639.
142. Ma H, Chen H, Sun L et al. Improving permeability and oral absorption of mangiferin by phospholipid complexation. *Fitoterapia*. 2014. Vol. 93. P. 54-61. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.10.016.
143. Wang X, Gu Y, Ren T et al. Increased absorption of mangiferin in the gastrointestinal tract and its mechanism of action by absorption enhancers in rats. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 2013. Vol. 39 (9). P. 1408-1413. DOI: 10.3109/03639045.2012.704043.
144. Liu H, Wu B, Pan G et al. Metabolism and pharmacokinetics of mangiferin in conventional rats, pseudo-germ-free rats, and streptozotocin-induced diabetic rats. *Drug Metab. Dispos*. 2012. Vol. 40 (11). P. 2109-2118. DOI: 10.1124/dmd.112.045849.
145. Khurana RK, Kaur R, Kaur M et al. Exploring and validating physicochemical properties of mangiferin through GastroPlus® software. *Future Sci OA*. 2017. Vol. 3 (1). P. FSO167. DOI: 10.4155/fsoa-2016-0055.