

## ABOUT THE HISTORY RESEARCH OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS

Sanda Liliana Coșarcă and Corneliu Tănase

University of Medicine and Pharmacy, Tîrgu Mureș

*Abstract: From immemorial times the use of medicinal plants in therapy was an increasing concern for mankind. Phenolic compounds represent a category of active ingredients common in plants. The name " Polyphenol " comes from the Greek word "polus" which means "many" and the word "phenol" refers to the chemical structure made of a nucleus to which are attached more hydroxyl groups.*

*The study of the effect of these compounds on the level of living systems, presents a special scientific interest. through the ages it has been established that these compounds have many effects on living systems, such as: antioxidant, immunostimulating, antimutagen, antibacterial, bioregulator.*

*For example, In traditional Ayurvedic medicine the pomegranate, because of its polyphenolic compounds that it contains, was largely used as a source of antioxidants. Moreover, polyphenols possess antioxidant properties and they have several other biological actions that are still little understood.*

*The identification in the treatise literature of data regarding the history of usage of Polyphenolic compounds in therapy, as well as the wide scope, could bring significant clarification about the possibility of using them in various fields.*

Keywords: Polyphenolic compounds, antioxidant activity, therapy, antibacterial effect, flavonoids.

### INTRODUCERE

Lumea vegetală reprezintă temelia construcției întregii vieți de pe pământ. În mod direct sau indirect, toate ființele își sprijină existența pe vasta lume a speciilor vegetale, singurele care pot "fabrica" nutrienți pe baza substanțelor minerale. Pentru om, încă de la începuturile sale, această lume deosebit de complexă a vegetalelor, a fost hrană, combustibil, adăpost și leac. Oricât de puternic și evoluat este omul epocii moderne, el a rămas și va rămâne dependent de vegetale, deoarece fără oxigenul și compușii bio, oferite de acestea, el nu poate supraviețui. Cercetările actuale sunt orientate spre găsirea unor noi surse de obținere a substanțelor naturale cu activitate biologică, cu un domeniu larg de aplicabilitate. Un interes aparte revine compușilor polifenolici, datorită răspândirii și proprietăților pe care le posedă. Acești compuși sunt prezenți în fiecare organ al plantei și în funcție de structura lor îndeplinesc diferite roluri pornind de la constituenți scheletici ai celulelor până la pigmentarea anumitor organe. Distribuția compușilor polifenolici în plante la nivel tisular, celular și subcelular, nu este uniformă. Compușii care au un caracter pronunțat insolubil sunt regăsiți cu precădere la nivelul pereților celulari, spre deosebire de polifenolii ușor solubili caracterizați și prin localizarea la nivelul vacuolelor celulare (Beckman, 2000)<sup>1</sup>. Astfel, un factor important ce a stat la baza cercetării domeniului legat de aplicațiile biologice ale compușilor naturali polifenolici, a fost legat de răspândirea și proprietățile specifice, aceștia reprezentând una din principalele clase de metaboliți secundari cu structură aromatică, din plante. Polifenolii sunt esențiali pentru asigurarea creșterii și dezvoltării plantelor, cât și a reproducerii lor. De asemenea ei contribuie la stabilirea taliei, pigmentării, a apărării contra diferiților agenți

<sup>1</sup> Beckman C.H., 2000, *Phenolic-storing cells: keys to programmed cell death and periderm formation in wilt disease resistance and in general defence responses in plants?* Mol. Plant Pathol., 57, 101-110.

patogeni sau agresori (Popa, 2002)<sup>2</sup>, sau servesc ca molecule semnal în recunoașterea simbioșilor (Naczk și Shahidi, 2006)<sup>3</sup>. Considerați a fi antioxidanți naturali acești compuși au importante proprietăți care includ inhibarea peroxidării lipidelor, inhibarea carcinogenezei, activitatea antimicrobiană, acțiune nanoconstrictoare directă asupra capilarelor, fitohormoni naturali, stabilizarea acidului ascorbic etc (Tănase și colab., 2014<sup>4</sup>, Tănase și colab., 2015)<sup>5</sup>.

Prezența abundentă a compușilor polifenolici la nivelul organismelor vegetale, existența a numeroase materii prime din care pot fi recuperați, precum și dezvoltarea unor tehnici cromatografice moderne (cromatografia în fază gazoasă și lichidă) ce permit separarea și caracterizarea compușilor individuali, reprezintă avantaje în scopul testării și evaluării unor noi proprietăți bioactive ale acestor compuși (Ignat și colab., 2009)<sup>6</sup>. Multitudinea de beneficii ale polifenolilor dar și dorința înlocuirii antioxidanților sintetici cu unii naturali, au intensificat eforturile cercetătorilor de a descoperi și utiliza compuși bioactivi din surse naturale cum ar fi fructele și legumele (Zhang și colab. 2009)<sup>7</sup>.

Studierea efectului acestor compuși la nivelul sistemelor vii, a reprezentat și reprezintă un interes științific deosebit, deoarece de-a lungul timpului s-a stabilit că acești compuși au numeroase efecte asupra sistemelor vii, cum ar fi: efect antioxidant, imunostimulator, antimutagenic, antibacterian, bioregulator etc. Polifenolii se împart în mai multe clase în funcție de structura chimică: acizi fenolici (acizi hidroxibenzoic și acizi hidroxicinamic), flavonoide (flavonoli, flavone, flavani, flavanone, izoflavone, proantocianidine) stilbene (resveratrol) și lignani, care sunt distribuite în plante și alimente de origine vegetală<sup>8</sup>.

### Plante medicinale cu conținut ridicat în compuși polifenolici

Dintre speciile medicinale mult utilizate de-a lungul timpului datorită conținutului de compuși fenolici amintim rodia (*Punica granatum*) care în medicina tradițională Ayurveda, a fost intens utilizată ca o sursă naturală de antioxidanți<sup>9</sup>. Pe lângă faptul că posedă proprietăți antioxidante, polifenolii au multe alte acțiuni biologice care sunt încă puțin înțelese. Astfel s-a arătat că polifenolii modulează activitatea unei game largi de enzime și receptori celulari<sup>10</sup>.

<sup>2</sup> Popa, V.I., Agache C., Beleca C., Popa M., 2002, *Polyphenols from spruce bark as plant growth regulator*, Crop Res., 24 (2), 398-406.

<sup>3</sup> Naczk M., Shahidi F., 2006, *Phenolics in cereals, fruit and vegetables: Occurrence, extraction and analysis*, J. Pharm. Biomed. Anal., 41, 1523-1542.

<sup>4</sup> Tănase C., Boz I., Stângu A., Volf I., Popa V. I., 2014, *Physiological and biochemical responses induced by spruce barkaqueous extract and deuterium depleted water with synergistic action in sunflower (Helianthus annuus L.) plants*, Industrial Crops and Products, 60, 160-167, ISSN- 0926-6690.

<sup>5</sup> Tănase C., Bara C. I., Popa V. I., 2015, *Cytogenetical effect of some polyphenols compounds separated from industrial by-products on maize (Zea mays L.) plants*, Cellulose Chem. Technol., 49(9-10), 799-805.

<sup>6</sup> Ignat I., Stângu A., Volf I., Popa V., 2009, *Natural bioactive compounds as plant growth regulators*, Lucrări Științifice, vol 52, 78-85, seria Agronomie, Iași.

<sup>7</sup> Zhang Z., Liao L., Moore J., Wua T., Wang Z., 2009, *Antioxidant phenolic compounds from walnut kernels (Juglans regia L.)*, Food Chem., 113, p 160-165.

<sup>8</sup> Dopico-Garcia MS, Figue A, Guerra L, Afonso JM, Pereira O, Valentao P, Andrade PB, Seabra RM., 2008, *Principal components of phenolics to characterize red Vinho Verde grapes: anthocyanins or non-coloured compounds?* Talanta, 75:1190-1202.

<sup>9</sup> K. K. Jindal, R. C. Sharma, 2004, *Recent trends in horticulture in the Himalayas*. Indus Publishing. ISBN 81-7387-1620.

<sup>10</sup> Claudine Manach, Augustin Scalbert, Christine Morand, Christian Rémésy, and Liliana Jimenez, 2004, *Polyphenols: food sources and bioavailability*, The American journal of Clinical Nutrition, 79, p727-747.

Compușii polifenolici prezenți în plante, au un rol foarte important în apărarea contra stresului abiotic (raze UV) sau biotic (prădători, atacuri patogene)<sup>11</sup>.

În medicina tradițională indiană frunzele de la *Passiflora supeltata Ortega* au fost din vechi timpuri utilizate pentru efectele lor antiinflamatoare și analgezice. În acest sens a fost realizat un studiu de un grup de cercetători din India care au analizat și concluzionat că această specie, datorită conținutului în polifenoli de tipul quercetinei și apigeninei, posedă calități antioxidante, antiinflamatoare și antipiretice<sup>12</sup>, ceea ce poate duce la dezvoltarea unui nou medicament de origine naturală.

În urma unui studiu asupra părților aeriene ale rizomului de *Iris germanica* s-a concluzionat că extractul polifenolic din acestea prezintă o activitate antimutagenică și antioxidantă in vitro<sup>13</sup>, ceea ce o face, susceptibilă de fi utilizată în terapia unor boli cardiace și în profilaxia cancerului.

Ghimbirul (*Zingiber officinale Roscoe*) este o plantă bine cunoscută și utilizată pe scară largă, în special în Asia, aceasta conține multe elemente constitutive bioactive importante, drept pentru care este frecvent întrebuințată în menținerea sănătății pentru proprietățile sale antioxidante. Acesta a fost utilizat în medicina tradițională încă de acum 2000 de ani de către polinezieni pentru tratarea diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale și a cancerului. Studii recente asupra acestei specii au arătat că există o diferență a activității antioxidante între diferite soiuri din Malaysia, dintre care soiul Halia Bara are cel mai ridicat potențial antioxidant<sup>14</sup>.

Strugurii au o istorie lungă și bogată. În timpul civilizațiilor antice grecești și romane, strugurii au fost venerați pentru utilizarea lor în vinificație<sup>15</sup>. Strugurii conțin diverse elemente nutritive, cum ar fi: vitamine, minerale, carbohidrați, fibre și fitochimicale comestibile. Polifenolii reprezintă cea mai importantă categorie de fitochimicale din struguri, deoarece acestea posedă multe activități biologice și benefice sănătății<sup>16</sup>. Antocianii sunt pigmenți și se regăsesc în principal în pielețele de struguri. Flavonoidele sunt distribuite pe scară largă în struguri, în special în semințe și tulpini. Antocianii sunt principalele structuri polifenolice din strugurii roșii, în timp ce flavanolii se regăsesc mai frecvent în soiurile albe<sup>17</sup>.

<sup>11</sup>Ignat I., Radu D., Volf I., Pag I.A., Popa I.V., 2013, *Antioxidant and antibacterial activities of some natural polyphenols. Cellulose Chemistry and Technology*, 47 (5-6): 387-399.

<sup>12</sup>Shanmugam Saravanan, Karuppusamy Arunachalam, Thangaraj Parimelazhagan, 2014, *Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of polyphenols from Passiflora subpeltata leaves – A promising species of Passiflora*, *Industrial Crops and Products* 54, 272-280.

<sup>13</sup>Burcu Bașgedika, Aysel Ugurb., Nurdan Saracc, 2014, *Antimicrobial, antioxidant, antimutagenic activities, and phenolic compounds of Iris germanica*, *Industrial Crops and Products* 61, 526–530.

<sup>14</sup>Ali Ghasemzadeh, Hawa Z. E. Jaafar and Asmah Rahmat, 2010, *Antioxidant Activities, Total Phenolics and Flavonoids Content in Two Varieties of Malaysia Young Ginger (Zingiber officinale Roscoe)*, *Molecules*, 15, 4324-4333.

<sup>15</sup>En-Qin Xia, Gui-Fang Deng, Ya-Jun Guo, and Hua-Bin Li, 2010, *Biological Activities of Polyphenols from Grapes*, *Int J Mol Sci.*, 11(2): 622–646.

<sup>16</sup>Shrikhande A.J., 2000, *Wine by-products with health benefits*. *Food Res. Internat.*, 33:469–474.

<sup>17</sup>Cantos E, Espin JC, Tomas-Barberan FA., 2002, *Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table grape cultivars studied by LC-DAD-MS-MS*, *J. Agric. Food Chem.*, 50:5691–5696.

### Scurt istoric privind mecanismele de acțiune ale polifenolilor asupra sănătății

Prezența polifenolilor în alimentație constituie astăzi un subiect de mare interes științific datorită efectului antioxidant și posibilei activități anticarcinogenetice<sup>18</sup>. Compușii fenolici reprezintă un grup de metaboliți secundari cu activități farmacologice largi. Flavonoidele reprezintă o gamă de substanțe polifenolice care joacă un rol foarte important în protecția sistemelor biologice împotriva efectelor nocive ale proceselor oxidative asupra unor macromolecule, cum ar fi: carbohidrați, proteine, lipide și ADN-ul<sup>19</sup>. Structura chimică a polifenolilor influențează proprietățile lor biologice: biodisponibilitatea, activitatea antioxidantă, interacțiunile specifice cu receptori celulari etc<sup>20</sup>.

De asemenea de-a lungul timpului au fost investigate efectele diferitelor substanțe polifenolice, ca și: quercetina, rutina, acidul cafeic, acidul vanilic și acidul galic asupra dezvoltării microorganismelor.

Flavonoidele sunt capabile să inhibe enzima aldoz-reductaza (care convertește zaharuri, alcoolii zaharați), care este implicată în complicațiile diabetice, cum ar fi: neuropatia, complicațiile cardiovasculare și retinopatiile. Au fost raportate variate activități biologice ale acizilor fenolici, astfel pot crește secreția de bilă, reduc nivelul colesterolului și nivelul lipidelor din sânge, au activitate antimicrobiană împotriva unor tulpini de bacterii, cum ar fi *Staphylococcus aureus* (Leung, 1980), *Escherichia coli*<sup>21</sup>, *Salmonella sp.*<sup>22</sup>. Fenolii și flavonoidele posedă diverse activități biologice, de exemplu: acțiune antiulceroasă (Matsuda et al., 2003), antiinflamatoare<sup>23</sup>, antioxidantă, citotoxică și antitumorală (Murakami și colab., 2004), antispasmodică și antidepresivă (Yu și colab., 2002). Compușii polifenolici, în special quercetina, s-a regăsit în speciile din genul *Vaccinium*, care s-au dovedit că inhibă activarea trombocitelor prin mai multe componente ale glicoproteinei VI (Hubbard și colab., 2003)<sup>24</sup>.

Stresul oxidativ este considerat a fi factorul substanțial, aproape crucial, în inițierea și dezvoltarea mai multor boli: inflamație, boli autoimune, cataracta, cancer, boala Parkinson, arterioscleroză și îmbătrânire<sup>25</sup>. De asemenea, joacă un rol important și în bolile cardiace, bolile neurodegenerative, cancer și în procesul de îmbătrânire (Zima și colab., 2001)<sup>26</sup>. Această teorie este susținută de tot mai multe dovezi care sugerează faptul că daunele

<sup>18</sup>Ali Ghasemzadeh and Neda Ghasemzadeh, 2011, *Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human*, Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(31), pp. 6697-6703.

<sup>19</sup> Barry Halliwell, 1989, Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis., The British Journal of Experimental Pathology, 70(6): 737-757.

<sup>20</sup> Augustin Scalbert, Gary Williamson, *Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenol*, The Journal of Nutrition.

<sup>21</sup>Natalia Martins, Lillian Barros, Celestino Santos-Buelga, Mariana Henriques, Sonia Silva, Isabel C.F.R. Ferreira, 2014, *Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of Origanum vulgare L.: Different performances regarding bioactivity and phenolic compounds*, Food Chemistry 158, 73-80.

<sup>22</sup> Hayriye Cetin-Karaca, Melissa C. Newmann, 2015, *Antimicrobial efficacy of plant phenolic compounds against Salmonella and Escherichia Coli*, Food Bioscience 11, 8-16.

<sup>23</sup>CAC Araújo, LL Leon\*, 2001, *Biological Activities of Curcuma longa L.*, Mem. Inst. Oswaldo Cruz vol.96 no.5 Rio de Janeiro.

<sup>24</sup>Ali Ghasemzadeh and Neda Ghasemzadeh, 2011, *Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human*, Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(31), pp. 6697-6703.

<sup>25</sup>**L. D. Lukyanova, 2007, Corrective effect of flavonoid-containing preparation Extralife on the development of Parkinson's syndrome, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 144(1), 42-5.**

<sup>26</sup>Zima T<sup>1</sup>, Fialová L, Mestek O, JJanebová M, Crkovská J, Malbohan I, Stípek S, Mikulíková L, Popov P., 2001, *Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases.*, J Biomed Sci., 8(1):59-70.

oxidative influențează dezvoltarea de boli cronice, boli degenerative legate de vârstă. Antioxidanții de tipul polifenolilor inclusiv flavonoidele se opun acestui lucru și pot reduce riscul apariției acestor boli; aceștia pot întârzia semnificativ și pot preveni oxidarea unui substrat oxidabil atunci când sunt prezenți în concentrații scăzute comparativ cu substratul (Lucio și colab., 2009).

Antioxidanții sunt compuși specifici care protejează celulele umane, animale și plante împotriva efectelor nocive ale radicalilor liberi (specii reactive de oxigen, ROS). Un dezechilibru între antioxidanți și radicalii liberi duce la stres oxidativ, care la rândul său poate duce la deteriorări celulare<sup>27</sup>. În prezent, cei mai mulți antioxidanți sunt obținuți pe cale sintetică, aparținând clasei de antioxidanți sintetici. Principalul dezavantaj al antioxidanților sintetici sunt reacțiile adverse care pot apărea atunci când sunt consumați.

Plantele reprezintă o importantă sursă de antioxidanți naturali. Antioxidanții naturali sau fitochimici sunt metaboliți secundari prezenți în plante, dintre care enumerăm acizii fenolici, flavonoidele și carotenoidele. Recent, fenolii și flavonoidele au fost considerați ca fiind antioxidanți foarte puternici deoarece s-a dovedit a avea o capacitate antioxidantă comparabilă cu vitamina C, E și carotenoidele<sup>28</sup>. Ca și mecanism antioxidant compușii fenolici și flavonoidele neutralizează specii reactive de oxigen (ROS)/ specii reactive ale azotului (RNS); suprimă formarea ROS/RNS prin inhibarea unor enzime sau chelatori de metale implicate în producția de radicali liberi<sup>29</sup>. Activitatea antioxidantă a compușilor fenolici depinde de numărul de grupări hidroxil libere ale structurii moleculare.

## CONCLUZII

Principalele surse de polifenoli sunt reprezentate de fructe și băuturi, cum ar fi ceaiul, vinul roșu, cafea, dar și plantele leguminoase reprezintă de asemenea surse importante de polifenoli. Efectele benefice ale polifenolilor au fost atribuite activității lor puternic antioxidante, adică capacității de a anihila radicali reactivi de oxigen și alte specii reactive. Efectele polifenolilor asupra sănătății depind de doza consumată biodisponibilitatea lor (capacitatea de absorbție în funcție de timp) cât și de tehnologia de prelucrare. Utilizarea compușilor polifenolici în terapie și în industria farmaceutică, cosmetică și alimentară constituie un subiect de mare interes datorită variatelor efecte pe care le posedă.

## BIBLIOGRAPHY:

1. Ali Ghasemzadeh, Hawa Z. E. Jaafar and Asmah Rahmat, 2010, *Antioxidant Activities, Total Phenolics and Flavonoids Content in Two Varieties of Malaysia Young Ginger (Zingiber officinale Roscoe)*, *Molecules* 15, 4324-4333.
2. Ali Ghasemzadeh and Neda Ghasemzadeh, 2011, *Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human*, *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 5(31), pp. 6697-6703.
3. Augustin Scalbert, Gary Williamson, *Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenol*, *The Journal of Nutrition*.

<sup>27</sup>Kukić J<sup>1</sup>, Petrović S, Niketić M., 2006, *Antioxidant activity of four endemic Stachys taxa.*, *Biol Pharm Bull.*, 29(4):725-9.

<sup>28</sup>Dai, J. and Mumper, R.J., 2010, *Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties*. *Molecules*, 15, 7313-7352.

<sup>29</sup>Cotelle N., 2001, *Role of flavonoids in oxidative stress*, *Curr. Topics Med. Chem.* 1, p 569-590.

4. Barry Halliwell, 1989, *Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis.*, The British Journal of Experimental Pathology, 70(6): 737–757.
5. Beckman C.H., 2000, *Phenolic-storing cells: keys to programmed cell death and periderm formation in wilt disease resistance and in general defence responses in plants?* Mol. Plant Pathol., 57, 101-110.
6. Burcu Basgedika, Aysel Ugurb,\*, Nurdan Saracc, 2014, *Antimicrobial, antioxidant, antimutagenic activities ,and phenolic compounds of Iris germanica*, Industrial Crops and Products 61, 526–530.
7. CAC Araújo, LL Leon\*, 2001, *Biological Activities of Curcuma longa L.*, Mem. Inst. Oswaldo Cruz vol.96 no.5 Rio de Janeiro.
8. Cantos E, Espin JC, Tomas-Barberan FA., 2002, *Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table grape cultivars studied by LC-DAD-MS-MS.* J. Agric. Food Chem., 50:5691–5696.
9. Claudine Manach, Augustin Scalbert, Christine Morand, Christian Rémésy, and Liliana Jimenez, 2004, *Polyphenols: food sources and bioavailability*, The American journal of Clinical Nutrition, 79, p727-747.
10. Cotellet N., 2001, *Role of flavonoids in oxidative stress*, Curr. Topics Med. Chem. 1, p 569-590.
11. Dai, J. and Mumper, R.J., 2010, *Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties*, Molecules, 15, 7313-7352.
12. Dopico-Garcia MS, Figue A, Guerra L, Afonso JM, Pereira O, Valentao P, Andrade PB, Seabra RM., 2008, *Principal components of phenolics to characterize red Vinho Verde grapes: anthocyanins or non-coloured compounds?* Talanta, 75:1190–1202.
13. En-Qin Xia, Gui-Fang Deng, Ya-Jun Guo, and Hua-Bin Li, 2010, *Biological Activities of Polyphenols from Grapes*, Int J Mol Sci., 11(2), 622–646.
14. Hayriye Cetin-Karaca, Melissa C.Newmann, 2015, *Antimicrobial efficacy of plant phenolic compounds against Salmonella and Escherichia Coli*, Food Bioscience 11, 8–16.
15. Ignat I., Radu D., Volf I., Pag I.A., Popa I.V., 2013, *Antioxidant and antibacterial activities of some natural polyphenols.* Cellulose Chemistry and Technology, 47 (5-6): 387-399.
16. Ignat I., Stângu A., Volf I., Popa V., 2009, *Natural bioactive compounds as plant growth regulators*, Lucrări Științifice, vol 52, 78-85, seria Agronomie, Iași.
17. *K.K. Jindal, R.C. Sharma, 2004, Recent trends in horticulture in the Himalayas, Indus Publishing, ISBN 81-7387-162-0.*
18. Kukić J, Petrović S, Niketić M., 2006, *Antioxidant activity of four endemic Stachys taxa.*, Biol Pharm Bull., 29(4):725-9.
19. Natalia Martins, Lillian Barros, Celestino Santos-Buelga, Mariana Henriques, Sonia Silva, Isabel C.F.R. Ferreira, 2014, *Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of Origanum vulgare L.: Different performances regarding bioactivity and phenolic compounds*, Food Chemistry 158, 73–80.
20. Naczki M., Shahidi F., 2006, *Phenolics in cereals , fruit and vegetables: Occurrence, extraction and analysis*, J. Pharm. Biomed. Anal., 41, 1523-1542.
21. Popa, V.I., Agache C., Belega C., Popa M., 2002, *Polyphenols from spruce bark as plant growth regulator*, Crop Res., 24 (2), 398-406.
22. Shanmugam Saravanan, Karuppusamy Arunachalam, Thangaraj Parimelazhagan, 2014, *Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of polyphenols from Passiflora subpeltata leaves – A promising species of Passiflora*, Industrial Crops and Products 54, 272-280.

23. Shrikhande AJ. 2000, *Wine by-products with health benefits*, Food Res. Internat, 33:469–474.
24. Tănase C., BaraC. I., Popa V. I., 2015, *Cytogenetical effect of some polyphenols compounds separated from industrial by-products on maize (Zea mays L.) plants*, Cellulose Chem. Technol., 49 (9-10), 799-805.
25. Tănase C., Boz I., Stângu A., Volf I., Popa V. I., 2014, *Physiological and biochemical responses induced by spruce barkaqueous extract and deuterium depleted water with synergisticaction in sunflower (Helianthus annuus L.) plants*, Industrial Crops and Products, 60, 160–167, ISSN- 0926-6690.
26. [www.merriam-webster.com](http://www.merriam-webster.com) online dictionary.
27. Zima T, Fialová L, Mestek O, JJanebová M, Crkovská J, Malbohan I, Stípek S, Mikulíková L, Popov P., 2001, *Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases.*, J Biomed Sci., 8(1):59-70.
28. Zhang Z., Liao L., Moore J., Wua T., Wang Z., 2009, *Antioxidant phenolic compounds from walnut kernels (Juglans regia L.)*, Food Chem., 113, p 160-165.