

- свободнорадикальных окислительных процессов у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста на фоне вегетарианской диеты // М. Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 21-24.
3. Новоселова Е.Г., Макара В.Р., Семилетова Н.В., Галыбина И.В., Вакулова Л.А., Фесенко Е.Е. Участие антиоксидантов в регуляции клеточного иммунитета // М. Иммунология. – 1998. – № 4. – С. 33-37.
  4. Сиддиков Д.Р., Бобакулов Х.М., Батошов А.Р., Нишанбаев С.З., Абдуллаев Н.Д. Фенольные соединения надземной части *Geranium rotundifolium* L. Химия природных соединений, №3, с. 459-460 (2021).
  5. Стальная И.Д., Гаршвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии/Под ред. В.Н. Ореховича.-Москва: Медицина, 1977. - С.66-68.
  6. Siddiqov D.R., Ganiyev A.A., Bobakulov Kh.M., Kurbonov U.Kh., Mukarramov N.I., Abdullaev N.D. Chemical components of *Delphinium semibarbatum* flowers. “Actual problems of the Chemistry of natural compounds”. International scientific conference. March 15-16, 2023 Tashkent. P. 108.
  7. Yuanfeng Wu, Yucui Gong, Juan Sun, Yao Zhang, Zisheng Luo, Sabir Nishanbaev, Durbek Usmanov, Xinjie Song, Ligen Zou, María José Benito. Bioactive components and biological activities of *Crocus sativus* L. by2 products: A comprehensive review // Journal of Agricultural and Food Chemistry, Vol. 71, P. 19189-19206 (2023). DOI:10.1021/acs.jafc.3c04494.

УДК: 615.322:633.88

## БИОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САФЛОРОВОГО МАСЛА: МНОГОФАКТОРНЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ (ОБЗОР)

Файзуллаева Н.Я., Арипова Т.У., Рауфов А.А., Мухторов Ш.М., Каюмов А.А., Норкулов Ж.О.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

*Safflor (Carthamus tinctorius L.) uzoq vaqt davomida qishloq xo'jalik ekini sifatida yetishtirilib kelmoqda, chunki u moy, hayvonlar uchun ozuqa va farmakologik ahamiyatli ikkilamchi metabolitlar manbai sifatida tijoriy qiymatga ega. Safflordan 200 dan ortiq kimyoviy birikmalar ajratib olingan, ulardan eng mashhurlari flavonoidlar, kumarinlar, yog' kislotalari va polisaxaridlardir. Safflor turli farmakologik xususiyatlarga ega. Xususan, safflor urug'I yog'I va uning bioaktiv komponentlari yallig'lanishga qarshi, antimikrob, antioksidant va metabolic faollikni ko'rsatadi. Tijoriy maqsadlarda sotiladigan safflor moylari asosan oziq-ovqat sanoati va sog'lomlashtirish mahsulotlari sifatida talabga ega. Ushbu sharhning maqsadi Carthamus tinctorius L. ning ma'lum bioaktiv komponentlarini tavsiflash va safflor hosilalarining inson organizmiga turli biologik va farmakologik ta'sirlarini batafsil bayon qilishdir.*

**Kalit so'zlar:** safflor; safflor yog'i, safflor urug'I ekstrakti, safflor guli ekstrakti.

Сафлор является членом семейства Астровые, которое включает около 22 750 родов и более 1620 видов в порядке Астровые. Виды *Carthamus* происходят из Южной Азии и являются однолетними растениями, похожими на чертополох, с множеством

### SUMMARY

*Safflower (Carthamus tinctorius L.) has long been cultivated as an agricultural crop due to its commercial value as an oil, animal feed, and a source of pharmacologically significant secondary metabolites. Over 200 chemical compounds have been isolated from safflower, the most notable being flavonoids, coumarins, fatty acids, and polysaccharides. Safflower exhibits a variety of pharmacological properties. In particular, safflower seed oil and its bioactive components demonstrate anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, and metabolic activities. Commercially available safflower oils are in demand primarily in the food industry and as wellness products. This review aims to describe the known bioactive components of *Carthamus tinctorius* L. and provide a comprehensive overview of the various biological and pharmacological effects of safflower derivatives on the human body.*

**Keywords:** safflower; safflower oil, safflower seed extract, safflower flower extract.

шипов на листьях и прицветниках, выращиваемыми в основном в условиях сухого, жаркого климата [2]. Культура в основном выращивается из-за её цветов и содержания масла в семенах. Основной состав жирных кислот в масле семян сафлора определяет его

коммерческое использование. Из-за их особых лекарственных свойств семена и цветы сафлора часто собираются вручную. Более 60 стран выращивают сафлор для различных целей. Среди всех этих стран Казахстан, США, Мексика, Индия, Турция и Китай являются крупнейшими производителями сафлора [3]. Недостаток пищевого масла привел к росту спроса на производство сафлорового масла и соответственно к увеличению выращивания сафлора за последние десятилетия.

Сафлор - лекарственное растение, содержащее множество основных фармакологических соединений почти в каждой части растения. Такие страны, как Пакистан и Индия, исторически использовали растение для повышения сексуального влечения человека. Многие исследования рекомендуют сафлор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, менструальных проблем у женщин, болей в костях и отеков при травмах [5].

#### **Химический состав сафлора: липофильные соединения**

##### *Жирные кислоты*

Масличные семена являются одними из основных источников растительных масел, используемых в основном для пищевых, промышленных или фармацевтических целей, что связано с их жирнокислотным составом. Сафлоровое масло содержит две основные ненасыщенные жирные кислоты: олеиновую (18:1) и линолевую кислоту (18:2), которые составляют 90% от общего количества жирных кислот. На долю насыщенных жирных кислот (пальмитиновая (16:0) и стеариновая кислоты (18:0)) приходятся остальные 10% жирных кислот. Стандартное сафлоровое масло содержит около 6–8% пальмитиновой кислоты, 2–3% стеариновой кислоты, 16–20% олеиновой кислоты и 71–75% линолевой кислоты [4]. Сафлоровое масло богато ненасыщенными жирными кислотами получило широкое применение в качестве кулинарного масла в таких странах, как Индия, США, Мексика, Испания и Австралия [5].

##### *Токоферолы*

Профиль витамина Е ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферол) в составе сафлора был изучен в ходе ряда исследований. Недавние исследования показали, что общее количество токохроманолов в *S. tinctorius* составляет около 58,2 мг/100 г масла [7].  $\alpha$ -токоферол был основной формой токохроманолов (более 94%) в маслах семян сафлора [7], тогда как на долю  $\gamma$ -токоферола пришлось приблизительно 10% от общего количества токоферолов в *S. tinctorius* [6].

##### *Каротиноиды*

Всего в *S. oxyacantha* и *S. tinctorius* было идентифицировано шесть каротиноидных соединений: неоксантин, виолаксантин, лютеин, зеаксантин,  $\beta$ -криптоксантин и  $\beta$ -каротин. Наиболее распространенным каротиноидным соединением, обнаруженным в видах сафлора, является зеаксантин, который составляет около 37% и 58% от общего количества

каротиноидов [7].

##### *Фитостерины*

В масле семян *S. tinctorius* было идентифицировано шесть стеролов. Среди них  $\beta$ -ситостерол, являясь основным источником фитостеролов, составил 46,0% от общего содержания стеролов [7].

#### **Состав семян и цветов сафлора**

Семена сафлора содержат жирные кислоты, витамин Е, каротиноиды, флавоноиды и другие соединения. Они содержат 38–48% масла, 15–22% белков и 11–22% клетчатки. Шелуха составляет 18–59% веса семян [8]. В частности, в масле присутствует 70% полиненасыщенной линолевой кислоты и 10% мононенасыщенной олеиновой кислоты; линолевая кислота сафлорового масла укрепляет клеточную мембрану и улучшает её эластичность [9]. Семь антиоксидантных производных серотонина также были выделены из масла сафлора [10]. Антипитательные факторы (ANF), называемые вторичными метаболитами, включают ряд биологически активных соединений, содержащихся в масличных семенах. ANF присутствуют в сафлоре в форме танинов, лютеолина, акацетина и производных серотонина [11]. Сафлор содержит соединения ANF, которые могут использоваться в качестве противовоспалительных, антиоксидантных, антибактериальных и антикоагулянтных средств [5]. Также отмечалась способность ANF снижать уровень глюкозы и холестерина в крови, а также риска развития онкологии [11].

Основными химическими соединениями в лепестках сафлора (цветке) являются сафлоровый желтый картамидин и флавоноиды. Лепестки сафлора содержат два основных пигмента (желтый и красный), которые используются для окрашивания продуктов питания и текстиля [12]. В последнее время эти пигменты используются в косметологии для окрашивания кремов для лица, шампуней и лосьонов для тела. Лепестки сафлора содержат такие соединения как, картамин, сафлоровый желтый А и В, саффломин А, изокартамин, изокартамидин, гидроксисафлоровый желтый А, тинктормин, пуэрарин, 3 $\gamma$ -метоксил-пуэрарин и пигменты пуэраринапиозиды [13]. Кроме того, цветы сафлора используются в медицинских целях для лечения сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и гинекологических заболеваний, ишемической болезни сердца, стенокардии и гипертонии.

#### **Биологические и фармакологические свойства масла семян сафлора**

##### *Противовоспалительное действие*

Было выявлено, что соединения семян сафлора значительно ингибируют выработку оксида азота (NO) и провоспалительных цитокинов [14]. Серотонины, выделенные из семян *S. tinctorius* (4,3 мг/кг) демонстрируют выраженный противовоспалительный эффект в клеточной модели. В частности, N-ферулоил серотонин и N-( $p$ -кумароил) серотонин явно ингибировали воспалительные медиаторы, такие как NO и PGE 2, посредством снижения iNOS и

СОХ-2 в макрофагах, стимулированных ЛПС [14].

*Антиоксидантное и антимикробное действие*

Антимикробная активность сафлорового масла была протестирована против 10 патогенных микроорганизмов кожи: 4 штаммов бактерий (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*), 3 штаммов дрожжей (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Candida sake*) и 3 видов грибов (*Aspergillus niger*, *Penicillium digitatum* и *Fusarium oxysporum*) [15]. Для протестированного масла была продемонстрирована заметная антиоксидантная способность, которая, кроме того, продемонстрировала высокие антибактериальные эффекты как бактериостатическим, так и бактерицидным путем. Сообщалось, что жирные кислоты ингибируют некоторые мембранные ферменты, такие как глюкозилтрансфераза, и активируют аутолитические ферменты клеточной стенки, что приводит к гибели клеток (бактерицидный или фунгицидный эффект). Более того, было указано, что они снижают выработку энергетических путей в митохондриях, тем самым ингибируя рост бактерий (бактериостатический эффект) или грибов (фунгистатическое действие) [16]. Кроме того, эти антимикробные эффекты, связанные с жирными кислотами, можно объединить с эффектами фитостеролов, содержащихся в масле, полученном из семян сафлора, для повышения его эффективности против микробных инфекций.

*Воздействие на костную ткань*

Было исследовано влияние масла семян сафлора на крыс с вызванным остеопорозом, подвергнутых овариэктомии, и результаты указывают на то, что оно имеет потенциальную функцию в улучшении остеопороза [17].

*Воздействие на нервную ткань*

Было выявлено, что введение масла семян сафлора не только индуцирует апоптоз в клетках гипоталамуса, но и увеличивает нейронную пролиферацию и популяцию нейрональных клеток, что связано с повышением уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) в сыворотке. По результатам данного исследования, усиление скорости пролиферации у мышей, которым вводили сафлоровое масло, совпадало с увеличением активности дифференциации гипоталамических клеток в направлении нейронов [18]. Это одновременное увеличение уже наблюдалось *in vitro* [19], где сафлоровое масло способствовало пролиферации и повышению стволовости нейрональных стволовых клеток через сигнальный путь Notch 1.

*Воздействие на кожу*

Известно, что сафлоровое масло традиционно используется в Китае, Японии и Корее для улучшения состояния кожи и волос. В ходе недавнего исследования было изучено влияние сафлорового масла и его активного соединения акацетина на фотостарение кожи, вызванное УФ-В, в клетках HaCaT и человеческих дермальных фибробластах (HDF). Полученные результаты указывают на то, что масло семян сафлора

и акацетин в его составе могут предотвращать экспрессию матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), индуцированную УФО, которая приводит к фотостарению кожи, и, следовательно, могут иметь терапевтический потенциал в качестве средства против морщин для улучшения здоровья кожи [20].

*Воздействие на жировую ткань*

Хотя сафлоровое масло богато полиненасыщенными жирными кислотами, его влияние на ожирение и метаболические параметры остается спорным. Исследования показали, что сафлоровое масло эффективно для снижения уровня общего холестерина у экзогенно гиперхолестеринемических крыс [21] и для изменения экспрессии генов, связанных с адипоцитарным ожирением, что приводит к эффективному лечению ожирения, вызванного диетой, у мышей [22]. Однако другие исследования предполагают, что добавление сафлорового масла может иметь возможные пагубные эффекты на липидный профиль, поскольку оно увеличивает уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у самцов крыс Wistar, но не оказывает влияния на абдоминальную жировую ткань [23].

**Биологические и фармакологические свойства экстрактов семян и цветков сафлора**

*Противовоспалительное действие*

Несколько исследований показали, что экстракт цветов/соединения гидроксисафлора желтого А и В (HSA и HSB) участвуют в различных воспалительных реакциях, включая пролиферацию и воспалительные реакции фибробластов легкого плода человека (клетки MRC-5) [24], ингибирование пролиферации, вызванной фактором активации тромбоцитов (PAF), и воспалительную реакцию, связанную с астмой, в клетках гладких мышц бронхов человека (HBSMCs) [25]. Исследования *in vivo* показали, что прямое введение HSA (50, 75 и 112,5 мг/кг) морским свинкам усиливает защитный эффект от астмы, вызванной овальбумином (OVA), играя роль в контроле астмы [26]. Также было выявлено, что экстракт цветов, картамин желтый (CY), уменьшают ишемию/реперфузию (I/R) у крыс за счет снижения высвобождения активных форм кислорода (ROS) и воспалительной реакции [27]. В дополнение к этому, гидроксисафлор желтый В (HSB) также защищал мозг от ишемически-реперфузионных повреждений за счет снижения экспрессии воспалительных цитокинов у крыс [28].

В ходе исследований было обнаружено, что HSA уменьшает нейротоксичность и нейровоспаление, вызванные липополисахаридом (ЛПС), в первичных мезэнцефальных культурах. Результаты показали, что HSA оказывает защитное действие на дофаминергические нейроны, вызванные ЛПС, и механизмы могут быть связаны с ингибированием воспалительных реакций [29]. Более того, HSA и SY ингибировали миокардиальный апоптоз после острого инфаркта миокарда и оказывали защитное дей-

ствие против ишемии миокарда у крыс [30]. Также было протестировано терапевтическое воздействие HSYA на повреждение печени, вызванное ишемией/реперфузией, *in vivo* с использованием мышинной модели, и полученные данные свидетельствуют о том, что HSYA может уменьшать острое повреждение печени, вызванное ишемией/реперфузией, путем прямого ослабления активации макрофагов в условиях воспаления [31]. Влияние лечения HSYA на ишемию микроглии было исследовано в мышинной модели (микроглиальные клетки BV-2), и результаты показали, что HSYA подавляет воспалительные реакции, вызванные дефицитом кислорода и глюкозы (OGD) [32].

#### *Противораковые эффекты*

Противораковые эффекты HSYA были исследованы на мышах, где HSYA эффективно блокировал пролиферацию и миграцию и индуцировал апоптоз, что свидетельствует о его противораковом эффекте при гепатоцеллюлярной карциноме человека [33]. Кроме того, HSYA, введенный мышам в дозе 1,13 мг/кг, снизил долю Tregs в селезенке и повысил иммунитет мышей, оказав противораковое действие [34]. Исследование влияния HSYB на клетки рака молочной железы человека MCF-7 показало, что HSYB останавливает клеточный цикл MCF-7 и индуцирует апоптоз клеток [35]. По результатам другого исследования, лечение экстрактом семян сафлора привело к снижению роста опухоли у мышей, получавших цисплатин [36]. Также были изучены эффекты полисахарида сафлора на пролиферацию и метастазирование клеток рака молочной железы человека MCF-7; эти ингибирующие эффекты увеличивались в зависимости от дозы и времени [37].

#### *Антиоксидантные эффекты*

Были исследованы антиоксидантные и антиадиогенные эффекты экстракта семян сафлора (CSE), и результаты показали, что общее содержание фенолов и флавоноидов в CSE составило  $126,0 \pm 2,4$  мг эквивалента галловой кислоты (GAE)/г и  $62,2 \pm 1,9$  мг эквивалента кверцетина (QE)/г соответственно. Эти результаты указывают на то, что CSE может быть ценным источником биоактивных соединений с функциональными пищевыми и природными антиоксидантными свойствами [38]. В ходе ещё одного исследования, людям перорально давали гранулированный чай из семян сафлора. Результаты показали сильные антиоксидантные и потенциальные костно-защитные эффекты сафлора у женщин в постменопаузе без токсичности для печени [39].

#### *Влияние на пролиферацию клеток*

Было исследовано влияние HSYA на активацию человеческих фетальных легочных фибробластов (MRC-5), вызванную трансформирующим фактором роста (TGF- $\beta$ 1) [40]. Результаты выявили ингибирующее воздействие HSYA на пролиферацию и адипогенез преадипоцитов мыши 3T3-L1 [41]. Другое исследование изучало ингибирующее действие HSYA

на пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток (VSMC), вызванных тромбоцитарным фактором роста (PDGF)-BB. Результаты показали, что HSYA может быть полезен для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Кроме этого, было сообщено о влиянии SY на пролиферацию клеток, миграцию, апоптоз и внеклеточный матрикс в адвентициальных фибробластах аорты крысы (AFs) [43]. Также изучалось влияние SYB на вызванное ангиотензином II повреждение эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) [44]. В ходе другого исследования было исследовано влияние N-(*p*-кумароил)серотонина (CS) и N-ферулоилсеротонина (FS) на культивируемые сосудистые гладкомышечные клетки крысы (VSMCs), и результаты показали, что CS и FS способствуют оздоровлению сосудов и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [45].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сафлор обладает довольно широким спектром биологических и фармакологических эффектов, включая антиоксидантный, противовоспалительный, противоопухолевой и антимикробный эффекты, а также его влияние на остеогенез, нейrogenез и пролиферацию различных типов клеток. Данные терапевтические свойства сафлора могут быть эффективно использованы при разработке новых препаратов для лечения различных заболеваний человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abdel Moneim E. S., Sherif M. S., Ahmed A. E., Mohanad A., Vajid N. V. Evaluation of antimicrobial activity of safflower (*Carthamus tinctorius*) and its synergistic effect with antibiotic. *EC Microbiology*. 2018;14(3):160–166.
2. Alam R., Kim SM, Lee JI, Chon SK, Choi SJ, Choi IH, Kim NS Эффекты масла семян сафлора у крыс с остеопорозом, подвергшихся овариэктомии. *Am. J. Chin. Med.* 2006; 34 :601–612. doi: 10.1142/S0192415X06004132.
3. Aydeniz B., Guneser O., Yilmaz E. Physicochemical, Sensory and Aromatic Properties of Cold Press Produced Safflower Oil. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2013;91:99–110. doi: 10.1007/s11746-013-2355-4.
4. Barmak MJ, Nouri E, Shahraki MH, Ghalamfarsa G, Zibara K, Delaviz H, Ghanbari A. Safflower seed oil, a rich source of linoleic acid, stimulates hypothalamic neurogenesis *in vivo*. *Anat Cell Biol.* 2023 Jun 30;56(2):219–227. doi: 10.5115/acb.22.220. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36967238; PMCID: PMC10319475.
5. Chakradhari S., Perkons I., Mišina I., Sipeńiece E., Radziejewska-Kubzdela E., Grygier A., Rudzińska M., Patel K.S., Radzimirska-Graczyk M., Górnaś P. Profiling of the bioactive components of safflower seeds and seed oil: Cultivated (*Carthamus tinctorius* L.) vs. wild (*Carthamus oxyacantha* M. Bieb.)

- Eur. Food Res. Technol. 2019;246:449–459. doi: 10.1007/s00217-019-03414-w.
6. Cho S.-H., Jang J.-H., Yoon J.Y., Han C.-D., Choi Y., Choi S.-W. Effects of a safflower tea supplement on antioxidative status and bone markers in postmenopausal women. *Nutr. Res. Pr.* 2011;5:20–27. doi: 10.4162/nrp.2011.5.1.20.
  7. Dajue IL, Munde HH, редакторы. *Carthamus Tinctorius*. Международный институт генетических ресурсов растений; Рим, Италия: 1996. *Safflower*; стр. 10.
  8. Du S., Deng Y., Yuan H., Sun Y. Safflower Yellow B Protects Brain against Cerebral Ischemia Reperfusion Injury through AMPK/NF- $\kappa$ B Pathway. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2019;2019:7219740. doi: 10.1155/2019/7219740.
  9. Emongor V. Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) the Underutilized and Neglected Crop: A Review. *Asian J. Plant Sci.* 2010;9:299–306. doi: 10.3923/ajps.2010.299.306.
  10. Faizullaeva N.Ya., Raufov A.A., Ruzibakieva M.R., Kayumov A.A., Nabiyeva U.P., Tairova S.F. Clinical, immunological and molecular genetic features of the overlap of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Frontiers in health informatics (2024)*, 13 (3), 4144-4158
  11. Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A., Kayumov A.A., Mukhtorov Sh.M. Significance of oxidative stress marker in bronchopulmonary pathology // *Journal of theoretical and clinical medicine*. 2024 г. №4 P.35-39
  12. Ghareghani M, Zibara K, Azari H, Hejr H, Sadri F, Jannesar R, Ghalamfarsa G, Delaviz H, Nouri E, Ghanbari A. Safflower seed oil, containing oleic acid and palmitic acid, enhances the stemness of cultured embryonic neural stem cells through notch1 and induces neuronal differentiation. *Front Neurosci.* 2017;11:446. doi: 10.3389/fnins.2017.00446.66ef-c589a6fa45e19842f4d4ae55e563
  13. Guo X., Zheng M., Pan R., Zang B., Gao J., Ma H., Jin M. Hydroxysafflor yellow A (HSYA) targets the platelet-activating factor (PAF) receptor and inhibits human bronchial smooth muscle activation induced by PAF. *Food Funct.* 2019;10:4661–4673. doi: 10.1039/C9FO00896A.
  14. Jeong EH, Yang H, Kim JE, Lee KW. Safflower Seed Oil and Its Active Compound Acacetin Inhibit UVB-Induced Skin Photoaging. *J Microbiol Biotechnol.* 2020 Oct 28;30(10):1567-1573. doi: 10.4014/jmb.2003.03064. PMID: 32522955; PMCID: PMC9728390.
  15. Jiang S., Shi Z., Li C., Ma C., Bai X., Wang C. Hydroxysafflor yellow A attenuates ischemia / reperfusion-induced liver injury by suppressing macrophage activation. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7:2595–2608.
  16. Johnson R.C., Kisha T.J., Evans M.A. Characterizing Safflower Germplasm with AFLP Molecular Markers. *Crop Sci.* 2007;47:1728–1736. doi: 10.2135/cropsci2006.12.0757.
  17. Khémiri I, Essghaier B, Sadfi-Zouaoui N, Bitri L. Antioxidant and Antimicrobial Potentials of Seed Oil from *Carthamus tinctorius* L. in the Management of Skin Injuries. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Nov 4;2020:4103418. doi: 10.1155/2020/4103418. PMID: 33204394; PMCID: PMC7661123.
  18. Kim N.-H., Moon Y.-S., Park T.S., Son J.-H. Serotonins of safflower seeds play a key role in anti-inflammatory effect in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J. Plant. Biotechnol.* 2015;42:364–369. doi: 10.5010/JPB.2015.42.4.364.
  19. Knowles P.F., Ashri A. In: *Evolution of Crop Plants*. 2nd ed. Smartt J., Simmonds N.W., editors. Longman; Harlow, UK: 1995. pp. 47–50.
  20. Li J., Zhang S., Lu M., Chen Z., Chen C., Han L., Zhang M., Xu Y. Hydroxysafflor yellow A suppresses inflammatory responses of BV2 microglia after oxygen–glucose deprivation. *Neurosci. Lett.* 2013;535:51–56. doi: 10.1016/j.neulet.2012.12.056.
  21. Liu L., Guan L.-L., Yang Y.-X. A Review of fatty acids and genetic characterization of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed oil. *Org. Chem. Curr. Res.* 2016;5:160–163. doi: 10.15806/j.issn.2311-8571.2016.0006.
  22. Liu S., Wang Y., Wen H., Sun X., Wang Y. Hydroxysafflor Yellow A Inhibits TNF- $\alpha$ -Induced Inflammation of Human Fetal Lung Fibroblasts via NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2019;2019:1–9. doi: 10.1155/2019/4050327.
  23. Liu Y., Tian X., Cui M., Zhao S. Safflower Yellow Inhibits Angiotensin II-Induced Adventitial Fibroblast Proliferation and Migration. *J. Pharmacol. Sci.* 2014;126:107–114. doi: 10.1254/jphs.14055FP.
  24. Lu Q.Y., Ma J.Q., Duan Y.Y., Sun Y., Yu S., Li B., Zhang G.M. Carthamin yellow protects the heart against ischemia/reperfusion injury with reduced reactive oxygen species release and inflammatory response. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2019;74:228–234. doi: 10.1097/FJC.0000000000000710.
  25. Luo Z., Zeng H., Ye Y., Liu L., Li S., Zhang J., Luo R. Safflower polysaccharide inhibits the proliferation and metastasis of MCF-7 breast cancer cells. *Mol. Med. Rep.* 2015;11:4611–4616. doi: 10.3892/mmr.2015.3310.
  26. Ma Y., Feng C., Wang J., Chen Z., Wei P., Fan A., Wang X., Yu X., Ge D., Xie H., et al. Hydroxylsafflower yellow A regulates the tumor immune microenvironment to produce an anticancer effect in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Oncol. Lett.* 2019;17:3503–3510.
  27. Mani V, Lee SK, Yeo Y, Hahn BS. A Metabolic Perspective and Opportunities in Pharmacologically Important Safflower. *Metabolites.* 2020 Jun 17;10(6):253. doi: 10.3390/metabo10060253. PMID: 32560514; PMCID: PMC7344433.
  28. Pan R., Zhang Y., Zang B., Tan L., Jin M.

- Hydroxysafflor yellow A inhibits TGF- $\beta$ 1-induced activation of human fetal lung fibroblasts *in vitro*. *J. Pharm. Pharmacol.* 2016;68:1320–1330. doi: 10.1111/jphp.12596.
29. Park C.H., Kim M.J., Yang C.Y., Yokozawa T., Shin Y.S. Safflower seed extract synergizes the therapeutic effect of cisplatin and reduces cisplatin-induced nephrotoxicity in human colorectal carcinoma RKO cells and RKO-transplanted mice. *Drug Discov. Ther.* 2019;13:328–334. doi: 10.5582/dtd.2019.01086.
  30. Qu C., Zhu W., Dong K., Pan Z., Chen Y., Chen X., Liu X., Xu W., Lin H., Zheng Q., et al. Inhibitory Effect of Hydroxysafflor Yellow B on the Proliferation of Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov.* 2019;14:187–197. doi: 10.2174/1574891X14666190516102218.
  31. Santana L.F., Dutra T.S., Souza M.A., Freitas K.C., Oesterreich S.A., Kassuya C.A.L., Soares F.L.P. Safflower oil (*Carthamus tinctorius* L.) intake increases total cholesterol and LDL-cholesterol levels in an experimental model of metabolic syndrome. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [online]. 2017 doi: 10.5935/2359-4802.20170075.
  32. Sato M., Yoshida S., Nagao K., Imaizumi K. Superiority of dietary safflower oil over olive oil in lowering serum cholesterol and increasing hepatic mRNAs for the LDL receptor and cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase in exogenously hypercholesterolemic (ExHC) rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 2000;64(6):1111–1117. doi: 10.1271/bbb.64.1111.
  33. Singhal G., Singh P., Bhagyawant S.S., Srivastava N. Anti-Nutritional factors in safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seeds and their pharmaceutical applications. *Int. J. Recent Sci. Res.* 2018;9:28859–28864.
  34. Song Y., Long L., Zhang N., Liu Y. Inhibitory effects of hydroxysafflor yellow A on PDGF-BB-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via mediating Akt signaling. *Mol. Med. Rep.* 2014;10:1555–1560. doi: 10.3892/mmr.2014.2336.
  35. Takimoto T., Suzuki K., Arisaka H., Murata T., Ozaki H., Koyama N. Effect of N-(p-coumaroyl)serotonin and N-feruloylserotonin, major anti-atherogenic polyphenols in safflower seed, on vasodilation, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:1561–1571. doi: 10.1002/mnfr.201000545.
  36. The Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database Production Quantities of Safflower Seed and Plantains for 2018. Food and Agriculture Organization (FAO) of United Nations. 2020. [(accessed on 2 May 2020)]; Available online: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>
  37. Wang C., He Y., Yang M., Sun H., Zhang S., Wang C. Safflor yellow B suppresses angiotensin II-mediated human umbilical vein cell injury via regulation of Bcl-2/p22(phox) expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013;273:59–67. doi: 10.1016/j.taap.2013.08.018.
  38. Wang T., Ding Y.-X., He J., Ma C.-J., Zhao Y., Wang Z., Han B. Hydroxysafflor Yellow A Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Neurotoxicity and Neuroinflammation in Primary Mesencephalic Cultures. *Molecules.* 2018;23:1210. doi: 10.3390/molecules23051210.
  39. Yu S.-Y., Lee Y.-J., Kim J.-D., Kang S.-N., Lee S.-K., Jang J.-Y., Lee H.-K., Lim J.-H., Lee O. Phenolic Composition, Antioxidant Activity and Anti-Adipogenic Effect of Hot Water Extract from Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Seed. *Nutrients.* 2013;5:4894–4907. doi: 10.3390/nu5124894.
  40. Yu Z., Gao X., Zhao Y., Bi K.-S. HPLC determination of safflor yellow A and three active isoflavones from TCM Naodesheng in rat plasma and tissues and its application to pharmacokinetic studies. *Biomed. Chromatogr.* 2007;21:577–584. doi: 10.1002/bmc.764.
  41. Zhang H.L., Nagatsu S., Watanabe T., Sakakibara J., Okuyama H. Antioxidative compounds isolated from safflower (*Carthamus tinctoriosus* L.) oil cake. *Chem. Pharma. Bull.* 1997;45:1910–1914. doi: 10.1248/cpb.45.1910.
  42. Zhang J., Li J., Song H., Xiong Y., Liu D., Bai X. Hydroxysafflor yellow A suppresses angiogenesis of hepatocellular carcinoma through inhibition of p38 MAPK phosphorylation. *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:806–814. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.086.
  43. Zhang Y., Song L., Pan R., Gao J., Zang B.-X., Jin M. Hydroxysafflor Yellow A Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome in Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2017;40:135–144. doi: 10.1248/bpb.b16-00329.
  44. Zhang Z., Qiang Li Q., Liu F., Sun Y., Zhang J. Prevention of diet-induced obesity by safflower oil: Insights at the levels of PPAR $\alpha$ , Orexin, and Ghrelin gene expression of adipocytes in mice. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 2010;42(3):202–208. doi: 10.1093/abbs/gmq010.
  45. Zheng M., Guo X., Pan R., Gao J., Zang B., Jin M. Hydroxysafflor Yellow A Alleviates Ovalbumin-Induced Asthma in a Guinea Pig Model by Attenuating the Expression of Inflammatory Cytokines and Signal Transduction. *Front. Pharmacol.* 2019;10:328. doi: 10.3389/fphar.2019.00328.
  46. Zhou F.R., Zhao M.B., Tu P.F. Simultaneous determination of four nucleosides in *Carthamus tinctorius* L. and Safflower injection using high performance liquid chromatography. *J. Chin. Pharm. Sci.* 2009;18:326–330.
  47. Zhu H.-J., Wang L.-J., Wang X.-Q., Pan H., Li N.-S., Yang H.-B., Jin M., Zang B.-X., Gong F. Hydroxysafflor yellow A (HYSA) inhibited the proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Cytotechnology.* 2015;67:885–892. doi: 10.1007/s10616-014-9783-3.