

ФЛАВОНОЇДИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ЛІКИ СУПРОВОДУ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЇ (Огляд літератури)

- ¹ Н. І. Шарикіна д. мед. н., проф., зав. від. онкофармакол.
- ² О. Ю. Коновалова, д. фарм. н., проф., зав. каф. фармац. хімії та фармакогн.
- ¹ О. О. Цуркан, д. фарм. н., проф., зав. держ. лаб. з контролю якості лік. засобів
- ³ Т. В. Дмитроца, ас. каф. хімії
- ¹ Т. В. Ковальчук, к. фарм. н., гол. наук. співробітн.
- ¹ О. В. Гергель, к. фарм. н., пров. інж.
- ¹ Є. М. Гергель, інж. I кат.
- ¹ О. В. Міщенко, пров. інж.
- ¹ О. П. Колядич, к. фарм. н., пров. наук. співроб.
- ¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
- ² ПВНЗ «Київський медичний університет Української асоціації народної медицини»
- ³ Івано-Франківський національний медичний університет

Поряд з розробкою препаратів, які мають високу цитостатичну активність, останнім часом також розвивається напрямок, пов'язаний з пошуком агентів-модифікаторів біологічних реакцій, які підвищують протипухлинну дію та покращують переносимість традиційної протипухлинної терапії. Основними вимогами до агента-кандидата є низька токсичність, відсутність стимулюючого впливу на пухлину та її метастази, посилення протипухлинного імунітету, підвищення морфо-функціонального статусу здорових клітин і тканин [15]. До речовин, які б виконували дані вимоги, можна віднести біологічно активні речовини лікарських рослин (ЛР). Як відомо, ЛР мають комплексну активність (гепато- і кардіопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, імуномодулюючу та ін.), а також протипухлинну та антиметастатичну і краще переносяться організмом, тому вони залишаються у центрі уваги при відборі коректорів хіміотерапії [6, 17].

В даний час пошук перспективних рослинних коректорів дії цитостатиків ведеться серед сполук різних класів: алкалоїдів, сапонінів, флавоноїдів, кумаринів, полісахаридів, терпеноїдів та ін. [10, 11, 81]. У цьому ряді особливе значення мають флавоноїди – легкодоступні вторинні рослинні метаболіти. У дослідях на тваринах було показано, що ці агенти мають певну протипухлинну активність щодо експериментальної пухлинної хвороби і можуть використовуватися як препарати супроводу цитостатичної терапії [12, 19, 81]. Важливою властивістю даних сполук є поєднання певної цитостатичної дії на пухлинні клітини поряд із низькою токсичністю щодо нормальних органів та тканин при наявності інших фармакологічних ефектів [61, 79, 112].

Дані літератури свідчать про те, що флавоноїди можуть бути потенційно ефективними засобами супровідної протипухлинної терапії. Однак до теперішнього часу інтереси дослідників фокусувалися в основному на вивченні протипухлинної активності флавоноїдів, в той час як їх власти-

вості як модифікаторів біологічних ефектів цитостатичної хіміотерапії залишалися поза рамками уваги.

Мета дослідження – провести аналіз інформації в сучасній літературі щодо вивчення флавоноїдів як потенційних модифікаторів біологічних реакцій при цитостатичній хіміотерапії.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – джерела фармакологічної та фармацевтичної інформації. Методи дослідження – аналіз даних літератури, групування та систематизація даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу літературних даних щодо біологічних ефектів флавоноїдів, виявлення їх можливої диференційної чутливості до пухлинних клітин людини різного генезу надані у таблиці.

Флавоноїди, наведені в таблиці, окрім цитостатичної активності володіють комплексними біологічними ефектами, що є передумовою до їх використання у терапії пухлин. Тому можна передбачити, що дія флавоноїдів може підвищити ефективність цитостатичної терапії онкозахворювань шляхом посилення безпосередньо протипухлинної і протиметастатичної активності цитостатиків, а також знизити їх токсичність.

Встановлено, що побічні ефекти виникають через здатність протипухлинних препаратів чинити шкідливу дію практично на всі органи і тканини організму, в тому числі – на печінку [14].

Частота гепатотоксичності становить від 14,3 до 100 % [66, 99]. Подібна варіація може бути обумовлена різними механізмами дії цитостатичних агентів [7].

Результати численних експериментальних і клінічних досліджень демонструють значний терапевтичний ефект корекції гепатотоксичності при використанні препаратів групи гепатопротекторів [66]. Саме поняття «гепатопротекторів»

Таблиця

Біологічна активність флавоноїдів та їх диференційна чутливість до пухлинних клітин людини різного генезу

Сполука	Структурна формула	Біологічна активність	Вид пухлинних клітин	Клітинні лінії	ІК ₅₀	Література
1	2	3	4	5	6	7
Акацетин (5, 7-дигідрокси-4'-метокси-ізофлавон)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	Протизапальна, антиноцицептивна (анальгетична), антиоксидантна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	23, 28, 57
			Легені	A549	9,46 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Апігенін (4', 5, 7 три-гідрокси-флавон)	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	Противірусна, спазмолітична, жовчогінна, протизапальна, антиоксидантна, седативна, антиалергічна, гепатопротекторна, гіпотензивна	М/з	MCF-7	17 мкМ	5, 20, 28, 33, 34, 35, 40, 42, 85, 91, 110
			М/з	MDA-MB-453	59,44 мкМ	
			М/з	MDA-MB-453	35,15 мкМ	
			Ш/м	HeLa	6 мкМ	
			К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	> 25 мкг/мл	
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Легені	LP07	18 мкМ	
			Н/ф	KB	4 мкМ	
			Простата	103E	0,5 мкг/мл	
			Простата	22Rv1	0,8 мкг/мл	
			Простата	LNCaP	0,8 мкг/мл	
			Простата	PC-3	1,9 мкг/мл	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16-F0	16 мкМ	
			Шкіра	LM-3	11 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Байкалін (7-D-глюкуронова кислота-5, 6-дигідрокси-флавон)	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	Антиоксидантна, протизапальна, анкіолітична, гепатопротекторна	Ш/м	HeLa	> 0,1 мМ	38, 94, 119
			К/л тк.	P-388	0,038 мМ	
			Легені	A549	> 0,1 мМ	
Біоханін А (5,7-дигідрокси-4'-метокси-ізофлавон)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	Протимікробна, протизапальна, антифіброзна, антиоксидантна, протигрибкова	Р/п	SCC15	50 мкМ	59, 71, 84, 104, 106, 115
			Р/п	SCC25	50 мкМ	
			С/м	BFTC-905	15 мкг/мл	
			С/м	HT-1376	30 мкг/мл	
			С/м	J82	15 мкг/мл	
			С/м	RT4	5 мкг/мл	
			С/м	SCABER	15 мкг/мл	
			С/м	T24	15 мкг/мл	
Бутеїн (2', 4', 3, 4-тетра-гідрокси-халкон)	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	Антиоксидантна, гепатопротекторна, гіпотензивна	К/л тк.	HL-60	5 мкМ	39, 55, 102, 118, 122
			К/л тк.	RAW264	8 мкМ	
			Г/ш	HSC-2	26 мкМ	
			Р/п	HSC-3	69 мкМ	
			С/п	HSG	188 мкМ	
Вогонін (5, 7-дигідрокси-8-метоксифлавон)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	Антиоксидантна, анкіолітична, протизапальна, противірусна	Т/к	26-L5	86,9 мкг/мл	87, 117, 121
			Т/к	26-L5	26,3 мкг/мл	
			К/л тк.	CEM	12,3 мкМ	
			К/л тк.	CEM	0,19 мкМ	

тектори» за визначенням є нестрогим і досить довільно трактується різними фахівцями. Як впливає з назви, дані препарати повинні захищати гепатоцити при найрізноманітніших механізмах пошкодження [2]. Лікарські засоби цієї спрямованості, незалежно від механізму дії, підвищують функціональну здатність клітин печінки до синтезу,

детоксикації і виведенню різних токсичних продуктів, підтримують стійкість гепатоцитів до різних патогенних дій і стимулюють їх регенерацію. Згідно з експериментальними даними, більшість гепатопротекторів мають протизапальні та антиоксидантні властивості [3, 4, 12, 19], які притаманні природним сполукам – флавоноїдам.

І продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Галангін (3, 5, 7 тригидрокси-флавонон)	$C_{15}H_{10}O_5$	Антимутагенна, антиоксидантна, протимікробна, протизапальна, ферментативна	Печінка	Нер G2	134 мкМ/л	37, 62, 90
			Печінка	Нер-3В	87,3 мкМ/л	
			Печінка	PLC/PRF/5	79,8 мкМ/л	
			Легені	A549	94 мкМ	
Гесперетин (5, 7, 4-тригидрокси, 3-метокси-флаванон)	$C_{16}H_{14}O_6$	Гіпохолестеринемічна, протівірусна, антиоксидантна, противиразкова	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	28, 51
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Геністеїн (5, 7, 4'-тригидрокси-ізофлавонон)	$C_{15}H_{10}O_5$	Гіпоглікемічна, імуномодуюча, антимутагенна, протимікробна, протигрибкова, антиоксидантна, протизапальна, гепатопротекторна	М/з	BT-20	19,7 мкг/мл	26, 67, 76, 89, 92, 93, 111, 115
			М/з	MCF-7	9,7 мкг/мл	
			М/з	T-47D	7,0 мкг/мл	
			М/з	T-47D-ER-	9,1 мкг/мл	
			М/з	ZR-75-1	> 20 мкг/мл	
			Т/к	HT-29	90 мкМ	
			Т/к	SNU-C5	26,7 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	> 100 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	8,5 мкМ	
			К/л тк.	U-937	22,2 мкМ	
			Печінка	Нер G2	39,9 мкМ	
			Печінка	Нера 1c1c7	45,2 мкМ	
			Печінка	Нера 1c1c7	23,9 мкМ	
			С/м	BFTC-905	5 мкг/мл	
			С/м	HT-1376	25 мкг/мл	
			С/м	J82	10 мкг/мл	
			С/м	RT4	5 мкг/мл	
			С/м	SCABER	5 мкг/мл	
			С/м	T24	10 мкг/мл	
			С/м	TSGH8301	5 мкг/мл	
Гесперидин (5, 7, 4-тригидрокси, 3-метокси-флаванон 7'-рамно-глюкозид)	$C_{28}H_{34}O_{15}$	Капіляротекторна, гіпохолестеринемічна, гіполіпідемічна, антигіпертензивна, сечогінна, антиноцицептивна, протизапальна, протимікробна, протигрибкова, гепатопротекторна протівірусна, антиалергічна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	28, 41, 75, 110
			Легені	A549	>40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Гінкгетин (7, 4'-ди-метилетераменто-флавонон)	$C_{32}H_{22}O_{10}$	Гепатопротекторна, протизапальна	Яєчники	OVCAR-3	1,8 мкг/мл	73, 96, 103

2 продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Даїдзейн (7, 4'-ди-гідрокси- флавіон)	$C_{15}H_{10}O_4$	Гепатопротекторна, антиоксидантна, естрогенна	К/л тк.	HL-60	>10 нг/мл	43, 67, 68, 86, 108, 115
			К/л тк.	Jurkat E6.1	>75 мкМ	
			К/л тк.	Molt-4	>10 нг/мл	
			Н/ф	KB	>75 мкМ	
			Простата	DU-145	>50 мкМ/л	
			Простата	LNCaP	>50 мкМ/л	
			Простата	PC-3	>50 мкМ/л	
			С/м	BFTC-905	40 мкг/мл	
			С/м	HT-1376	0,5 мкг/мл	
			С/м	J82	40 мкг/мл	
			С/м	RT4	20 мкг/мл	
			С/м	T24	50 мкг/мл	
Дельфінідин (2-(3,4,5-три-гідрокси- феніл) хроменіліум- 3,5,7- тріол хлорид)	$C_{15}H_{11}ClO_7$	Антиоксидантна, атнимутагенна, протизапальна	Т/к	HCT-116	110 мкМ	50, 83
Діосмін (3,5,7-три-гідрокси- 4-метокси-флавіон 7-рутинозид)	$C_{15}H_{10}O_4$	Гіпоглікемічна, антиоксидантна, вазопротекторна, протизапальна, антимутагенна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	28, 113
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
(-)Епігалока-техін галат ((-)-цис-3,3', 4', 5, 5', 7-гекса-гідрокси- флаван-3-галат)	$C_{22}H_{18}O_{11}$	Антиоксидантна, антиатеросклеротична, нейропротекторна	К/л тк.	HL-60	> 100 мкМ	25, 37, 82, 95, 114
			Печінка	Hepa 1c1c7	> 50 мкМ	
			Легені	A549	49 мкМ	
			Легені	H1975	10,2 мкМ/л	
			Легені	H-358	26,4 мкМ/л	
			Легені	H-460	22,1 мкМ/л	
Еріодиктіол (5,7,3',4'-тетра- гідрокси-флаванон)	$C_{15}H_{12}O_6$	Протизапальна, естрогенна, антиоксидантна, гіпотензивна	М/з	MCF-7	7,26 мкг/мл	28, 32, 36, 77, 85, 120
			К/л тк.	CCRF-HSB-2	8,3 мкМ	
			Легені	A549	12,0 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	10,0 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	6,2 мкМ	
Еріоцитрин (3', 4', 5, 7-тетра- гідроксифлаванон-7- [6-О-(α -L- рамнопіранозил)- β -D-глюкопіранозид])	$C_{27}H_{32}O_{15}$	Інгібітор ацетилхолін-трансферази, антиоксидантна, гіпотензивна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	24, 28, 69, 123
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Ізоліквіритигенін (2',4',4'-три-гідрокси- халкон)	$C_{15}H_{12}O_4$	Антиоксидантна, протизапальна, антиалергічна снодійна, протигрибкова	К/л тк.	HL-60	22 мкМ	54, 78, 93, 98, 118
			Г/ш	HSC-2	79 мкМ	
			Печінка	BPrcl	16,2 мкМ	
			Печінка	Hepa 1c1c7	19,6 мкМ	
			Печінка	Hepa 1c1c7	36,3 мкМ	
			С/п	HSG	125 мкМ	
			Печінка	TAOc1BPrcl	22,0 мкМ	
			Р/п	AGS	147,3 мкМ	
			Р/п	MKN-28	167,8 мкМ	
			Р/п	MKN-45	128,4 мкМ	
			Р/п	SGC-7901	157,9 мкМ	

3 продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Катехін (3, 5, 7, 3', 4'-пента-гідрокси-флаван)	$C_{15}H_{14}O_6$	Антиоксидантна, антивірусна	К/л тк.	HL-60	> 10 нг/мл	68, 110
			К/л тк.	Molt-4	> 10 нг/мл	
Кверцетин (3, 3', 4', 5, 7-флаван)	$C_{15}H_{10}O_7$	Протизапальна, протиалергічна, антиоксидантна, протівірусна, протимікробна, гепатопротекторна, гіпоглікемічна, нефропротекторна, гіпоазотемічна, антипротеїнурична, імунотропна, гіпоазотемічна, кардіопротекторна	-	H-441	0,72 мкМ	16, 28, 60, 74, 75, 82, 87, 97, 110, 118
			Т/к	26-L5	23,9 мкг/мл	
			К/л тк.	CCRF-HSB-2	7,2 мкМ	
			К/л тк.	H-661	2,28 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	31 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	> 100 мкМ	
			Г/ш	HSC-2	35 мкМ	
			Печінка	Hepa 1c1c7	14 мкМ	
			Легені	A549	10,0 мкМ	
			Легені	A549	0,78 мкМ	
			Легені	ChaGo-K-1	0,57 мкМ	
			Легені	SK-LU1	0,45 мкМ	
			Легені	SW-900	0,61 мкМ	
			Р/п	HSC-3	250 мкМ	
			С/п	HSG	745 мкМ	
Кемпферол (3,5,7,4-тетра-гідрокси-флаван)	$C_{15}H_{10}O_6$	Протизапальна, протиалергічна, антиоксидантна, протівірусна	Т/к	26-L5	40 мкг/мл	28, 87, 110, 118
			Т/к	26-L5	100 мкг/мл	
			К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	29 мкМ	
			Г/ш	HSC-2	743 мкМ	
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Р/п	HSC-3	> 1000 мкМ	
			С/п	HSG	> 1000 мкМ	
Куркумін	$C_{21}H_{20}O_6$	Протизапальна, антиоксидантна, протівірусна, протимікробна, імуномодулююча, антитромботична, репаративна, гіпоглікемічна, седативна, антилітогенна	К/л тк.	HL-60	12,5 мкМ	27, 89
			К/л тк.	HL-60	12,5 мкМ	
			Печінка	Hep G2	85,9 мкМ/л	
			Печінка	Hepa 1c1c7	9,7 мкМ	
Лютеолін (5, 7, 3, 4-тетра-гідрокси-флаван)	$C_{15}H_{10}O_6$	Антиоксидантна, протизапальна, протиалергічна, естрогенна, спазмолітична, гіпотензивна	Кістки	HOS-1	92,7 мкМ	8, 9, 46, 70, 85, 110
			Простата	103E	0,4 мкг/мл	
			Простата	22Rv1	0,5 мкг/мл	
			Простата	LNCaP	0,8 мкг/мл	
			Простата	PC-3	2 мкг/мл	
			М/з	MCF-7	0,8 мкМ	
Мірицетин (3, 5, 7, 3', 4, 5'-гекса-гідрокси-флаван)	$C_{19}H_{38}N_2O_2$	Протизапальна, антиоксидантна, антимутагенна, гіпоглікемічна, кардіопротекторна	М/з	MCF-7	2,7 мкг/мл	31, 56, 88, 110
			Т/к	Caco-2	> 50 мкг/мл	
			Нирки	ACHN	11,2 мкг/мл	
			Легені	A549	4,6 мкг/мл	
			Легені	COR-L23	0,5 мкг/мл	
			Простата	LNCaP	2,1 мкг/мл	
			Шкіра	A-375	3,0 мкг/мл	
			Шкіра	C32	0,6 мкг/мл	

4 продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Морин (3, 5, 7, 2, 4-пента-гідрокси-флавіон)	$C_{15}H_{10}O_7$	Антивірусна, антиоксидантна, протизапальна, інгібітор ксантин-оксидази, урикозурична	К/л тк.	HL-60	2,4 нг/мл	68, 64, 110
			К/л тк.	Molt-4	3,5 нг/мл	
Нарингін (4', 5, 7-три-гідроксифлаванон 7-рамно-глюкозид)	$C_{27}H_{32}O_{14}$	Протизапальна, гіпоглікемічна, антиоксидантна, антиноницептивна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	28, 29, 80
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Нарингенін (5, 7, 4' три-гідроксифлаванон)	$C_{15}H_{12}O_5$	Протизапальна, гепатопротекторна, антиоксидантна	Легені	A549	> 40 мкМ	28, 116
Пеларгонідин (3, 4', 5, 7-тетрагідрокси-флавіліум)	$C_{15}H_{11}O_5$	Естрогенна, антиоксидантна, гіпоглікемічна, протизапальна	К/л тк.	HL-60	7,8 мкМ	44, 72, 100
Рутин (3-О-рутинозид кверцетину)	$C_{27}H_{30}O_{16}$	Антиоксидантна, протівірусна, протигрибкова, антиалергічна, протизапальна, гепатопротекторна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	28, 85, 105, 110
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Силімарин (3, 5, 7-три-гідрокси-2-(3-(4-гідрокси-3-метокси-феніл)-2-(гідрокси-метил)-1,4-бензодіоксан-6-іл)-4-хроманон)	$C_{25}H_{22}O_{10}$	Антиоксидантна, гепатопротекторна, кардіопротекторна, нейропротекторна, протизапальна, діуретична	К/л тк.	HL-60	> 40 мкМ	21, 82, 110
			Печінка	Непа 1c1c7	12 мкМ	
Таксифолін (3, 5, 7, 3, 4-пента-гідрокси-флаванон)	$C_{15}H_{12}O_7$	Імуномодуюча, антиоксидантна, гепатопротекторна, протизапальна, дезінтоксикаційна	К/л тк.	CCRF-HSB-2	> 40 мкМ	28, 30, 52, 53, 101, 110
			Легені	A549	> 40 мкМ	
			Шкіра	B16 melanoma 4A5	> 40 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	> 40 мкМ	
Тангеретин (5, 6, 7, 8, 4-пента-метокси-флавіон)	$C_{20}H_{20}O_7$	Антимутагенна, протизапальна, антиоксидантна, антиатеросклеротична, протимікробна	М/з	MCF-7	0,34 мкМ	28, 65, 75, 107
			М/з	MDA-MB-435	1,3 мкМ	
			Т/к	HT-29	1,6 мкМ	
			К/л тк.	CCRF-HSB-2	7,2 мкМ	
			Легені	A549	12,0 мкМ	
			Легені	DMS-114	3,2 мкМ	
			Простата	DU-145	0,54 мкМ	
			Шкіра	SK-MEL-5	0,27 мкМ	
			Р/п	TGBC11TKB	5,9 мкМ	
Фізетин (3, 7, 3, 4-тетра-гідрокси-флавіон)	$C_{15}H_{10}O_6$	Протизапальна, антиалергічна, антиоксидантна	Т/к	HCT-116	541,6 мкМ	22, 63, 58, 110, 118
			Т/к	HT-29	239,8 мкМ	
			К/л тк.	HL-60	16 мкМ	
			Г/ш	HSC-2	39 мкМ	
			Р/п	HSC-3	188 мкМ	
			П/з	AsPC-1	38 мкМ	
			С/п	HSG	375 мкМ	
Хризин (5, 7 дигідрокси-флавіон)	$C_{30}H_{44}O_7$	Протизапальна, антиоксидантна, протимікробна, гіпоглікемічна, анксіолітична, гепатопротекторна	Ш/м	HeLa	13 мкМ	34, 109
			Н/ф	KB	13 мкМ	
			Шкіра	B16-F0	22 мкМ	
			Шкіра	LM-3	17 мкМ	

Примітка: ІК₅₀ – інгібуюча концентрація проліферації 50 % клітин; Сечовий міхур – С/м.; Кровотворна та лімфоїдна тканини – К/л тк.; Молочна залоза – М/з; Товстий кишківник – Т/к; Ротова порожнина – Р/п; Сполучна тканина – Спол. тк.; Шийка матки – Ш/м; Слинні протоки – С/п; Голова і шия – Г/ш; Підшлункова залоза – П/з; Назофарингальна – Н/ф; Головний мозок – Г/м;

Тому, на нашу думку, такі сполуки можуть успішно використовуватись як препарати-коректори онкотерапії цитостатичної терапії.

Серед механізмів певної протипухлинної дії флавоноїдів слід зазначити їх здатність до модуляції сигнальних шляхів, залучених до регуляції проліферації пухлинних клітин, індукцію апоптозу або диференціювання клітин, а також інгібування ангиогенезу та подолання лікарської резистентності. Слід зазначити, що реалізація цитотоксичних ефектів флавоноїдів може відбуватися за рахунок різних процесів загибелі клітин [18].

В цілому, питання впливу структури флавоноїдів на протипухлинну активність на сьогодні залишається до кінця не вирішеним. Так встановлено, що наявність у молекулі флавоноїдів C2-C3 подвійного зв'язку у C-кільці сприяють цитотоксичному ефекту [9]. Однак в інших дослідженнях флавоноїдів встановлено, що даного ефекту не викликає не тільки нарингенін, в молекулі якого подвійний зв'язок між 2 та 3-м атомами вуглецю C-кільця відсутній, але й апігенін і морин, в молекулі яких такий зв'язок наявний. Серед флавоноїдів, що проявляють цитотоксичну активність, є речовини, які містять як гідроксильні групи, так і речовини, у молекулах яких жодної гідроксильної групи немає (флавіон і 7,8-бензофлавіон). При цьому наявність додаткового бензольного кільця в молекулі бензофлавіону призводить до збільшення токсичності та цитотоксичної дії у порівнянні з такими у флавіону [18].

Встановлено, що цитотоксичні ефекти флавіонів та флавонолів не залежать від загальної кількості гідроксильних груп у молекулах цих речовин [47]. Проте певні закономірності відзначаються щодо зв'язку між активністю флавоноїдів та положенням гідроксильних груп. Так, хризин та галангін, на відміну від кверцетину, морину і нарингеніну, не мають гідроксильних груп у В-кільці. Саме хризин та галангін мають найбільш потужну цитотоксичну активність, тоді як морин і нарингенін є практично нетоксичними флавоноїдами. Виняток у цьому відношенні складає лише кверцетин. Порівняно з хризином апігенін має додаткову гідроксильну групу в положенні 4'-В-кільця. При цьому хризин є більш токсичним, ніж апігенін. Морин відрізняється від кверцетину лише наявністю гідроксильних груп в ортоположенні В-кільця (2', 4'- замість 4', 5'), що також є важливим для прояву цитотоксичного ефекту цих сполук [18].

Багатьма дослідниками цитотоксична активність флавоноїдів щодо пухлинних клітин пов'язується з їх антиоксидантними властивостями. Однак останнім часом показано, що цитотоксична дія флавоноїдів в експерименті не корелює з антиоксидантною активністю [48].

Антиоксидантна дія флавоноїдів базується на таких механізмах [1]:

- 1) радикал-утилізуюча активність щодо активних форм кисню і вторинних продуктів пероксидації ліпідів, реалізована при безпосередній взаємодії з біорадикалами;
- 2) хелатування металів змінної валентності, які беруть участь в утворенні вільних радикалів, що запобігає утво-

ренню активних форм кисню;

- 3) інгібування деяких прооксидантних ферментів або активація інших ендogenous антиоксидантів.

Слід відзначити, що найбільш значущими особливостями структури флавоноїдів у реалізації антиоксидантного потенціалу вважають наявність двох гідроксильних груп (у положеннях 3' і 4') у В-кільці, подвійного зв'язку між 2 та 3-м атомами вуглецю С-кільця (у сполученні з 4-оксогрупою), а також гідроксильних груп у положеннях С-3, С-5 та/або С-7 (два останніх в А-кільці) (див. Рис.) [49]. Узагальнюючи наявні дані, можна виділити флавоноли як групу флавоноїдів з вираженою антиоксидантною активністю.

Протизапальна активність флавоноїдів пов'язана з впливом на різні ланки ланцюга запальної реакції, реалізується за рахунок інгібування індукції тканинних медіаторів запалення – цитокінів та метаболітів арахідонової кислоти. Вона обумовлюється наявністю у молекулах флавоноїдів C2-C3 подвійного зв'язку, оксогрупи в положенні 4 кільця С та гідроксильної групи в положенні 3 кільця С та в положенні 4' кільця В (див. рис.). При вивченні протизапальної дії різних класів флавоноїдів було встановлено, що вона збільшується у ряді флавоноли ← флаванони ← флавіони [1].

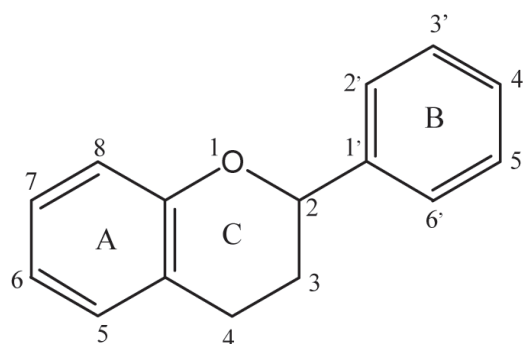


Рис. Загальна структура молекули флавоноїдів

Механізм гепатопротекторної дії флавоноїдів обумовлений інгібуванням гіалуронідази та катехол-О-метилтрансферази, впливом на транспортні АТФази, фосфодіестерази циклічних нуклеотидів, протеїнкінази, фосфоліпази А2, циклооксигенази, ліпоксигенази та інших ферментів. Інгібуюча активність флавоноїдів на вказані ферменти нерідко в кілька разів, навіть у десятки разів, перевищує аналогічну активність інших препаратів того ж механізму дії [3, 4, 13].

Таким чином, деякі представники класу флавоноїдів завдяки поєднанню різних фармакологічних активностей, зокрема цитотоксичної, гепатопротекторної, антиоксидантої і протизапальної дії, а також відсутності побічних ефектів, можуть бути використані як препарати-коректори цитостатичної хіміотерапії. Крім того, вони можуть виступати в ролі агентів-ініціаторів цитостатичних засобів, потенціюючи їх дію.

Висновки

1. На підставі публікацій вітчизняних і зарубіжних авторів у галузі фармації та експериментальної онкології зроблено висновок, що застосування флавоноїдів як модифікаторів біологічних ефектів цитостатичної хіміотерапії є перспективним і потребує всебічного дослідження.

2. Аналіз залежності специфічної фармакологічної активності флавоноїдів від їх хімічної будови показує,

що окремі структурні фрагменти флаванового модуля флавоноїдів визначають як цитотоксичний, так і гепатопротекторний, антиоксидантний та протизапальний ефект цих сполук.

3. Посилення терапевтичної ефективності і зменшення проявів небажаних ефектів цитостатичної хіміотерапії на тлі застосування флавоноїдів вказує на перспективність їх застосування для оптимізації цитостатичної терапії в онкології.

Література

1. Азарова О. В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О. В. Азарова, Л. П. Галактионова // *Химия раст. сырья*. – 2012. – № 4. – С. 61-78.
2. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // *Болезни органов пищеварения*. – 2001. – № 1. – С. 16-18.
3. Гордиенко А. Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов / А. Д. Гордиенко // *Фармация*. – 1990. – № 3. – С. 75-79.
4. Гордиенко А. Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов / А. Д. Гордиенко // *Эксперимент. клин. фармакол.* – 1996. – № 4. – С. 75-78.
5. Громова О. А. Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // *Трудный пациент* – 2009. № 4-5, Т. 5. – С. 23-29.
6. Корман Д. Б. Лектины омы белой - противоопухолевые свойства и механизмы действия / Д. Б. Корман // *Воп. онкол.* – 2011. – Т. 57. № 6. – С. 689-698.
7. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции / А. Н. Казюлин [и др.] // *Фарматека*. – 2012. – № 8. – С. 37-44.
8. Лекарственные свойства лютеолина. Сообщение 3. Перспективы использования лютеолина для лечения бронхита / Н. В. Попова [и др.] // *Фитотерапия. Часопис* – 2010. – № 4. – С. 68-71.
9. Лекарственные свойства лютеолина. Сообщение 4. Перспективы использования лютеолина для лечения онкозаболеваний / Н. В. Попова [и др.] // *Фитотерапия. Часопис*. – 2011. – № 1. – С. 53-59.
10. Лікарські рослини в онкології / О. Ю. Коновалова [та ін.] / – К., Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2013. – 456 с.
11. Полисахариды растений как корректоры цитостатической терапии экспериментальных опухолей / Сафонова Елена Андреевна. Автореф. дисс. на соискание уч. степ. докт. биол. н. – 2011, Томск. – 24 с.
12. Прилепская В. Н. Флавоноиды: биологические эффекты и применение в медицине / Прилепская В. Н., Ледина А. В. // *Военно-мед. журн.* – 2010 – № 5. – С. 44-46.
13. Севастьянова Т. В. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів (огляд літератури) / Т. В. Севастьянова // *Вісн. Харк. нац. ун-ту*. 2004, № 639, Серія «Медицина». Вип. 9 – С. 83-90.
14. Семенова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А. И. Семенова // *Практ. онкол.* – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 168-176.
15. Сорокина И. В. Клеточные механизмы коррекции цитотоксических полиорганных повреждений триптерпеноидами класса лупана (бетулоновой кислотой и ее производными) / Автореф. дисс. на соискание уч. ст. докт. биол. н., Новосибирск. – 2010. 47 с.
16. Товчига О. В. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України / О. В. Товчига, С. М. Ролік, С. Ю. Штригель // *Укр. біофарм. журн.* – 2011. – № 2. – С. 29-36.
17. Трещалина Е. М. Противоопухолевая активность веществ природного происхождения: монография / Е. М. Трещалина. – М.: Практическая медицина, 2005. – 272 с.
18. Фільченков О. О. Порівняльний аналіз дії різних флавоноїдів на проходження клітинного циклу та індукції апоптозу у клітинах

- лінії МТ-4 гострої лімфобластної лейкемії людини / О. О. Фільченков, М. П. Завелевич // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – № 5. – С. 26-32.
19. Цыдендамбаев П. Б. Биологические эффекты флавоноидов / П. Б. Цыдендамбаев, Б. С. Хышиктуев, С. М. Николаев // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2006. – № 6. – С. 229-233.
20. Шемедюк Н. П. Дія етанольних екстрактів софори японської, перстачу прямостоячого на про- і антиоксидантну систему крові та печінки мишей / Н. П. Шемедюк // *Біолог. студії* – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 71-80.
21. Щекатихина А. С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов / А. С. Щекатихина // *Труды Белорусс. гос. универ.* – 2009 – Т. 4. – С. 78-85.
22. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF-kappaB-signaling pathways / Y. Suh [et al.] // *Carcinogen*. – 2009, Vol. 30 (2). – P. 300-307.
23. Acacetin-induced cell cycle arrest and apoptosis in human non-small cell lung cancer A549 cells / Y. L. Hsu [et al.] // *Cancer Lett.* – 2004, Vol. 20 (1). – P. 53-60.
24. Acetylcholinesterase inhibitory activity after in vitro gastrointestinal digestion of infusions of *Mentha* species / P. C. Dinis [et al.] // *Eur. J Med. Plants*. – 2013, Vol. 3 (3). – P. 381-393.
25. Acute neurocognitive effects of epigallocatechin gallate (EGCG) / A. Scholey [et al.] // *Appetite* – 2012, Vol. 5 (8). – P. 767-770.
26. An insight on genistein as potential pharmacological and therapeutic agent / S. Rahman [et al.] // *Asian Pacific J Tropical Biomedicine*. – 2012, Vol. 12 (3). – P. 1924-1937.
27. Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice / P. Yoysungnoen [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2008, Vol. 14(13). – P. 2003-2009.
28. Antiproliferative activity of flavonoids on several cancer cell lines / S. Kawaii [et al.] // *Bios. Biotech. Biochem.* – 1999, Vol. 63(5). – P. 896-899.
29. Anti-nociceptive activities of complexes of naringin with CO (II) metal ions / S. S. Rout [et al.] // *Int J Pharm Sci*. – 2013, Vol. 5 (3). – P. 972-975.
30. Antinociceptive and antioedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds / Cechinel-Filho V [et al.] // *Arzneimittel forschung*. – 2000, Vol. 50 (3). – P. 281-285.
31. Antioxidant and antiproliferative activity of *Diospyros lotus* L. extract and isolated compounds / M. R. Loizzo [et al.] // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 2009, Vol. 64 (4). – P. 264-270.
32. Antioxidant effect of flavonoids after ascorbate / Fe²⁺-induced oxidative stress in cultured retinal cells / F. M. Areias [et al.] // *Biochem. Pharm.* – 2001, Vol. 62 (2). – P. 111-118.
33. Antioxidant lignans from *Larrea tridentata* / H. Abou-Gazar [et al.] // *Phytochem.* – 2004, Vol. 65 (17). – P. 2499-2505.
34. Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines / M. Cárdenas [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006, Vol. 14 (9). – P. 2966-2971.
35. Apigenin inhibits TGF- β 1 induced fibroblast-to-myofibroblast transition in human lung fibroblast populations / K. A. Wójcik [et al.] // *Pharmac. Report*. – 2013, Vol. 6 (5). – P. 164-172.
36. Bioactive constituents from the stems of *Dalbergia parviflora* / U. Songsiang [et al.] // *Fitoterapia*. – 2009, Vol. 80(7). – P. 427-431.
37. Bioactivity guided isolation of anticancer constituents from leaves of

- Alnus sieboldiana (Betulaceae) / A. Ludwiczuk [et al.] // *Phytomed.* – 2011, Vol. 18 (6). – P. 491-498.
38. Biotransformation of ginsenoside Rb1, crocin, amygdalin, geniposide, puerarin, ginsenoside Re, hesperidin, poncirin, glycyrrhizin, and baicalin by human fecal microflora and its relation to cytotoxicity against tumor cells / Y. S. Kim [et al.] // *J Microbiol. Biotech.* – 2008, Vol. 18 (6). – P. 1109-1114.
39. Butein suppresses myofibroblastic differentiation of rat hepatic stellate cells in primary culture / S. W. Woo [et al.] // *J Pharm. Pharmacol.* – 2003, Vol. 55 (3). – P. 347-352.
40. Cell-cycle arrest at G2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines / W. Wang [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 2000, Vol. 28(2). – P. 102-110.
41. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin / A. Garg [et al.] // *Phytother. Res.* – 2001, Vol. 15 (2). – P. 655-669.
42. Choi E. J. Apigenin induces apoptosis through a mitochondria/caspase-pathway in human breast cancer MDA-MB-453 cells / E. J. Choi, G. H. Kim // *J Clin. Biochem. Nutr.* – 2009, Vol. 44 (3). – P. 260-265.
43. Choi E. J. Hepatoprotective effects of daidzein against 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced oxidative stress in mice / E. J. Choi, G. H. Kim // *Int. J. Mol. Med.* – 2009, Vol. 23 (5). – P. 659-664.
44. Chronic oral pelargonidin alleviates learning and memory disturbances in streptozotocin diabetic rats / M. Mirshekari [et al.] // *Iranian J Pharmac. Res.* – 2011, Vol. 10 (3). – P. 569-575.
45. Cikrik S. Biological activity of curcuminoids isolated from *Curcuma longa* / S. Cikrik, E. Mozioplu, H. Yilmaz // *Rec. Nat. Prod.* – 2008, Vol. 3 (2). – P. 19-24.
46. Compounds from *Wedelia chinensis* synergistically suppress androgen activity and growth in prostate cancer cells / F. M. Lin [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2007, Vol. 28 (12). – P. 2521-2529.
47. Cytotoxicity of flavones and flavonols to a human esophageal squamous cell carcinoma cell line (KYSE-510) by induction of G²/M arrest and apoptosis / Q. Zhang [et al.] // *Toxic. Vitro.* – 2009, Vol. 9 (5). – P. 797-807.
48. Philchenkov A. Caspases: potential targets for regulating cell death / A. Philchenkov // *J Cell. Mol. Med.* – 2004, Vol. 8 (4). – P. 432-444.
49. Flavonoids as peroxynitrite scavengers: the role of the hydroxyl groups / C. G. Heijnen [et al.] // *Toxic. Vitro.* – 2001, Vol. 15 (1). – P. 3-6.
50. Delphinidin, an anthocyanidin in pigmented fruits and vegetables, induces apoptosis and cell cycle arrest in human colon cancer HCT116 cells / J. M. Yun [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 2009, Vol. 48 (3). – P. 260-270.
51. Determination of hesperetin and its conjugate metabolites in serum and urine / Chi-Yu Yang [et al.] // *J Food Drug Anal.* – 2002, Vol. 10 (3). – P. 143-148.
52. Differential effects of dietary flavonoids on reactive oxygen and nitrogen species generation and changes in antioxidant enzyme expression induced by proinflammatory cytokines in Chang Liver cells / Crespo I [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2008, Vol. 46 (5). – P. 1555-1569.
53. Dihydroquercetin as a means of antioxidative defence in rats with tetrachloromethane hepatitis / Teselkin YO [et al.] // *Phytother. Res.* – 2000, Vol. 14 (3). – P. 160-172.
54. Effect of the licorice flavonoid isoliquiritigenin on the sleep architecture and profile in mice / S. Cho [et al.] // *Food Sci. Biotech.* – 2012, Vol. 21 (4). – P. 1221-1225.
55. Endothelium-dependent relaxation of rat aorta by butein, a novel cyclic AMP-specific phosphodiesterase inhibitor / S. M. Yu [et al.] // *Eur. J Pharmacol.* – 1995, Vol. 28 (1). – P. 69-77.
56. Ethnomedicinal, phytochemical, and pharmacological profile of the genus *Dalbergia* L. (Fabaceae) / Sanjib Saha [et al.] // *Phytopharm.* – 2013, Vol. 4 (2). – P. 291-346.
57. Evidence of mechanism of action of anti-inflammatory/antinociceptive activities of acacetin / A. I. Carballo-Villalobos [et al.] // *Europ. J Pain.* – 2013, Vol. 5 (7). – P. 1204-1217.
58. Fisetin, a natural flavonoid, targets chemoresistant human pancreatic cancer AsPC-1 cells through DR3-mediated inhibition of NF-kappaB / I. Murtaza [et al.] // *Int. J Cancer.* – 2009, Vol. 125 (10). P. – 2465-2473.
59. Flavonoid Effects on and metabolism by *Phytophthora Sojae* / L. I. Rivera-Vargas [et al.] // *Phytochem.* – 1993, Vol. 32 (2). – P. 851-857.
60. Flavonoids as protectors against doxorubicin cardiotoxicity: role of iron chelation, antioxidant activity and inhibition of carbonyl reductase / Kaiserová H [et al.] // *Biochim. Biophys. Act.* – 2007, Vol. 12 (9). – P. 1065-1074.
61. Flavonoids: promising anticancer agents / Wenying Ren [et al.] // *Med. Res. Rev.* – 2003, Vol. 23 (4). – P. 519-534.
62. Galangin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the mitochondrial pathway / H. T. Zhang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2010, Vol. 16 (27). – P. 3377-3384.
63. Goh F. Y. Fisetin, a bioactive flavonol, attenuates allergic airway inflammation through negative regulation of NF-kB / F. Y. Goh // *Eur. J Pharmacol.* – 2012, Vol. 9 (1-3). – P. 109-116.
64. Gopa J. V. Morin Hydrate: Botanical origin, pharmacological activity and its applications: A mini-review / J. V. Gopa // *Pharmac. J* – 2013, Vol. 12 (2). – P. 124-132.
65. Growth-inhibitory and cell cycle-arresting properties of the rice bran constituent tricin in human-derived breast cancer cells in vitro and in nude mice in vivo / H. Cai [et al.] // *Br. J Cancer.* – 2004, Vol. 91 (7). – P. 1364-1371.
66. Hepatotoxicity of chemotherapy / J. Floyd [et al.] // *Semin Oncol.* – 2006, Vol. 33 (1). – P. 50-67.
67. Hepatoprotector properties of polyphenolic complexes from wood and cell culture of *Maackia amurensis* / Saratikov AS // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2005, Vol. 68 (2). – P. 51-54.
68. Hirano T. Natural flavonoids and lignans are potent cytostatic agents against human leukemic HL-60 cells / T. Hirano, M. Gotoh, K. Oka // *Life Sci.* – 1994, Vol. 55 (13). – P. 1061-1069.
69. Identification and antioxidant activity of flavonoid metabolites in plasma and urine of eriocitrin-treated rats / Miyake Y. [et al.] // *J Agric. Food Chem.* – 2000, Vol. 48 (8). – P. 3217-3224.
70. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* retz. fruit / A. Saleem [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2002, Vol. 81 (3). – P. 327-336.
71. Inhibition of cell proliferation and MAP kinase and akt pathways in oral squamous cell carcinoma by genistein and biochanin A / T. L. Johnson [et al.] // *Evid. Bas. Compl. Altern. Med.* – 2010, Vol. 7(3). – P. 351-358.
72. Inhibition of proteasome activity by anthocyanins and anthocyanidins / A. Dreiseitel [et al.] // *Biochem. Bioph. Res. Commun.* – 2008, Vol. 72 (1). – P. 57-61.
73. Inhibition of rat adjuvant-induced arthritis by ginkgetin, a biflavone from ginkgo biloba leaves / Kim HK [et al.] // *Planta Med.* – 1999, Vol. 65(5). – P. 465-477.
74. Interaction with type II estrogen binding sites and antiproliferative activity of tamoxifen and quercetin in human non-small-cell lung cancer / S. Caltagirone [et al.] // *Am. J Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1997, Vol. 17 (1). – P. 51-59.
75. Jasim A. r. phytochemical study of some flavonoids present in the fruit peels of citrus reticulata grown in Iraq / A. R. Jasim // *Kerbala J Pharm. Sci.* – 2012, Vol. 3 (2). – P. 102-109.
76. Kuo S. M. Antiproliferative potency of structurally distinct dietary flavonoids on human colon cancer cells / S. M. Kuo // *Cancer Lett.* – 1996, Vol. 10 (1-2). – P. 41-48.
77. Lee J. K. Anti-inflammatory effects of eriodictyol in lipopolysaccharide-stimulated raw 264.7 murine macrophages / Jae Kwon Lee // *Archives of Pharm. Res.* – 2010, Vol. 34 (4). – P. 671-679.
78. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis / X. Y. Xiao [et al.] // *Cancer Lett.* – 2011, Vol. 2 (1). – P. 69-75.
79. Liu H. L. Flavonoids: recent advances as anticancer drugs / H. L. Liu, W. B. Jiang, M. X. Xie // *Recent Pat. Anticanc. Drug Discov.* – 2010, Vol. 5 (2). – P. 152-64.
80. Mamdouh M. The influence of naringin on the oxidative state of rats with streptozotocin-induced acute hyperglycaemia / M. Mamdouh, A. Monira, A. Kader // *Z. Naturforsch.* – 2004, Vol. 59 (3). – P. 128-132.
81. Mangal M. (2013) NPACT: naturally occurring plant-based anticancer compound-activity-target database / M. Mangal [et al.] // *Nucl. Acid. Res.* – 2013, Vol. 1 (8). – P. 1364-1371.
82. Mechanism-based in vitro screening of potential cancer chemopreventive agents / Gerhäuser C [et al.] // *Mutat Res.* – 2003, Vol. 5(2). – P. 163-172.
83. Medicinal significance, pharmacological activities, and analytical aspects of anthocyanidins 'delphinidin': A concise report / Kanika Patela, Achint Jainb, Dinesh K. Patelb // *J. Acute Dis.* – 2013, Vol. 2 (3). –

P. 169-178.

84. Multimechanistic antifibrotic effect of biochanin A in rats: implications of proinflammatory and profibrogenic mediators / R. M. Breika [et al.] // *Res. Articl.* – 2012, Vol. 12 (2). – P. 154-161.

85. Narayana K. R. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential / K. R. Narayana // *Indian J Pharmac.* – 2001, Vol. 33 (1). P. 2-16.

86. New cytotoxic prenylated isoflavonoids from *Bituminaria morisiana* / F. Cottiglia [et al.] // *Planta Med.* – 2005, Vol. 71 (3). – P. 254-260.

87. Ogasawara M. Screening of natural compounds for inhibitory activity on colon cancer cell migration / M. Ogasawara, T. Matsubara, H. Suzuki // *Biol. Pharm. Bull.* – 2001, Vol. 24 (6). – P. 720-733.

88. Ong K. C. Biological effects of myricetin / K. C. Ong, H. E. Khoo // *Gen. Pharmacol.* – 1997, Vol. 29 (2). – P. 121-126.

89. Peterson G. Genistein inhibits both estrogen and growth factor-stimulated proliferation of human breast cancer cells / G. Peterson, S. Barnes // *Cell Growth Differ.* – 1996, Vol. 7 (10). – P. 1345-1351.

90. Pharmacological and bioanalytical aspects of galangin-a concise report / D. K. Patel [et al.] // *Asian Pacific J Tropical Biomedic.* – 2012, Vol. 12 (3). – P. 449-455.

91. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla* / R. Avallone [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2000, Vol. 5 (11). – P. 1387-1394.

92. Polkowski K. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data / K. Polkowski, A. Mazurek // *Acta Pol. Pharm.* – 2000, Vol. 57 (2). – P. 135-155.

93. Potential cancer chemopreventive flavonoids from the stems of *Tephrosia toxicaria* / D. S. Jang [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2003, Vol. 66 (9). – P. 1166-1170.

94. Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice / Sang-Won Park [et al.] // *J Pharmacol. Sci.* – 2008, Vol. 10 (6). – P. 136-143.

95. Protective effect of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate and other antioxidants on lipid peroxidation in gerbil brain homogenates / S. R. Lee [et al.] // *Phytother. Res.* – 2003, Vol. 17 (2). – P. 206-209.

96. Protective effects of ginkgetin against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice / Zhag Tao [et al.] // *Lishizhen Medic. Materia Medic Res.* – 2012, Vol. 7 (1). – P. 1245-1253.

97. Quercetin, Siamois 1 and Siamois 2 induce apoptosis in human breast cancer MDA-MB-435 cells xenograft in vivo / S. Dechsupa [et al.] // *Cancer Biol. Ther.* – 2007, Vol. 6 (1). – P. 56-61.

98. Quinone reductase induction as a biomarker for cancer chemoprevention / M. Cuendet [et al.] // *J Nat. Prod.* – 2006, Vol. 69 (3). – P. 460-473.

99. Rodriguez-Frias E. A. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury / E. A. Rodriguez-Frias, W. M. Lee // *Clin. Liver Dis.* – 2007, Vol. 11 (3). – P. 641-662.

100. Schmitt E. Estrogenic activity of naturally occurring anthocyanidins / E. Schmitt, H. Stopper // *Nutrit. Cancer* – 2012, Vol. 41 (2). – P. 145-149.

101. Schwartz A. Comparison of the effects of quercetin with those of other flavonoids on the generation and effector function of cytotoxic T lymphocytes / A. Schwartz, E. Middleton // *Immunopharmacol.* – 1984, Vol. 7 (2). – P. 115-126.

102. Sehwat A. Butein imparts free radical scavenging, anti-oxidative and pro-apoptotic properties in the flower extracts of *Butea monosperma* / A. Sehwat, V. Kumar // *Biocell.* – 2012, Vol. 36 (2). – P. 421-434.

103. Selective cytotoxicity of ginkgetin from *Selaginella moellendorffii* / C. M. Sun [et al.] // *J Nat. Prod.* – 1997, Vol. 60 (4). – P. 344-382.

104. Selective growth inhibitory effect of biochanin A against intestinal tract colonizing bacteria / O. Sklenickova [et al.] // *Molecul.* – 2010, Vol. 15 (3). – P. 1270-1279.

105. Sharma S. Rutin : therapeutic potential and recent advances in drug delivery / S. Sharma // *Expert Opin Invest. Drugs.* – 2013, Vol. 22 (8). – P. 1063-1079.

106. Simultaneous determination of formononetin, biochanin A, daidzein and genistein in *Trifolium pratense* (Red clover) by HPLC / Qinhua Chen [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2010, Vol. 23 (8). – P. 406-411.

107. Skewing of cytotoxic activity and chemokine production, but not of chemokine receptor expression, in human type-1/2 gamma delta T lymphocytes / Dagna L [et al.] // *Eur. J Immunol.* – 2002, Vol. 32 (10). – P. 2934-2943.

108. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice / J. R. Zhou [et al.] // *J Nutr.* 1999. Vol. 129 (9). – P. 1628-1635.

109. Synthetic derivatives of chrysin and their biological activities / Yunmei Liu [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2013, Vol. 14 (2). – P. 745-751.

110. Tapas A. R. Flavonoids as nutraceuticals: A Review / A. R. Tapas, D. M. Sakarkar, R. B. Kakde // *Tropical J Pharm. Res.* – 2008, Vol. 7 (3). – P. 1089-1099.

111. Tectorigenin, an isoflavone of *Pueraria thunbergiana* Benth., induces differentiation and apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells / K. T. Lee [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2001, Vol. 24 (10). – P. 1117-1121.

112. The antitumor activities of flavonoids / Kandaswami C. [et al.] // *In Vivo.* – 2005, Vol. 19 (5). – P. 895-909.

113. The effect of flavonoid treatment on the glycation and antioxidant status in type 1 diabetic patients / Y. Manuel [et al.] // *Diabetes Nutr. Metab.* – 1999, Vol. 12 (3). – P. 256-263.

114. The green tea polyphenol EGCG potentiates the antiproliferative activity of c-Met and epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer cells / S. A. Milligan [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2009, Vol. 15 (15). – P. 4885-4894.

115. The potential of soybean foods as a chemoprevention approach for human urinary tract cancer / S. J. Su [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2000, Vol. 6 (1). – P. 230-236.

116. Therapeutic efficacy of silymarin and naringenin in reducing arsenic-induced hepatic damage in young rats / Anshu Jain [et al.] // *Ecotoxicol. Environment. Safety.* – 2013, Vol. 3 (8). – P. 132-139.

117. Therapeutic potential of wogonin: a naturally occurring flavonoid / Man Chun Tai [et al.] // *CNS Drug Rev.* – 2005, Vol. 11 (2). – P. 141-150.

118. Tumor-specificity and apoptosis-inducing activity of stilbenes and flavonoids / S. A. Chowdhury [et al.] // *Anticancer Res.* – 2005, Vol. 25 (3). – P. 2055-2063.

119. Validation of a HPLC method for flavonoid biomarkers in skullcap (*Scutellaria*) and its use to illustrate wide variability in the quality of commercial tinctures / Jiayu Gao [et al.] // *J Pharm. Pharmacol. Sci.* – 2008, Vol. 11 (1). – P. 77-87.

120. Verhoog N. Screening of four *Cyclopia* (honeybush) species for putative phyto-oestrogenic activity by oestrogen receptor binding assays / N. Verhoog, E. Joubert, A. Louw // *South African J Sci.* – 2007, Vol. 3 (1). – P. 13-21.

121. Wogonin and related natural flavones are inhibitors of CDK9 that induce apoptosis in cancer cells by transcriptional suppression of Mcl-1 / Polier G. [et al.] // *Cell Death. Dis.* – 2011, Vol. 21 (2). – P. 182-189.

122. Yamazaki Y. Inhibitory effects of herbal alkaloids on the tumor necrosis factor- α and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated RAW264 macrophages / Y. Yamazaki, Y. Kawano // *Chem. Pharm. Bull.* – 2011, Vol. 59 (3). – P. 388-391.

123. Yang Chong-Ren. Advances in plant glycosides, chemistry and biology / Chong-Ren Yang, Osamu Tanaka // *Elsevier* – 1999, Vol. 3 (2). – P. 427-729.

Надійшла до редакції 23.12.2013

УДК: 615.1:615.07:615.322

Н. І. Шарикіна, О. Ю. Коновалова, О. О. Цуркан,
Т. В. Дмитроца, Т. В. Ковальчук, О. В. Гергель,
Є. М. Гергель, О. В. Міщенко, О. П. Колядич

ФЛАВОНОЇДИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ЛІКИ СУПРОВОДУ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЇ (Огляд літератури)

Ключові слова: флавоноїди, антиоксидантна дія, гепатотоксичність, цитостатична терапія, коректори хіміотерапії.

В огляді висвітлені питання можливості використання флавоноїдів як потенційних лікарських засобів при проведенні цитостатичної терапії. Проведено аналіз впливу окремих структурних фрагментів флавоноїдів на прояв цитотоксичної, гепатопротекторної, антиоксидантної та протизапальної активності. Проаналізовані первинні експериментальні дослідження флавоноїдів вказують на перспективність їх застосування в оптимізації цитостатичної терапії в онкології.

Н. И. Шарыкина, Е. Ю. Коновалова, А. А. Цуркан,
Т. В. Дмитроца, Т. В. Ковальчук, А. В. Гергель,
Е. Н. Гергель, О. В. Мищенко, Е. П. Колядич

ФЛАВОНОИДЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА СОПРОВОЖДЕНИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (Обзор литературы)

Ключевые слова: флавоноиды, антиоксидантное действие, гепатотоксичность, цитостатическая терапия, корректоры химиотерапии.

В обзоре освещены вопросы возможности использования флавоноидов как потенциальных лекарственных средств при проведении цитостатической терапии. Проведен анализ влияния отдельных структурных фрагментов флавоноидов на проявление цитотоксической, гепатопротекторной, антиоксидантной и противовоспалительной активности. Проанализированные первичные экспериментальные исследования флавоноидов указывают на перспективность их применения в оптимизации цитостатической терапии в онкологии.

N. I. Sharykina, E. Y. Konovalova, O. O. Tcurkan,
T. V. Dmitrotsa, T. V. Kovalchuk, O. V. Gergel,
E. M. Gergel, O. V. Mishchenko, E. P. Kolyadych

FLAVONOIDS A POTENTIAL MEDICAMENTS ACCOMPANIMENT CYTOSTATIC THERAPY IN ONCOLOGY (REVIEW)

Keywords: flavonoids, antioxidant effects, hepatotoxicity, cytostatic therapy, chemotherapy correctors.

The review illuminated the possibility to use flavonoids as potential drugs in cytostatic therapy conducted. The analysis of the impact of individual structural fragments of flavonoids on expression of cytotoxic, hepatoprotective, antioxidant and anti-inflammatory activity. Analyzed initial experimental studies of flavonoids indicate promising applications in optimization cytostatic therapy in oncology.

УДК 615.32: 615.281.8:615.616-097.001.8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА BNO 10.30 НА МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА IN VITRO

■ ¹ О. Ф. Мельников, д. мед. н., проф., зав. лаб. патофизиол. и иммунол.

¹ Н. А. Пелешенко, к. мед. н., науч. сотр. отд. воспалит. заболеваний. ЛОР-органов

² А. Д. Прилуцкая, студ.

¹ О. Г. Рильская, к. мед. н., с. н. с. отд. воспалит. заболеваний. ЛОР-органов

³ А. Ю. Бредун, к. мед. н., доц. каф. детской отоларинг.

¹ Л. Д. Кривохатская, к. биол. н., с. н. с. группы микробиол. и вирусол. отд. воспалит. заболеваний. ЛОР-органов

■ ¹ ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев

² Киевский медицинский университет УАНМ

³ Национальная медицинская академия последилового образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

В связи с увеличением в структуре инфекционно-воспалительной патологии удельного веса заболеваний вирусной этиологии все чаще при иммунофармакологическом тестировании фармпрепаратов оценивается их действие на механизмы антивирусного иммунитета. Факторы врожденного иммунитета с выраженной антивирусной направленностью действия, такие как естественные цитотоксические клетки (ЕЦК), фагоцитирующие клетки в значительной степени связаны с системами интерферона и других цитокинов, что определяет назначение препаратов с подобным влиянием при вирусных инфекциях [2, 3, 5, 10]. В связи с широким применением фитопрепаратов в клинической практике, представлялось целесообразным исследовать действие некоторых из них на

активность факторов врожденного противовирусного иммунитета, возможность усиления продукции различных интерферонов клетками лимфоидных органов in vitro. В настоящей работе было исследовано действие препарата BNO 10.30 (Имупрет) компании Бионорика АГ (Германия) на функциональные и фенотипические характеристики клеток небных миндалин больных хроническим тонзиллитом in vitro. Противовоспалительный фитопрепарат Имупрет компании Бионорика АГ представляет смесь стандартизированных по уровню кверцетина и других флавоноидов в экстрактах из 7 растений: корня алтея, цветков ромашки, травы полевого хвоща, листьев ореха, травы тысячелистника, коры дуба и травы одуванчика. При этом иммуномодулирующие свойства приписыва-