

УДК 615.33:615.32

Н.В. ПОПОВА, С.И. ДИХТЯРЕВ, Н.Ф. МАСЛОВА, В.И. ЛИТВИНЕНКО

*Национальный фармацевтический университет**ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»***АНТИБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЮТЕОЛИНА**

*Сделан обзор литературы по изучению антибиотического и противопаразитарного действия фенольных соединений растений *Melissa officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Prunella vulgaris*, *Thymus vulgaris*, *Satureja parvifolia*, *Origanum vulgare*, *Esholtzia rugulosa*, *Mentha piperita* и др. Показано, что перспективным биофлавоноидом для лечения ряда заболеваний вирусной и паразитарной природы может стать лютеолин, широко распространенный в растительном мире Украины.*

Ключевые слова: противовирусные средства; противопаразитарные средства; биофлавоноиды; лютеолин

ВСТУПЛЕНИЕ

Флавоноиды (биофлавоноиды) представляют собой продукты вторичного метаболизма растений полифенольного состава, структуру которых определяют два фенильных остатка (кольца А и В), соединенные пропановым фрагментом с общей формулой $C_6 - C_3 - C_6$ [6]. Благодаря обширному спектру биологического действия, биофлавоноиды занимают одно из первых мест среди природных соединений в лекарственных препаратах для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени и др. Многочисленные доклинические и клинические исследования выявили их антиоксидантные, цитопротекторные, гепатозащитные, антигипоксические и многие другие эффекты [4, 7, 9, 10, 14].

Биофлавоноиды, а также представители других подгрупп и классов являются эссенциальными для организма, т.е. требующими постоянного поступления в организм с пищей, в виде лекарственных средств и специальных пищевых добавок (БАД) [11, 51]. Поиск путей расширения круга доступных БАД, способных предупредить и защитить организм человека от заболеваний, считается приоритетной задачей развития практического применения биофлавоноидов в медицине. В связи с этим может представлять интерес анализ информации, имеющейся в специальной научной литературе, о характере и механизме биологического действия флавоноидов, не изменяемых пока в медицине.

© Н.В. Попова, С.И. Дихтярев, Н.Ф. Маслова, В.И. Литвиненко, 2011

АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПУБЛИКАЦИЙ**Антимикробная активность**

Одна из несомненных функций флавоноидов в растениях — их защитная роль в отношении микробного воздействия [4]. Определяющие антимикробные компоненты флавоноидов были использованы в течение многих лет в традиционной медицине для лечения инфекционных заболеваний [22]. В этом ряду практически неизвестным стоит флавоноид лютеолин (Л.) 3',4',5,7 тетрагидроксифлавоон, который, как известно, улучшает симбиотическое взаимодействие между бактериями *Rhizobium meliloti* и бобовыми растениями с целью формирования азотфиксирующих клубеньков на корнях [2, 4, 6, 9]. Л. и его гликозиды были выделены из растений и применяются в народной медицине в качестве антимикробных средств [12, 13]. В многочисленных статьях сообщалось, что Л., его гликозиды или растения, содержащие Л., имеют антибактериальную [17, 36, 37, 47, 57], противовирусную [18, 33, 34, 59, 62] и противогрибковую активность [22, 24, 46].

Антивирусная активность

Антивирусные лекарственные средства, применяемые в настоящее время для лечения инфекций вируса герпеса, включают ацикловир и его производные — ганцикловир, фоскарнет и цидофовир, которые ингибируют полимеразу ДНК вируса герпеса [31, 32, 60, 61]. Эти препараты являются аналогами нуклеозида, которые функционируют как терминаторы цепи ДНК, в итоге предотвращая удлинение вирус-

ной ДНК. Ацикловир широко используется для лечения инфекции вируса герпеса и благодаря избирательному фосфорилированию тимидина HSV-закодированной киназой делает его эффективным антивирусным препаратом [23]. В то же время вышеуказанные препараты имеют ряд побочных эффектов, и налицо проблема появления вирусных штаммов, стойких к обычно используемым антигерпесвирусным лекарственным средствам, особенно у пациентов с иммунодефицитом [12, 15, 44, 56]. В связи с этим имеет место постоянный спрос на создание новых, более эффективных, избирательных антигерпесных средств [7, 10, 30]. Это приводит исследователей к обширному поиску альтернативы антигерпесным препаратам, которые имели бы широкий диапазон действия без серьезных побочных эффектов и в то же самое время эффективных против вирусных штаммов, стойких к текущим антивирусным агентам. Установлены антивирусные эффекты извлечений из *Vitex polygama* и тимьяна с эфирными маслами против ацикловирстойкого вируса HSV-1 [40]. Данный вирус герпеса простого распространен среди детей и взрослых и представляет собой болезнетворный микроорганизм, который вызывает первичные инфекции типа герпеса labialis или первичного герпетического гингивостоматита, при этом около 12% первичных инфекций HSV-1 связаны с признаками повреждений на слизистых рта или кератоконъюнктивитом пациентов при трансплантации органов и реципиентов трансплантата костного мозга [16, 40].

Экстракты из листьев Melissa лимонной *Melissa officinalis* были исследованы в роли действующего комплекса для лечения герпеса простого. Стандартизованное водное извлечение (70:1) или плацебо наносили на пораженную область у 66 пациентов четыре раза ежедневно в течение пяти дней, при этом наблюдалась тенденция в пользу активного лечения (13,3 против 14,9; $p=0,16$) [62].

В другой группе из 116 пациентов с острой вспышкой герпеса простого применяли то же самое извлечение или плацебо, но лечение было начато в течение 72 часов после появления первых признаков и применялось 2–4 раза ежедневно в течение 5–10 дней. Излечение было оценено как «очень хорошее» у 41% пациентов в группе, применяющей Melissa лимонную, и у 19% — в группе плацебо ($p=0,022$) [26, 62]. Известна также высокая антивирусная активность извлечений из Melissa лимонной [19, 41].

Обнаружены антибактериальные эффекты эфирного масла розмарина и спирто-водных извлечений розмарина в отношении инфекции

акне *Propionibacterium*, что обусловлено наличием фенольных соединений растения [39]. Кислота розмариновая, также как и апигенин и лютеолиновые гликозиды, является типичными фенольными соединениями видов Lamiaceae [25, 39].

Растения семейства Lamiaceae широко используются в традиционной и нетрадиционной медицине, особенно в фитотерапии [45,62]. Известно, что эфирное масло розмарина могло быть использовано в стойких к препарату инфекциях [35, 42]. Jassim и Naji опубликовали обзор о новых антивирусных субстанциях, полученных из лекарственных растений [27]. Водные экстракты разнообразных растений Lamiaceae, например, Melissa лекарственной, шалфея и тимьяна обладают антигерпетическими свойствами [41]; подобные эффекты недавно наблюдали с эфирным маслом манука и тимьяна [31, 43]. Терапевтические эффекты экстракта из травы Melissa лимонной [31], розмарина [21] и черноголовки в отношении герпесных инфекций исследованы in vitro и in vivo [17, 58]. В то же время практически отсутствует информация об антивирусном эффекте этанольных извлечений из растений семейства Lamiaceae. Экстракты из лекарственных растений представляют все больший интерес как новые субстанции для антибактериальных и антивирусных препаратов. Этанольные извлечения из растений Lamiaceae, черноголовки, мяты, розмарина и тимьяна были охарактеризованы по качественному и количественному составу. Ингибирующая активность четырех 20% этанольных извлечений из растений и четырех 80% этанольных извлечений в отношении штамма вируса герпеса простого (HSV) была установлена в культуре клеток.

Кислота розмариновая — типичное природное соединение в видах Lamiaceae была идентифицирована в 20% этанольных экстрактов. За исключением тимьяна, 80% экстракт прунеллы показал наибольшее количество розмариновой кислоты (приблизительно 1186 мг/мл). Кроме того, некоторые другие фенольные соединения типа апигениновых и лютеолиновых производных были идентифицированы в различных количествах. Все экстракты показали высокие и зависимые от концентраций уровни антивирусной активности в отношении свободных ацикловир-чувствительных и ацикловир-стойких штаммов HSV-1. Воздействие 80% этанольных экстрактов прунеллы и мяты при максимальных нецитостатических концентрациях, назначенных профилактически до инфекции, уменьшало формирование классической картины заболевания. Таким образом, оба экстракта показали двойной способ действия, по-

добный водным экстрактам Melissa officinalis. Химический анализ 20% и 80% этанольных экстрактов прунеллы, мяты, розмарина и тимьяна показал множество различных по качественному и количественному составу фенольных соединений. Изученные этанольные экстракты также значительно отличались по содержанию индивидуальных соединений. В связи с тем, что инфективность ацикловир-восприимчивых и ацикловир-стойких штаммов HSV была значительно уменьшена, полученные результаты указывают на то, что этанольные экстракты растений, воздействовавшие на вирус герпеса до и в течение адсорбции, при непосредственном лечении более эффективны, чем ацикловир. Апигенин вместе с лютеолиновыми производными были охарактеризованы как основные соединения в этанольных экстрактах Lamiales. Интересно, что 20% и 80% экстракты мяты показали наибольшее количество апигенина и лютеолиновых гликозидов. При этом важно, что эфирное масло было удалено из 80% этанольных экстрактов. Большинство изученных экстрактов показали высокие уровни антивирусной активности в отношении ацикловир-чувствительных и ацикловир-стойких штаммов HSV-1. Низкий цитостатический эффект и высокий ингибирующий эффект этанольных экстрактов привели к чрезвычайно высоким индексам селективности, например, 7040 для 20% этанольного экстракта мяты. В последние годы были опубликованы несколько статей относительно эффекта водных экстрактов и эфирных масел из различных растений в отношении вирусных инфекций. В этом плане показано, что кислота розмариновая и эфирное масло могли бы быть частично ответственными за антивирусную деятельность изученных экстрактов, что основано на прямом антивирусном воздействии в отношении свободного вириона и блокирования вирусного прилипания [42, 43, 44].

Таким образом, дополнительный механизм антивирусного действия может быть показан для этанольных экстрактов, что приводит к выводу об отрицании ключевой роли эфирного масла в изученных образцах. Подобные результаты достигнуты и в отношении экстракта *Acanthospermum hispidum* [52]. Следовательно, полученное из растения антивирусное средство представляет определенный интерес для развития новых, более эффективных и специфичных антигерпетических средств, при этом активность экстрактов, как предполагают, зависит от состава и количества фенольных соединений в соответствующих растениях [28].

О применении эфирного масла чайного дерева *Melaleuca alternifolia* для лечения текущего герпеса labialis также появились публикации [15].

Liu и др. [34] изучали химический состав и противовирусную активность китайской травы *Elsholtzia rugulosa*, которую использовали для лечения простуды и лихорадки. Было выделено и идентифицировано несколько флавоноидов, в том числе Л. и метиловый эфир лютеолина 3'-глюкуроновой кислоты, и показано, что лютеолин имеет антивирусную активность в отношении гриппа в низкой концентрации ($IC_{50} = 2.06$ мкг/мл).

Противохламидийная активность

Chlamydia pneumoniae является общим патогеном человека во всем мире, что приводит к инфекциям верхних и нижних дыхательных путей. Tormakangas и др. [55] проверили эффекты лютеолина на примере острой инфекции *Chlamydia pneumoniae* in vivo в течение 3 дней до и через 10 дней после прививания культуры. Анализ ткани легкого выявил, что Л. подавляет присутствие бактерий в ткани, уменьшает воспаление и препятствует развитию специфических антител *Chlamydia pneumoniae*.

Антигрибковая активность

Известно, что наиболее выраженной противогрибковой активностью обладают такие фенольные соединения как: кумарины, флавоноиды, феноловые кислоты, фуранохромы [2, 8]. Высокое содержание различных фенольных соединений наблюдается в зверобое продырявленном, ромашке аптечной, тысячелистнике обыкновенном, хвоще полевом, черноголовке, доннике лекарственном и во многих других растениях [9].

Следует отметить, что сведения об антигрибковой активности фенольных соединений встречаются в литературе уже на протяжении многих лет. Так Георгиевским В. П. и др. в опытах in vitro была изучена противогрибковая активность некоторых индивидуальных флавоноидов, среди которых рутин, гиперозид, кверцетин, кверцетрин, мирицетин, лютеолин и др. Установлено, что все эти вещества задерживают рост *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*, а более устойчивыми оказались *Aspergillus niger* и *Candida albicans* [2].

Обнаружена противогрибковая активность метанольного экстракта, некоторых фракций и их смесей из *Piper solmsianum* в отношении 12 болезнетворных грибов. Некоторые из смесей, в частности лютеолин С-гликозид ориентин, показывал явную активность, подобную стан-

дартному противогрибковому лікарському препарату «Кетоконазол» [22].

Антилейшманиозна активність

Лейшманиоз представляє собою спектр захворювань, починаючи від доброкачественних шкірних уражень і закінчуючи фатальною внутрішньокістною (visceralizing) формою. Деякі з флавоноїдів взаємодіють з ДНК топоізомераз, виконуючи роль Ко-фактора. Таким чином, флавоноїди можуть стати потенційними субстанціями для лікарських засобів. Відомо, що флавоноїди Л. і кверцетин є потужними антилейшманиозними агентами, причому перший з них має більші перспективи, діючи як ключовий компонент в хіміотерапії лейшманиозу, інгібує ріст промастигот і амастигот *Leishmania donovani* *in vitro*, інгібує синтез ДНК в промастиготах, а також содействує активності топоізомераз-II [38]. Л. також показав активність в відношенні декількох видів паразитів, в тому числі *Leishmania donovani* [20, 29, 38, 48, 49, 50, 53] і *Plasmodium jalciparum* [29, 54, 57]. Антилейшманиозна активність Л. спостерігалася в низьких концентраціях ($IC_{50} = 0,8$ мкг/мл) і сприяла інгібуванню топоізомераз-II [38, 53].

Антиенцефалітна активність

До цього часу лікування кліщового енцефаліту (КЕ), як і інших вірусних інфекцій, представляє складну і до кінця нерешену проблему. Низька ефективність і висока токсичність протівірусних препаратів, застосовуваних для лікування кліщового КЕ, не залишають сумніви в актуальності пошуку нових більш ефективних і малотоксичних сполучень, які мають протівірусну активність. Спроби використовувати імунomodulatory для запобігання і лікування вірусних захворювань мають довгу історію, так як постійним супутником цих інфекцій є вторинні імунodefіцити, які потребують адекватної корекції [1,3].

В Тихоокеанському інституті біоорганічної хімії ДВО РАН (Росія) постійно ведеться пошук і розробка технологій препаратів з морських гідробіонтів з широким спектром біологічного дії. В останні роки був виділений комплекс поліфенольних сполучень з морської трави *Zostera asiatica* — «люромарин». Препарат містить розмаринову кислоту і флавоноїди — лютеолін, апігенін і др. [5]. Проведено аналіз протівірусної активності комплекс-

ного препарату з трави *Zostera* в порівнянні з препаратами розмаринової кислоти і Л. в відношенні вірусу КЕ на експериментальних моделях *in vitro* і *in vivo*. З досліджених трьох видів препаратів люромарин містив 90–95% розмаринової кислоти і 5–10% флавоноїдів, комерційні препарати — розмаринову кислоту (РК) і Л. виробництва фірми «Sigma» (США). В результаті було встановлено, що препарат *Zostera* (РКЗ) при пероральному застосуванні (найбільш ефективним способом введення препарату) збільшує виживаність тварин і середню тривалість життя (СПЖ). Крім того, препарат *Zostera* порівняно з РК має більш виражені протективні і вірусінгібувальні дії і не викликає цитодеструкцію культури, що дозволяє передбачити його можливе застосування як ефективного засобу в терапії КЕ.

ВИВОДИ

Представлений аналіз показує, що фенольні сполучення рослин, які проявляють антимікробну, протівірусну, антипаразитарну і протівірусну активність, представлені флавоноїдом лютеоліном, супутуючими йому флавоноїдами і гідроксикоричними кислотами, в тому числі, розмариновою кислотою. Ці сполучення широко поширені в висхідних рослинах і особливо серед родів і видів родини губоцвітних *Lamiaceae*, що виростають в Україні. Меліса і розмарин входять в фармакопею багатьох країн світу, крім України. Для включення в фармакопею України ці рослини пропонуються вперше на основі досліджень авторів. Таким чином, лютеолін може стати потенційною природною субстанцією для створення лікарських засобів з широкими антибіотичними властивостями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ІСТОЧНИКІВ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бєсєднова Н. Н. Імунотропні засоби в комплексному лікуванні вірусних інфекцій / Н. Н. Бєсєднова, Г. Н. Лєонова, Т. С. Запорожець // ЖМЭИ. — 2006. — №3, (прилож.). — С. 111–117.
2. Георгієвський В. П., Комісаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. Біологічно активні речовини лікарських рослин. — Новосибірськ: Наука, 1990. — 336 с.
3. Ершов Ф. И. Використання імунomodulatory при вірусних інфекціях / Ф. И. Ершов // Антибіотики і хіміотерапія. — 2003. — №6. — С. 27–33.

4. Запрометов М. Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях / М. Н. Запрометов. — М., 1993. — 119 с.
5. Крылова Н. В. Противовирусная активность комплексного препарата розмариновой кислоты, полученной из *Zostera asiatica*, в отношении возбудителя клещевого энцефалита / [Н. В. Крылова, Г. Н. Леонова, А. М. Потапов и др.] // Тихоокеанский мед. журн. — 2009. — № 3. — С. 86–88.
6. Литвиненко В. И. Природные флавоноиды. — Х., 1995. — 56 с.
7. Литвиненко В. И., Попова Н. В. Сравнительный анализ Melissa лекарственной и котовника кошачьего / Изыскание и создание природных лекарственных средств: [междуз. сб. науч. тр. с международным участием, посвященный 25-летию кафедры фармакогнозии и ботаники]. — Ярославль, 2009. — С. 190–197.
8. Морозова Е. В. Современное состояние исследований противогрибковых парафармацевтических средств на основе фитокомпозиций и возможности использования их в виде спрея / Е. В. Морозова // Актуальные проблемы фармации: [сб. науч. конф.] — Владикавказ, 2007. — С. 50–53.
9. Попова Н. В., Литвиненко В. И. Лекарственные растения мировой флоры. — Х., — 2008, — 510 с.
10. Попова Н. В., Литвиненко В. И. Поиск растительных источников розмариновой кислоты // 7-й Междунар. симп. по фенольным соедин.: [Фундаментальные и прикладные аспекты]. Матер. симпоз. — М., 2009. — С. 218–220.
11. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. К. Батурич, Э. А. Мартинчик // Вопр. питания. — 2004. — Т. 73, № 6. — С. 43–48.
12. Bacon T. H. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and pencyclovir after two decades of antiviral therapy / [T. H. Bacon, M. J. Levin, J. J. Leary, R. T. Sarisky et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2003. — Vol. 16. — P. 114–128.
13. Baidez A. G. Dysfunctionality of the xylem in *Olea europea* L. Plants associated with the infection process by *Verticillium dahliae* Kleb. Role of phenolic compounds in plant defense mechanism / A. G. Baidez, P. Gomez, Del Rio J. A., A. Ortuno // J. Agric. Food Chem. 2007. — Vol. 55. — P. 3373–3377.
14. Bozin B. Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., Lamiaceae) essential oils / [B. Bozin, N. Mimica-Dukic, I. Samojlik, E. Jovin] // J. Agric. Food Chem. — 2007. — Vol. 55. — P. 7879–7885.
15. Carson C. F. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis / [C. F. Carson, L. Ashton, L. Dry, D. W. Smith et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 48. — P. 450–451.
16. Chakrabarti S. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex virus infections among allogenic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance / [S. Chakrabarti, D. Pillay, D. Ratcliffe, P. A. Cane et al.] // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 181. — P. — 2055–2058.
17. Chiu L. C. A polysaccharide fraction from medicinal herb *Prunella vulgaris* downregulates the expression of herpes simplex virus antigen in Vero cells / L. C. Chiu, W. Zhu, V. E. Ooi // J. Ethnopharmacol. — 2004. — Vol. 93. — P. 63–68.
18. Cushnie T. P. Antimicrobial activity of flavonoids / T. P. Cushnie, A. J. Lamb // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2005. — Vol. 26. — P. 343–356.
19. Darouche R. O. Antifungal activity of antimicrobial-impregnated devices / R. O. Darouche, M. D. Mansouri, E. M. Kojic // Clin. Microbiol. Infect. — 2006. — Vol. 12. — P. 397–399.
20. Das B. B. Differential induction of *Leishmania donovani* bi-subunit topoisomerase I-DNA cleavage complex by selected flavones and camptothecin: activity of flavones against camptothecin-resistant topoisomerase I / [B. B. Das, N. Sen, A. Roy, S. B. Dasgupta et al.] // Nucleic Acids Res. — 2006. — Vol. 14. — P. 1121–1132.
21. Debersac P. Effect of a water-soluble extract of rosemary and its purified compound rosmarinic acid on xenobiotic — metabolizing enzymes in rat liver / [P. Debersac, M. F. Verneval, M. J. Amiot et al.] // Food Chem. Toxicol. — 2001. — Vol. 39, № 2. — P. 109–117.
22. De Campos M. P. Evaluation of antifungal activity of *Piper solmsianum* C. DC. var. *solmsianum* (Piperaceae) / [M. P. De Campos, F. V. Cechinel, R. Z. De Silva, R. A. Yunes et al.] // Biol. Pharm. Bull. — 2005. — Vol. 28. — P. 1527–1530.
23. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use / E. De Clercq // J. Clin. Virol. — 2004. — Vol. 30. — P. 115–133.
24. Fang X. Immune modulatory effects of *Prunella vulgaris* / X. Fang, R. C. Chang, W. H. Yuen, S. Y. Zee // Int. J. Mol. Med. — 2005. — Vol. 15. — P. 491–496.

25. Fu Y. Investigation of antibacterial activity of rosemary essential oil against *Propionibacterium acnes* with atomic force microscopy / [Y. Fu, Y. Zu, L. Chen et al.] // *Planta Med.* — 2007. — Vol. 73. — P. 1275–1280.
26. Gaby A.R. Natural Remedies for *Herpes simplex* / A.R. Gaby // *Alternative Med. Rev.* — 2006. — Vol. 11, № 2. — P. 93–101.
27. Jassim S.A. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective / S.A. Jassim, M.A. Naji // *J. Appl. Microbiol.* — 2003. — Vol. 95. — P. 412–427.
28. Khan M.T.H. Extracts and molecules from medicinal plants against herpes simplex viruses / M.T.H. Khan, A. Ather, K.D. Thompson, R. Gambari // *Antiviral. Res.* — 2005. — Vol. 67. — P. 107–119.
29. Kirmizibekmez H. Inhibiting activities of the secondary metabolites of *Phlomis brunneogalatea* against parasitic protozoa and plasmodial enoyl-ACP reductase, a crucial enzyme in fatty acid biosynthesis / [H. Kirmizibekmez, I. Calis, R. Perrozo, R. Brun et al.] // *Planta med.* — 2004. — Vol. 70. — P. 711–717.
30. Kleymann G. New helicaseprimase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease / G. Kleymann, R. Fischer, U.A.K. Betz et al. // *Nature Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 392–398.
31. Koch C. Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2 / C. Koch, J. Reichling, J. Schneele, P. Schnitzler // *Phytomedicine* 2008. — Vol. 15. — P. 71–78.
32. Leung D.T. Current recommendations for the treatment of genital herpes / D.T. Leung, S. Sacks // *Drugs* 2000 — Vol. 60. — P. 1329–1352.
33. Li Y.L. Antiviral activities of flavonoids and organic acid from *Trollius chinensis* Bunge / [Y.L. Li, S.C. Ma, Y.T. Yang, S.M. Ye et al.] // *J. Ethnopharmacol.* — 2002. — Vol. 79. — P. 365–368.
34. Liu A.L. Anti-influenza virus activities of flavonoids from the medicinal plant *Elsholtzia rugulosab* / [A.L. Liu, B. Liu, H.L. Qin et al.] // *Planta med.* — 2008. — Vol. 74. — P. 847–851.
35. Luqman S. Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections / [S. Luqman, G.R. Dwivedi, M.P. Darokar, A. Kalra et al.] // *Altern. Ther. Health. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 54–59.
36. Lu P.C. Synthesis and biological evaluation of novel luteolin derivatives as antibacterial agents / [P.C. Lu, H.Q. Li, J.Y. Xue., L. Shi et al.] // *Eur. J. Med Chem.* — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 908–914.
37. McNally D.J. Complex C-glycosyl flavonoid phytoalexins from *Cucumis sativus* / [D.J. McNally, K.W. Wurms, C. Labbe, S. Quideau et al.] // *J. Nat. Prod.* — 2003. — Vol. 66. — P. 1280–1283.
38. Mittra B. Luteolin, an abundant dietary component is a potent anti-leishmanial agent that acts by inducing topoisomerase II –mediated kinetoplast DNA cleavage leading to apoptosis / B. Mittra, A. Saha, A.R. Chowdhury et al. // *Mol. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 527–541.
39. Moreno S. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition / S. Moreno, T. Scheyer, C.S. Romano, A.A. Vojnov // *Free Radic. Res.* — 2006. — Vol. 40. — P. 223–231.
40. Morfin F. Genetic characterization of thymidine kinase from acyclovir-resistant and acyclovir-susceptible herpes simplex virus type 1 isolated from bone marrow transplant recipients / F. Morfin, G. Souillet, K. Bilger et al. // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182. — P. 290–293.
41. Nolkemper S. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro / S. Nolkemper, J. Reichling, F. Stintzing et al. // *Planta Med.* — 2006. — Vol. 72. — P. 1378–1382.
42. Petersen M. Rosmarinic acid / M. Petersen, M.S.J. Simmonds // *Phytochemistry.* — 2003. — Vol. 62. — P. 121–125.
43. Reichling J. Virucidal activity of a -triketone-rich essential oil of *Leptospermum scoparium* (manuka oil) against HSV-1 and HSV-2 in cell culture / [J. Reichling, C. Koch, E. Stahl-Biskup, C. Sojka et al.] // *Planta Med.* — 2005. — Vol. 71. — P. 1123–1127.
44. Reichling J. Impact of Ethanolic Lamiaceae Extracts on Herpes virus Infectivity in Cell Culture / J. Reichling, S. Nolkemper, F.C. Stintzing, P. Schnitzler // *Forsch. Komplementmed.* — 2008. — Vol. 15. — P. 313–320.
45. Saller R. Combined herbal preparation for topical treatment of herpes labialis / R. Saller, S. Buechi, R. Meyrat, C. Schmidhauser // *Forsch. Komplementmed. Klass Naturheilkd.* — 2001. — Vol. 8. — P. 373–382.
46. Sartori M.R. Antifungal activity of fractions and two pure compounds of flowers from *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae) / M.R. Sartori, J.B. Pretto, A.B. Cruz et al. // *Pharmazie.* — 2003. — Vol. 58. — P. 567–569.
47. Sato Y. Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococ-*

- cus aureus / Y. Sato, S. Suzaki, T. Nishikawa et al. // *J. Ethnopharmacol.* — 2000. — Vol. 72. — P. 483–488.
48. Sen N. Leishmania donovani: intracellular ATP level regulates apoptosis-like death in luteolin induced dyskynoplastid cells / [N. Sen, B. B. Das, A. Ganguly, B. Banerjee et al.] // *Exp. Parasitol.* — 2006. — Vol. 114. — P. 204–214.
49. Sen N. Leishmania donovani: dyskynoplastid cells survive and proliferate in the presence of pyruvate and uridine but do not undergo apoptosis after treatment with camptothecin / [N. Sen, B. Banerjee, S. S. Gupta, B. B. Das et al.] // *Exp. Parasitol.* — 2007. — Vol. 115. — P. 215–219.
50. Sengupta T. Characterization of the ATPase activity of topoisomerase II from Leishmania donovani and identification of residues conferring resistance to etoposide / T. Sengupta, M. Mukherjee, A. Das et al. // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 390. — P. 419–426.
51. Schnitzler P. Susceptibility of drug-resistant clinical HSV-1 strains to essential oils of ginger, thyme, hyssop and sandalwood / P. Schnitzler, C. Koch, J. Reichling // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51. — P. 1859–1862.
52. Summerfield A. Antiviral activity of an extract from leaves of the tropical plant *Acanthospermum hispidum* / A. Summerfield, G. M. Keil, T. C. Mettenleiter et al. // *Antiviral Res.* — 1997. — Vol. 36. — P. 55–62.
53. Tasdemir D. Antitrypanosomal and antileishmanial activities of flavonoids and their analogues in vitro, in vivo, structure activity relationship, and quantitative structure — activity relationship studies / D. Tasdemir, M. Kaiser, R. Brun et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50. — P. 1352–1364.
54. Tasdemir D. Inhibition of Plasmodium falciparum fatty acid biosynthesis evaluation of FabG, FabZ, and FabI as drug targets for flavonoids / D. Tasdemir, G. M. Lack, R. Brun et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 3345–3353.
55. Tormakangas L. In vivo treatment of acute Chlamydia pneumoniae infection with the flavonoids quercetin and luteolin and an alkyl gallate, octyl gallate, in a mouse model / L. Tormakangas, P. Vuorela, E. Saario et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 70. — P. 1222–1230.
56. Tshikalange T. E. Antimicrobial activity, toxicity and treat sexually transmitted diseases / T. E. Tshikalange, J. J. Meyer, A. A. Hussein // *J. Ethnopharmacol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 515–519.
57. Van Baren C. Triterpenic acids and flavonoids from Satureja parvifolia. Evaluation of their antiprotozoal activity / [C. Van Baren, I. Anao, D. L. Lee, S. Debenedetti et al.] // *Z. Naturforsch. [C].* — 2006. — Vol. 61. — P. 189–192.
58. Xu H. X. Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria / H. X. Xu, S. F. Lee // *Phytother. Res.* — 2001. — Vol. 15. — P. 39–43.
59. Yi L. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells / [L. Yi, Z. Li, K. Yuan, X. Qu et al.] // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78. — P. 11334–11339.
60. Zhu X. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (Cynara scolymus L.) and their antimicrobial activities / X. Zhu, H. Zhang, R. Lo // *J. Agric. Food Chem.* — 2004. — Vol. 52. — P. 7272–7278.
61. Whitley R. J., Roizman B. Herpes simplex virus infections / R. J. Whitley, B. Roizman // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1513–1518.
62. Wolbling R. H. Local therapy of Herpes simplex with dried extract from Melissa officinalis / R. H. Wolbling, K. Leonhardt // *Phyto-medicine.* — 1994. — Vol. 1. — P. 25–31.

УДК 615.33:615.32

Н. В. Попова, С. І. Діхтярьов, Н. Ф. Маслова, В. І. Литвиненко

АНТИБІОТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛЮТЕОЛІНУ

Зроблений огляд літератури з вивчення антибіотичної та протипаразитарної дії фенольних сполук рослин *Melissa officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Origanum vulgare*, *Prunella vulgaris*, *Satureja parvifolia*, *Elsholtzia rugulosa*, *Mentha piperita* та ін. Доведено, що перспективним біофлавоноїдом для лікування ряду захворювань вірусного та паразитарного походження може стати лютеолін, широко розповсюджений у рослинному світі України.

Ключові слова: противірусні лікарські засоби; протипаразитарні лікарські засоби; біофлавоноїди; лютеолін

UDC 615.33:615.32

N. V. Popova, S. I. Dikhtyaryov, N. F. Maslova, V. I. Litvinenko

ANTIBIOTIC PROPERTIES OF LYUTEOLIN

The analysis of literature is resulted on the study of antibiotic and antiparasitics action of phenolic compound of plants of *Melissa officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Origanum vulgar*, *Mentha piperita*, *Prunella vulgaris*, *Thymus vulgaris*, *Satureja parvifolia*, *Elsholtzia rugulosa* etc: it has been shown that for treatment of row of diseases of viral and parasitogenic nature can be perspective bioflavonoid used lyuteolin, widely widespread in the vegetable world of Ukraine.

Key words: antiviral drugs; antiparasitics drugs; bioflavonoids; lyuteolin

Адреса для листування:
61013, м. Харків, вул. Шевченка 22.
Кафедра промислової фармації
та економіки ІПКСФ НФаУ
Тел. (057) 757-55-49

Надійшла до редакції:
16.11.2011 р.