

УДК 544.18

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-02>

Сравнительная оценка биологической активности кверцетиноподобных соединений

Д. О. Цымбал

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить степень проявления антиоксидантных, онкопротекторных, противовоспалительных свойств кверцетиноподобных соединений ряда флавоноидов на основе сравнительного анализа комплексообразующей активности кислородсодержащих функциональных групп.

Материалы и методы. Анализ и систематизация литературных данных, рационалистический метод моделирования свойств молекулярных систем.

Результаты. Показана целесообразность определения структурной идентичности отдельных участков молекул различных флавоноидов для последующего определения степени корреляции их биологических свойств.

Заключение. Сопоставление биологических свойств веществ растительного происхождения в сочетании с применением новейших методов экстракции поможет ускорить создание лекарственного препарата на этапе получения новой активной субстанции.

Ключевые слова: флавоноиды, вторичные метаболиты, моделирование свойств молекулярных систем, кверцетин, антиоксидант, цитостатик, онкопротектор

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Цымбал Д.О. Сравнительная оценка биологической активности кверцетиноподобных соединений. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):18–28. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-02>

Comparative evaluation of the biological activity of quercetin-like compounds

Denis O. Tsymbal

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the degree of manifestation of antioxidant, oncoprotective, anti-inflammatory properties of quercetin-like compounds of a number of flavonoids based on a comparative analysis of the complexing activity of oxygen-containing functional groups.

Materials and methods. Analysis and systematization of literary data, a rationalistic method of modeling the properties of molecular systems.

Results. The expediency of determining the structural identity of separate sections of molecules of various flavonoids for the subsequent determination of the degree of correlation of their biological properties is shown.

Conclusion. Comparison of biological properties of substances of plant origin in combination with application of the latest extraction methods will help to accelerate drug development at the stage of obtaining a new active substance.

Keywords: flavonoids, secondary metabolites, modeling properties of molecular systems, quercetin, antioxidant, cytostatic, oncoprotector

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tsymbal DO. Comparative evaluation of the biological activity of quercetin-like compounds. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):18–28. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-02>

Введение

Растительные лекарственные средства (ЛС) сегодня вызывают повышенный интерес у фармацевтов и биохимиков. Алкалоиды, флавоноиды и полифенольные соединения растительного происхождения (они же — вторичные метаболиты) все чаще используются в качестве биологически активных субстанций [1–5].

Интересным применением растительных ЛС является борьба с резистентностью микроорганизмов к синтетическим антибиотикам [3, 6–8]. Для гуманитарной медицины это интересно сразу в нескольких аспектах: резистентность к синтетическому ЛС не обязательно обуславливает такую же к естественному ЛС при наличии расхождений в участках молекул, не формирующих активный/рецептивный центр, но отвечающих за конформационные, индуктивные и мезомерные эффекты в молекуле в целом [9–12]; для сельского хозяйства фитобиотик является единственной альтернативой применению все больших доз синтетических антибиотиков. Последние при нарушениях технологического процесса и/или ввиду таутомерии, и/или ввиду естественно выработанной резистентности накапливаются в мягких тканях животных и, попадая в организм человека, приводят к дополнительной токсической нагрузке на печень и иммунную систему [13–15]. Определение возможности применения вторичных метаболитов растений, в частности флавоноидов, для биоинженерии, профилактической и лечебной медицины является основой научной идеи данного исследования.

Цель исследования

Проанализировать опубликованные результаты применения вторичных метаболитов растений, в частности флавоноидов. Выделить структурные элементы молекул различных веществ, отвечающих за идентичные свойства, интересные в медицинском аспекте. Определить степень проявления различных свойств кверцетиноподобных соединений ряда флавоноидов на основе сравнительного анализа комплексобразующей активности кислородсодержащих функциональных групп.

Материалы и методы

Поиск информации проводился в базах данных Pubmed, National Library of Medicine, Human Metabolome Database, DrugBank Online, Brenda, Elibrary с ограничениями по дате публикации и типу статьи. Предпочтение отдавалось публикациям, чьи показатели индексированы в международных базах (РИНЦ, WebofScience). Используемые поисковые термины: «флавоноиды,

фитобиотики», «флавоноиды, медицина», «флавоноиды, биологически активные вещества», «flavonoids phytobiotics», «flavonoids medicine», «flavonoids biologically active substances», а также: апигенин, акацетин, кемпферол, эрманин, изорамнецин, кверцетин, рутин, пиноцебрин, пиностробин, катехин, лютеонин и др. (на русском и английском языках). На первом этапе отбора материала из общего числа публикаций исключены дублирующие статьи и статьи, не соответствующие цели исследования. На втором этапе статьи прошли полнотекстовое изучение. Рассматривались публикации не старше 5 лет. Критерии исключения были те же, что и на первом этапе.

Результаты и обсуждение

В настоящее время производство лекарственного растительного сырья из культивируемых лекарственных растений значительно отстает в своем развитии от потребностей фармацевтической промышленности, здравоохранения, животноводства и других социально ориентированных отраслей хозяйства.

Лекарственные растения составляют особую группу объектов исследования. С одной стороны, они интересны благодаря своей биологической активности, с другой — из-за низкого уровня изученности. Расширение спектра применения лекарственных фитопрепаратов и продуктов функционального питания с антиоксидантными свойствами, высокоэффективных в фармакологическом отношении и не обладающих токсическим влиянием на организм, является важным элементом устойчивого развития как профилактической медицины, так и лечебной. Однако изучение строения молекул растительных биологически активных веществ (БАВ) может помочь найти вещества с оптимальными структурными элементами не только для профилактики, но и для более интенсивно развивающегося направления в Беларуси — биоинженерии. Именно это направление позволяет сделать любое лечение более эффективным, диагностику — более точной, а жизнь больных — более комфортной. Существует и обратная связь: наличие выделенных и очищенных от примесей флавоноидов с точно известным строением начинает активно использоваться в биоинженерии [16–25].

Согласно базам данных Pubmed и Elibrary, количество публикаций по теме обзора за последние 10 лет возросло в 5–12 раз. Это во многом объясняется появлением новых методов экстракции вторичных метаболитов. В частности, передовым на сегодняшний день является метод сверхкритической флюидной экстракции. Он позволяет относительно просто выделить

любое вещество из любого растения, не разрушив молекулу, а методы газовой и жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии позволяют установить точный состав и строение молекулы [26–28].

Описанные технические и информационные возможности позволяют исследователю еще на

начальных этапах работы провести теоретический анализ рабочего вещества на соответствие целям эксперимента [26–28].

Базовой молекулярной системой для анализа в данном исследовании был выбран кверцетин (рисунок 1).

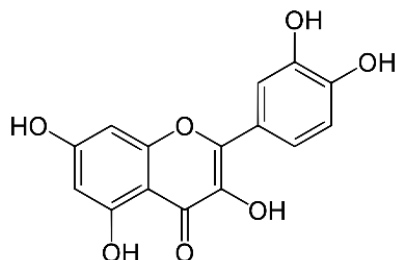


Рисунок 1. Структурная формула кверцетина
Figure 1. The structural formula of quercetin

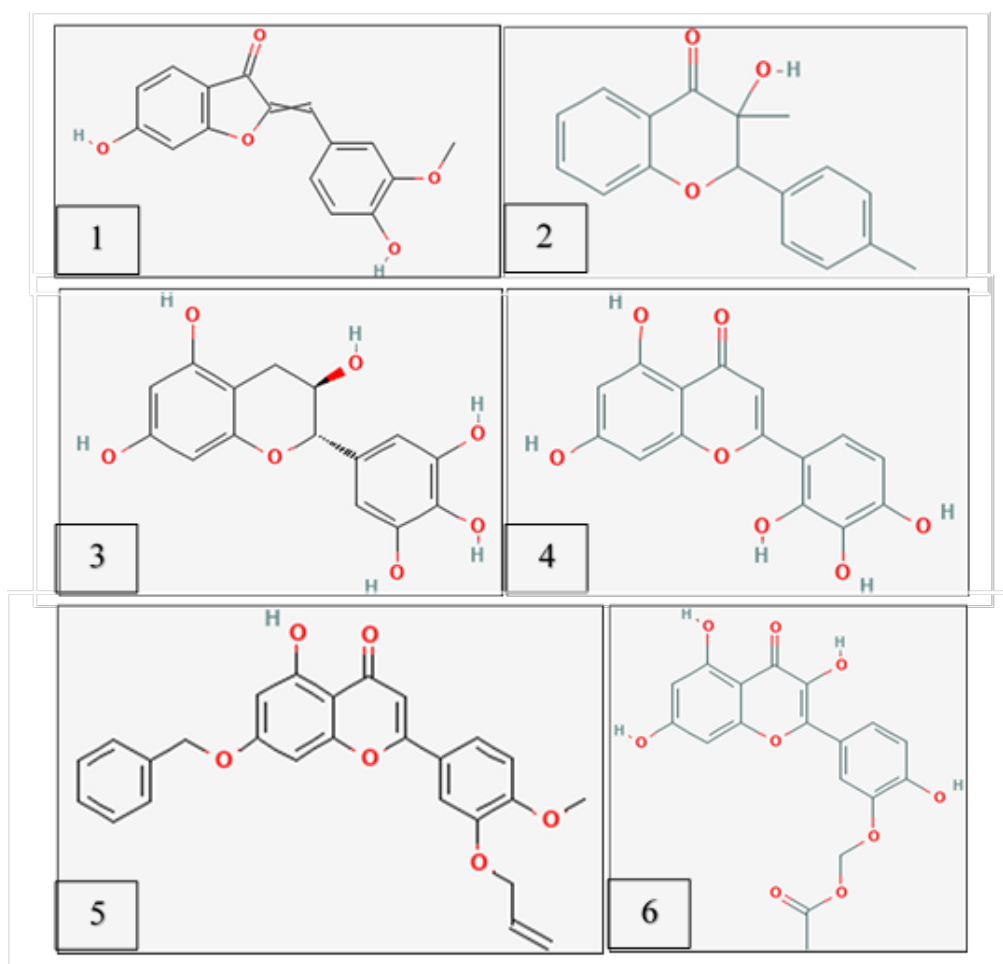


Рисунок 2. Сходные с кверцетином вещества:

- 1) 6-Hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidene)benzofuran-3(2h)-one [36];
- 2) 3,4'-Dimethyl-3-hydroxyflavanone [37];
- 3) (-)-Gallocatechin [38];
- 4) 2',3',4',5,7-Pentahydroxyflavone [39];
- 5) 5-Hydroxy-2-(4-methoxy-3-prop-2-enoxyphenyl)-7-phenylmethoxychromen-4-one [40];
- 6) [2-Hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]methyl acetate [41]

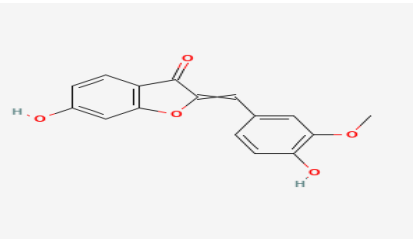
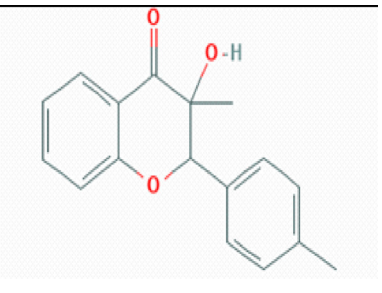
Figure 2. Related compounds to quercetin

В начале исследования необходимо выделить описанные и подтвержденные свойства веществ выборки. Стандартный (для автора) алгоритм действий начинается с изучения информации в базе PubChem. В ней содержится сводная информация из разных международных баз, включая ссылки на литературные источники, подтверждающие ту или иную характеристику. В большинстве случаев ссылки отправляют в базу PubMed. Если вещество хорошо изучено, то этого будет достаточно. В противном случае рекомендуется перейти на сайт National Library of Medicine [42]. Используя при поиске фильтр «All Databases», можно провести поиск ссылок на вещество сразу по 35 различным базам биомедицинского направления. Описанные в статьях

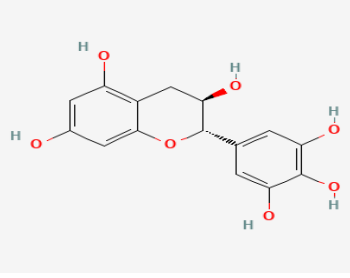
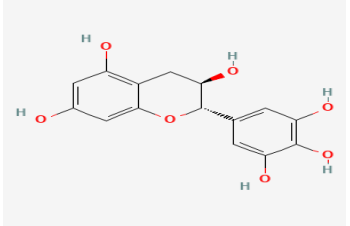
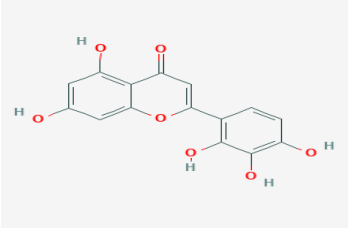
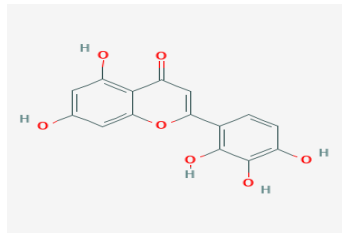
свойства и механизмы влияния вещества на метаболизм наиболее информативно проверять по базе The Human Metabolome Database (HMDB) [43], которая также во многом является сводной. Биохимические и фармакологические характеристики отлично описаны в DrugBank Online [44]. Чаще всего флавоноиды оказывают свое влияние на метаболизм клетки через один или несколько ферментов, потому завершающим этапом сбора информации является уточнение функций энзима(ов) и определение конкретных метаболических путей, изменяемых веществом [45].

Сводная информация по выбранным веществам представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сводная характеристика флавоноидов
Table 1. Summary characteristics of flavonoids

Название: 6-Hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidene)benzofuran-3(2h)-one			
Синонимы: 6-hydroxy-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-1-benzouran-3-one; 6,4'-dihydroxy-3'-methoxyaurone			
1		Свойство: онкопротектор, антипролиферативный эффект	[46, 47]
		Клетки: хрусталика, гепатоциты, аденокарциномы молочной железы человека, карциномы шейки матки, раковые клетки Caco-2, MCF7 и A594	
		Механизм: индуктор	
		Энзим: 1.6.5.5 NADPH-хинон редуктаза	
МП: Цинковый фермент, специфичный для NADPH. Катализирует одноэлектронное восстановление некоторых хинонов, причем лучшими субстратами являются орто-хиноны 1,2-нафтохинон и 9,10-фенантренин. Дикумарол и нитрофурантоин являются конкурентными ингибиторами по отношению к субстрату хинона. Свободнорадикальный продукт семихинона может быть неферментативно восстановлен до гидрохинона или окислен обратно до хинона в присутствии O ₂ . У некоторых млекопитающих фермент в избытке содержится в хрусталике глаза, где он идентифицируется с белком зета-кристаллином.		[45]	
Название: 3-hydroxy-3-methyl-2-(4-methylphenyl)-2H-chromen-4-one			
Синонимы: 3,4'-Dimethyl-3-hydroxyflavanone			
2		Свойство: стимулятор роста волос	[45, 48]
		Клетки: кератиноциты	
		Механизм: ингибитор активатора плазминогена урокиназного типа (uPA)	
		Энзим: 3.4.21.73 урокиназа (uPA) (эндопептидаза)	
МП: Фермент в основном выступает инициатором процесса фибринолиза. Его основная функция — активация плазмина, что позволяет использовать его как эффективного тромболитического агента при легочной эмболии и локальных тромбозах. Урокиназа также является онкомаркером при раке мочевого пузыря и ЖКТ (некоторые опухоли усиливают экспрессию фермента).			

Окончание Таблицы 1
Table 1.

Название: (2S,3R)-2-(3,4,5-Trihydroxyphenyl)chroman-3,5,7-triol			
Синонимы: (-)-Gallocatechin; ent-gallocatechin			
3		<p>Свойство: противовоспалительное/тотальное</p> <p>Клетки: легких, почек, печени</p> <p>Механизм: ингибитор экспрессии факторов воспаления (IL-1α, TNF-α, IL-4 и IL-10); ингибитор ферментов</p> <p>Энзим: 1.1.1.44 фосфоглюконат дегидрогеназа; 1.3.1.9 еноилредуктаза; 1.1.1.146 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа</p>	[45, 49, 50]
	<p>МП: Галлокатехин значительно снижает уровень факторов воспаления и системную воспалительную реакцию, вызванную цитокиновым штормом. Через ингибирование ферментов влияет на метаболизм глутатиона, пентозофосфатный путь, синтез жирных кислот, метаболизм ксенобиотиков цитохромом P-450 и на синтез стероидных гормонов.</p>		
		<p>Свойство: противовирусное</p> <p>Клетки: вирус SARS-CoV-2 Mpro</p> <p>Механизм: ингибитор</p> <p>Энзим: протеаза вируса</p>	[45, 49]
<p>МП: В случае с вирусом SARS-CoV-2^{Mpro} метаболические пути еще не выяснены.</p>			
Название: 5,7-dihydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl)chromen-4-one			
Синонимы: 2',3',4',5,7-pentahydroxyflavone, Morin			
4		<p>Свойство: противовоспалительное.</p> <p>Клетки: гепатоциты, весь организм.</p> <p>Механизм: реагент для H₂O₂; индуктор ферментов</p> <p>Энзим: 1.11.1.6 каталаза; 1.15.1.1 супероксиддисмутаза; 1.11.1.9 глутатион пероксидаза; 3.1.1.7 ацетилхолинэстераза (ингибируется!)</p>	[45, 51, 52-54]
	<p>МП: Морин проявляет комплексное действие на метаболизм: снижает в клетках концентрацию активных форм кислорода (в частности перекиси водорода) и одновременно активирует ключевые ферменты антиоксидантной защиты.</p>		
		<p>Свойство: онкопротекторное</p> <p>Клетки: рака молочной железы MCF-7, ЖКТ, яичников, матки</p> <p>Механизм: ингибитор</p> <p>Энзим: 3.4.24.35 гелатиназа-B/желатиназа-B (матриксная металло протеиназа-9); 3.4.21.73 урокиназа (uPA) (эндопептидаза); 3.1.1.7 ацетилхолинэстераза</p>	[45,55-57]
<p>МП: Морин оказывает разностороннее действие: ингибируя некоторые ферменты, он сохраняет целостность тканей (особенно соединительной), что даже просто механически может тормозить метастазирование при наличии опухоли, а активация антиоксидантной системы способствует апоптозу раковых клеток.</p>			

Примечание. МП — метаболический путь.

Из собранной информации видно, что 4 вещества (№ 1 — 6,4-dihydroxy-3-methoxyaurone; № 2 — 3,4-Dimethyl-3-hydroxyflavanone; № 3 — (-)-Gallocatechin; № 4 — Morin) оказались достаточно изученными и проявляют антиоксидантные и онкопротекторные свойства [45–57]. Вещества № 5 — 5-Hydroxy-2-(4-methoxy-3-prop-2-енохуphenyl)-7-phenylmethoxychromen-4-one и № 6 — [2-Hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]methyl acetate) известны, но в таблице не включены, так как в публикациях не встречаются, потому считаются еще неизученными.

Из вышеизложенного следует, что антиоксидантные свойства связаны со способностью молекул взаимодействовать с ферментами 1-го класса — оксидоредуктазами. Большая часть данных ферментов регулируется аллостерически и/или просто за счет конформационных эффектов веществами-донорами протонов водорода. Дегидрирование у таких веществ, как правило, идет по группе O—H. В каждом из представленных образцов такие группы присутствуют, однако важно не только наличие группы, но и степень поляризации связи в ней. Она, в свою очередь, зависит от перераспределения электронных плотностей в молекуле под действием электроотрицательностей каждого атома

и создаваемых всем этим перемещением индуктивных эффектов [9–12].

Структурно из всей группы выгодно выделяются вещества № 3 и 4 (рисунок 3). В их В-кольцах сразу несколько гидроксильных групп, конкурирующих за электроны π-системы и создающих тем самым повышенную поляризацию связей O—H (индуктивным эффектом). В веществе № 4 особенно выделяется гидроксогруппа в 4-м положении В-кольца, так как поляризация ее связи будет сильнее всего подвержена влиянию мезомерного эффекта молекулы по сопряженным π-связям. Гидроксогруппы А-колец этих веществ также могут формировать антиоксидантные свойства, однако поляризация их связей будет ниже. Незнученное вещество № 6 также имеет гидроксогруппу в 4-м положении В-кольца, она также подвержена мезомерному эффекту по сопряженным π-связям, а поляризация связи O—H будет усиливаться индуктивным напряжением, возникающим из-за насыщенного кислородом радикала в 3-м положении. Так что можно сделать обоснованное предположение о наличии слабых антиоксидантных свойств у № 6. Эта гипотеза подтверждается наличием тех же групп в тех же локациях у кверцетина, чьи свойства доказаны [29–34].

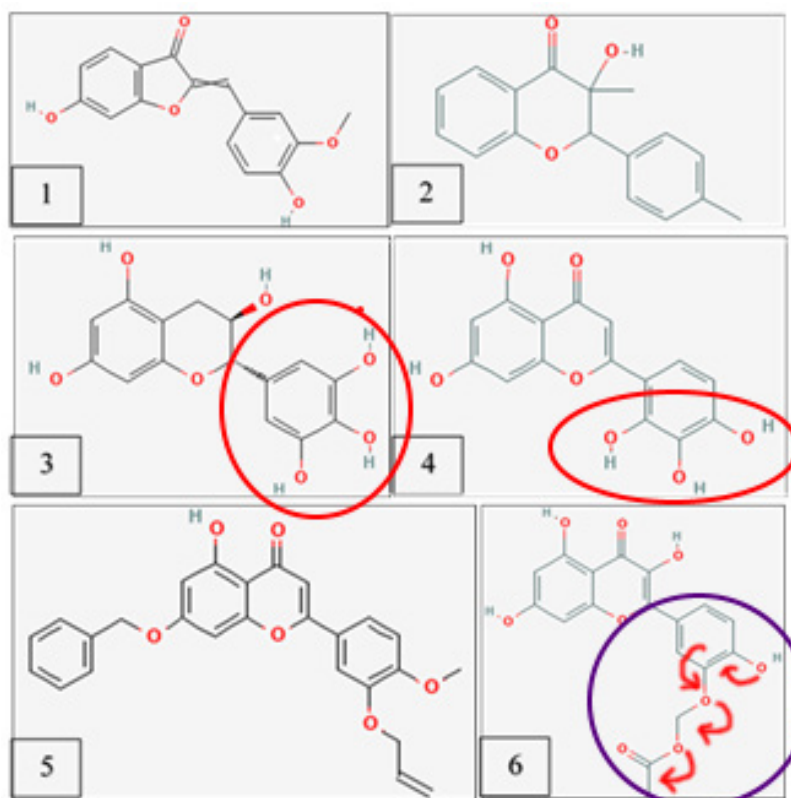


Рисунок 3. Группы атомов, формирующие антиоксидантные свойства
Figure 3. Groups of atoms forming antioxidant properties

Онкопротекторные свойства связаны с возможностью ингибирования ферментов 3-го класса — гидролаз. Эти энзимы осуществляют разрыв внутримолекулярных связей в субстрате путем присоединения H_2O , подразделяются на 13 подклассов и широко представлены ферментами пищеварительной системы (пепсин, амилаза, липаза и др.) и лизосомальными энзимами. Все они работают в разных условиях и с разными субстратами и на первый взгляд общих элементов не имеют. Однако многие из этих ферментов являются сложными и для своей активации требуют не только кофермента, но и кофактора. Последние представлены ионами металлов, которые удерживаются в молекуле белка сла-

быми координационными связями. Элиминация иона с молекулы фермента приводит к сильным конформационным изменениям и инактивации всего энзима. Данный процесс достаточно легко осуществляется группой атомов, выделенной у веществ № 4 и 5 (рисунок 4). У этих двух веществ можно ожидать достаточные яркие свойства ингибиторов металлоферментов. Наличие только гидроксогрупп не гарантирует проявления свойства ингибитора из-за электромагнитного и пространственного влияния водорода, но при наличии одной или нескольких карбонильных групп рядом с гидроксильной существенно повышает вероятность связывания иона металла.

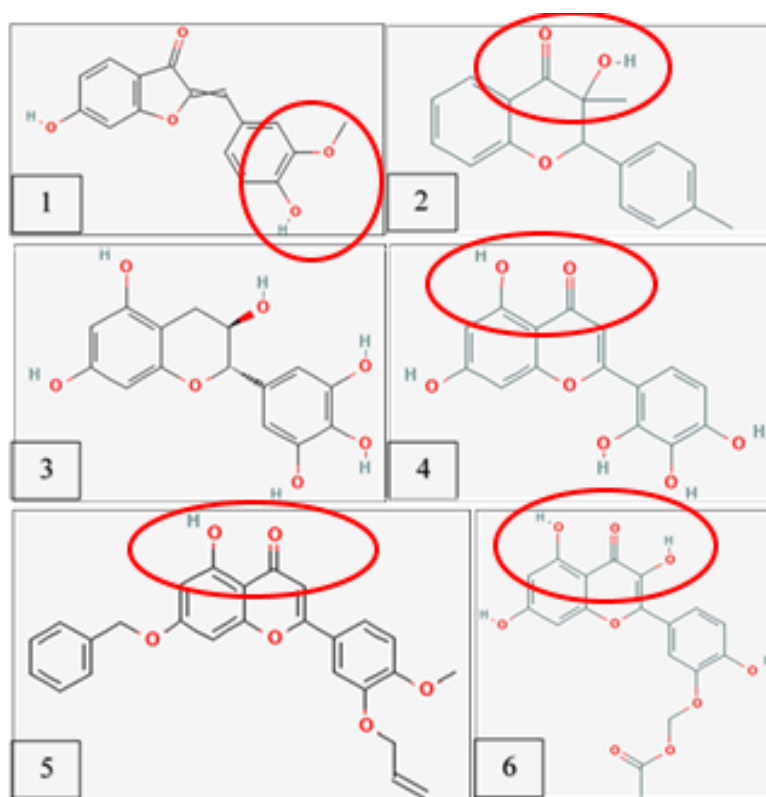


Рисунок 4. Группы атомов, формирующие онкопротекторные свойства
Figure 4. Groups of atoms forming oncoprotective properties

Вещество 3,4)-Dimethyl-3-hydroxyflavanone (№ 2) также имеет необходимую группу, однако поляризация связи $O-H$ будет снижена присутствием метил-радикала, который по сути является донором электронов и может затруднять образование координационной связи с металлом.

Еще более слабым ингибитором можно считать вещество 6,4)-dihydroxy-3)-methoxyaureone (№ 1). Если связывание иона и возможно, то однозначно при очень жестких и определенных условиях. А вот неизученное вещество № 6 имеет

максимальные возможности для притягивания и удержания у себя ионов металлов. Среди всех шести образцов он мог бы показать наиболее яркие свойства ингибитора металлоферментов, не уступающие свойствам кверцетина. Необходимо помнить, что онкопротекторные свойства флавоноидов и близких по строению веществ осуществляются в основном путем замедления пролиферации раковых клеток. Однако этот же механизм возможно использовать и в борьбе с бактериями и некоторыми вирусами. Главное — знать ключевые ферментативные системы [3, 5–12].

Заключение

Показана возможность применения рационалистического метода систематического анализа информационных источников для первичного (теоретического) определения свойств веществ на примере биологически активных вторичных метаболитов растений. Данный подход позволяет на этапе получения новой активной субстанции

сделать выборку наиболее отвечающих целям эксперимента веществ, что поможет экономить как время исследователя, так и затраченные ресурсы. Учитывая интенсивное развитие методов экстракции и структурного анализа, данный метод представляется все более актуальным на этапе подготовки научного проекта.

Список литературы / References

- Катибина И.С. Перспективы использования вторичных метаболитов высших растений в биофармации. Физико-химическая биология: материалы VIII международной научной интернет-конференции, Ставрополь, 30 ноября 2020 года. 2020;32-35. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44579004>
- Katibina IS. Prospects for the use of secondary metabolites of higher plants in biopharmaceuticals. Physico-chemical Biology: Proceedings of the VIII International Scientific Internet Conference, Stavropol, November 30, 2020. 2020;32-35. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44579004> (In Russ.).
- Костюк В.А. Фотозащитные механизмы кожи и возможности их коррекции вторичными метаболитами растений. Международный научно-исследовательский журнал. 2022;3-1(117):186-197. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.117.3.034>
- Kostyuk VA. Photoprotective mechanisms of the skin and the possibility of their correction by secondary metabolites of plants. *International Research Journal*. 2022;3-1(117):186-197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.117.3.034>
- Шуваева Г.П., Свиридова ТВ, Мещерякова ОЛ, Дробных ВЭ. Вторичные метаболиты антимикробного действия. Актуальная биотехнология. 2020;3(34):44. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50033022>
- Shuvaeva GP, Sviridova TV, Meshcheryakova OL, Fractional VE. Secondary metabolites of antimicrobial action. *Current biotechnology*. 2020;3(34):44. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50033022> (In Russ.).
- Джабраилов Ю.М. Лекарственные растения: влияние факторов внешней среды на содержание вторичных метаболитов. Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2022;(9):108-112. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50085694>
- Dzhabrailov HUME. Medicinal plants: the influence of environmental factors on the content of secondary metabolites. *Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy*. 2022;(9):108-112. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50085694> (In Russ.).
- Гасанов М. Роль вторичных метаболитов растений в защите организма человека от вирусных инфекций. Шаг в науку: материалы IV научно-практической конференции молодых ученых (II всероссийской), Москва, 18 декабря 2020 года. 2020;652-655. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44433200>
- Hasanov M. The role of secondary plant metabolites in protecting the human body from viral infections. *Step into science: Materials of the IV Scientific and Practical Conference of Young Scientists (II All-Russian)*, Moscow, December 18, 2020. 2020;652-655. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44433200> (In Russ.).
- Буданова Е.В., Горленко К.Л., Киселев Г.Ю. Вторичные метаболиты растений: механизмы антибактериального действия и перспективы применения в фармакологии. Антибиотики и Химиотерапия. 2019;64(5-6):69-76.
- Budanova EV, Gorlenko KL, Kiselyov GYU. Secondary metabolites of plants: mechanisms of antibacterial action and prospects of application in pharmacology. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):69-76. (In Russ.).
- Андрюков Б.Г., Михайлов В.В., Беседнова Н.Н. Антимикробная активность вторичных метаболитов морских бактерий. Антибиотики и Химиотерапия. 2019;64(7-8):44-55. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100044>
- Andriukov BG, Mikhailov BB, Besednova NN. Antimicrobial activity of secondary metabolites of marine bacteria. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(7-8):44-55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100044>
- Баранова А.А., Алферова В.А., Коршун В.А., Тюрин А.П. Антибиотики из экстремофильных микромицетов. Биоорганическая химия. 2020;46(6):593-665. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0132342320060020>
- Baranova AA, Alferova VA, Korshun VA, Tyurin AP. Antibiotics from extremophilic micromycetes. *Bioorganic chemistry*. 2020;46(6):593-665. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0132342320060020>
- Reeve SM, Lombardo MN, Anderson AC. Understanding the structural mechanisms of antibiotic resistance sets the platform for new discovery. *Future Microbiol*. 2015;10(11):1727-1733. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.15.78>
- Rostock L, Driller R, Grätz S, Kerwat D, von Eckardstein L, Petras D, et al. Molecular insights into antibiotic resistance - how a binding protein traps albicidin. *Nat Commun*. 2018 Aug 6;9(1):3095. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05551-4>
- Zhang W, Fisher JF, Mobashery S. The bifunctional enzymes of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2009 Oct;12(5):505-511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.06.013>
- Stojković V, Noda-Garcia L, Tawfik DS, Fujimori DG. Antibiotic resistance evolved via inactivation of a ribosomal RNA methylating enzyme. *Nucleic Acids Res*. 2016 Oct 14;44(18):8897-8907. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw699>
- Галяутдинова Г.Г., Босьяков В.И., Шангараев Н.Г., Егоров В.И. Контроль остатков кормового антибиотика в сырье и продуктах животного происхождения. Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. 2018;(20):348-351. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36275284>
- Galyautdinova GG, Bosyakov VI, Shangaraev NG, Egorov VI. Control of feed antibiotic residues in raw materials and animal products. *Topical issues of improving the technology of production and processing of agricultural products*. 2018;(20):348-351. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36275284> (In Russ.).
- Левин И.В., Иванченко О.Б. Анализ проблемы остаточного количества антибиотиков в продукции животного происхождения. Безопасность и качество сельскохозяйственного сырья и продовольствия: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 16 декабря 2020 года. 2020;208-211. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36275284>

Levin IV, Ivanchenko OB. Analysis of the problem of the residual amount of antibiotics in animal products. Safety and quality of agricultural raw materials and food: Collection of articles of the All-Russian Scientific and Practical Conference, Moscow, December 16, 2020. 2020;208-211. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44545105> (In Russ.).

15. Чаплыгина О.С., Подлегаева Т.В. Гигиеническая оценка загрязненности продукции животного происхождения антибиотиками методом ВЭЖХ-МС/МС. Национальная Ассоциация Ученых. 2020;58-3(58):28-31. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45631869>

Chaplygina OS, Podlegaeva TV. Hygienic assessment of contamination of animal products with antibiotics by HPLC-MS/MS. *National Association of Scientists*. 2020;58-3(58):28-31. date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45631869> (In Russ.).

16. Шимановский Н.Л. Получение и производство современных лекарственных средств растительного происхождения с помощью биоинженерии. Сборник докладов XIV международного биотехнологического форума «РОСБИО-ТЕХ-2020», Москва, 17-19 ноября 2020 года. 2020;19-23. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44426461_11172463.pdf

Shimanovsky NL. Obtaining and manufacturing of modern herbal medicines using bioengineering. Collection of reports of the XIV International Biotechnology Forum "ROSBIO-TECH-2020", Moscow, November 17-19, 2020. 2020;19-23. [date of access 2023 January 30]. Available from: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44426461_11172463.pdf (In Russ.).

17. Крысова М.А. Совершенствование методов клеточной биоинженерии лекарственного растения лапчатка белая для получения флавоноидов и других продуктов целевого медицинского назначения. Инновации в пищевой биотехнологии: сборник тезисов VII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Кемерово, 14 мая 2019 года. 2019;344-346. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244849>

Krysova MA. Improving the methods of cellular bioengineering of the medicinal plant lapchatka belaya for the production of flavonoids and other products of targeted medical use. Innovations in food biotechnology: a collection of abstracts of the VII International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Kemerovo, May 14, 2019. 2019;344-346. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244849> (In Russ.).

18. Китаева М.П., Аксенов А.А., Федотчева Т.А. Цитотоксическая активность экстрактов, полученных из интактного растения и клеточных культур *Podophyllum peltatum*, в отношении клеток рака шейки матки. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(3):29-33.

DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-29-33>

Kitaeva MP, Aksenov AA, Fedotcheva TA. Cytotoxic activity of extracts obtained from an intact plant and *Podophyllum peltatum* cell cultures against cervical cancer cells. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2022;56(3):29-33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-29-33>

19. Роговский В.С., Мельников М.В., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л. Влияние полифенолов и стероидов на продукцию интерлейкина-6 опухолевыми клеточными линиями HeLa и K562. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(11):14-18.

DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18>

Rogovsky VS, Melnikov MV, Matyushin AI, Shimanovsky NL. The effect of polyphenols and steroids on the production of interleukin-6 by tumor cell lines HeLa and K562. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(11):14-18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18>

20. Демидчик В.В. 100 лет кафедре клеточной биологии и биоинженерии растений БГУ: краткая историческая справ-

ка. Клеточная биология и биотехнология растений: тезисы докладов III Международной научно-практической конференции, Минск, 24-27 мая 2022 года. 2022;16-17. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48627148>

Demidchik VV, 100 years of the Department of Cell Biology and Plant Bioengineering of BSU: a brief historical reference. Cell Biology and Plant biotechnology: abstracts of the III International Scientific and Practical Conference, Minsk, May 24-27, 2022. 2022;16-17. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48627148> (In Russ.).

21. Филипцова Г.Г., Юрин В.М., Соколик А.И., Демидчик В.В. К 90-летию кафедры клеточной биологии и биоинженерии растений биологического факультета БГУ. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2018;(2):3-10. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36715706>

Filipitsova GG, Yurin VM, Sokolik AI, Demidchik VB. To the 90th anniversary of the Department of Cell Biology and Plant Bioengineering of the Biological Faculty of BSU. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2018;(2):3-10. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36715706> (In Russ.).

22. Zeng X, Xi Y, Jiang W. Protective roles of flavonoids and flavonoid-rich plant extracts against urolithiasis: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(13):2125-2135. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1439880>

23. Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S, et al. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnol Adv*. 2020 Jan-Feb;38:107316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>

24. Lou H, Hu L, Lu H, Wei T, Chen Q. Metabolic Engineering of Microbial Cell Factories for Biosynthesis of Flavonoids: A Review. *Molecules*. 2021 Jul 27;26(15):4522. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26154522>

25. Liskova A, Šamec M, Koklesova L, Samuel SM, Zhai K, Al-Ishaq RK, et al. Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111430. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111430>

26. Алексеев Е.С., Алентьев А.Ю., Белова А.С. Сверхкритические флюиды в химии. Успехи химии. 2020;89(12):1337-1427. DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4932>

Alekseev EU, Alentyev A Yu, Belova AS. Supercritical fluids in chemistry. *Advances in chemistry*. 2020;89(12):1337-1427. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4932>

27. Chengyuan Q, Dan Z, Fahuan G. Modelling of continuous supercritical fluids extraction to recover fatty and volatile oil from Traditional Chinese Medicinal materials. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2022;180:105456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105456>

28. Jha AK, Sit N. Extraction of bioactive compounds from plant materials using combination of various novel methods: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;119:579-591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.019>

29. Artykov AA, Yagolovich AV, Dolgikh DA, Kirpichnikov MP, Trushina DB, Gasparian ME. Death Receptors DR4 and DR5 Undergo Spontaneous and Ligand-Mediated Endocytosis and Recycling Regardless of the Sensitivity of Cancer Cells to TRAIL. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Sep 30;9:733688. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.733688>

30. Шинкарев А.Д. Клеточные механизмы действия флавоноидов *Salvia verticillata* L. на цитокин TRAIL. Известия Российской военно-медицинской академии. 2018;37(1)S1-2:382-384. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37171501>

Shinkarev AD. Cellular mechanisms of action of flavonoids *Salvia verticillata* L. On the CYTOKINE TRAIL. *News of the*

- Russian Military Medical Academy. 2018;37(1)S1-2:382-384. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37171501> (In Russ.).
31. Албегова Д.З., Павлова С.И., Дибирова Г.О. Модифицированный биофлавоноид подавляет пролиферацию человеческих мононуклеаров. Российский иммунологический журнал. 2014;8(3(17)):250-253. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37171501>
- Albegova DZ, Pavlova SI, Dibirova GO. The modified bioflavonoid suppresses the proliferation of human mononuclears. *Russian Immunological Journal*. 2014;8(3(17)):250-253. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22813050> (In Russ.).
32. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.7144>
33. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
34. Shen P, Lin W, Deng X, Ba X, Han L, Chen Z, et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Jun 23;12:689044. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>
35. Кверцетин: Родственные соединения с аннотацией. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343#section=Related-Records>
- Quercetin: Related Compounds with Annotation. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343#section=Related-Records> (In Russ.).
36. 6-гидрокси-2-(4'-гидрокси-3'-метоксибензилиден) бензофуран-3(2H)-он: [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/625109>
- 6-Hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidene) benzofuran-3(2h)-one: [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/625109> (In Russ.).
37. 3,4'-диметил-3-гидроксифлаванон. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9816836>
- 3,4'-Dimethyl-3-hydroxyflavanone. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9816836> (In Russ.).
38. (-)-галлокатехин. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9882981>
- (-)-Gallocatechin. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9882981> (In Russ.).
39. 2',3',4',5,7-Пентагидроксифлавонон. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18471844>
- 2',3',4',5,7-Pentahydroxyflavone. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18471844> (In Russ.).
40. 5-гидрокси-2-(4-метокси-3-проп-2-эноксифенил)-7-фенилметоксихромен-4-он. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19049248>
- 5-Hydroxy-2-(4-methoxy-3-prop-2-enoxyphenyl)-7-phenylmethoxychromen-4-one. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19049248> (In Russ.).
41. [2-гидрокси-5-(3,5,7-тригидрокси-4-оксохромен-2-ил) фенокси]метилацетат. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25182460>
- [2-Hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl) phenoxy]methyl acetate. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19049248> (In Russ.).
42. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (In Russ.).
43. Инновационный центр метаболомики. База данных метаболома человека (HMDB). [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://hmdb.ca/>
- The Metabolomics Innovation Centre. The Human Metabolome Database (HMDB). [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://hmdb.ca/> (In Russ.).
44. Банк лекарственных средств онлайн. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://go.drugbank.com/>
- DrugBank Online. [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://go.drugbank.com/> (In Russ.).
45. БРЕНДА: Комплексная информационная система по ферментам. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.brenda-enzymes.org/index.php>
- BRENDA: The comprehensive enzyme information system. [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.brenda-enzymes.org/index.php> (In Russ.).
46. Jang DS, Park EJ, Hawthorne ME, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, et al. Potential cancer chemopreventive constituents of the seeds of *Dipteryx odorata* (tonka bean). *J Nat Prod*. 2003 May;66(5):583-587. DOI: <https://doi.org/10.1021/np020522n>
47. Rao S, Chinkwo KA, Santhakumar AB, Blanchard CL. Inhibitory Effects of Pulse Bioactive Compounds on Cancer Development Pathways. *Diseases*. 2018 Aug 3;6(3):72. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases6030072>

48. Nagasawa A, Wakisaka E, Kidena H, Nomura T, Hotta M, Taguchi H, et al. t-Flavanone Improves the Male Pattern of Hair Loss by Enhancing Hair-Anchoring Strength: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Mar;6(1):59-68.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0101-1>
49. Xiao, T, Cui, M, Zheng, C et al. Both Baicalein and Gallic acid Effectively Inhibit SARS-CoV-2 Replication by Targeting M^{pro} and Sepsis in Mice. *Inflammation*. 2022;45:1076-1088.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01602-z>
50. Shin ES, Park J, Shin JM, Cho D, Cho SY, Shin DW, et al. Catechin gallates are NADP⁺-competitive inhibitors of glucose-6-phosphate dehydrogenase and other enzymes that employ NADP⁺ as a coenzyme. *Bioorg Med Chem*. 2008 Apr 1;16(7):3580-3586.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.02.030>
51. Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Maeng YH, Lee KH, Chang WY, et al. Cellular protection of morin against the oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Chem Biol Interact*. 2009 Jan 15;177(1):21-27.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.08.009>
52. Mondal S, Das S, Mahapatra PK, Saha KD. Morin encapsulated chitosan nanoparticles (MCNPs) ameliorate arsenic induced liver damage through improvement of the antioxidant system and prevention of apoptosis and inflammation in mice. *Nanoscale Adv*. 2022;4(13):2857-2872.
DOI: <https://doi.org/10.1039/d2na00167e>
53. Ishola IO, Awogbindin IO, Olubodun-Obadun TG, Oluwafemi OA, Onuelu JE, Adeyemi OO. Morin ameliorates rotenone-induced Parkinson disease in mice through antioxidation and anti-neuroinflammation: gut-brain axis involvement. *Brain Res*. 2022 Aug 15;1789:147958.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147958>
54. Calfio C, Gonzalez A, Singh SK, Rojo LE, Maccioni RB. The Emerging Role of Nutraceuticals and Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(1):33-51.
DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-200443>
55. Lee KS, Nam GS, Baek J, Kim S, Nam KS. Inhibition of TPA-induced metastatic potential by morin hydrate in MCF-7 human breast cancer cells via the Akt/GSK-3 β /c-Fos signaling pathway. *Int J Oncol*. 2020 Feb;56(2):630-640.
DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.4954>
56. Gor R, Saha L, Agarwal S, Karri U, Sohani A, Madhavan T, et al. Morin inhibits colon cancer stem cells by inhibiting PUM1 expression in vitro. *Med Oncol*. 2022 Oct 12;39(12):251.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01851-4>
57. Xu M, Zhang Y. Morin Inhibits Ovarian Cancer Growth through the Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(18):2243-2250.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1871521409666191014164742>

Информация об авторе / Information about the author

Цымбал Денис Олегович, преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsymbal, lecturer of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Цымбал Денис Олегович
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsymbal
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 29.03.2023

Принята к публикации / Revised 19.02.2024