

УДК: 615.359:582.284

Л. В. Панчак, В. О. Антонюк

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ СИРОВИНИ *LACTARIUS PERGAMENUS* (FR.) FR ТА БІОЛОГІЧНО-АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ

**Ключові слова:** хрящ-молочник пергаментний, сесквітерпени, стеаринова кислота, хроматоспектрофотометрія.

Вперше запропоновано метод ідентифікації висушених базидієм *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr, визначено основні числові показники і розроблено метод кількісного визначення основної діючої речовини, необхідні для стандартизації сировини та субстанції.

Л. В. Панчак, В. О. Антонюк

## СТАНДАРТИЗАЦІЯ СЫРЬЯ *LACTARIUS PERGAMENUS* (FR.) FR И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ

**Ключевые слова:** груздь пергаментный, сесквитерпены, стеариновая кислота, хроматоспектрофотометрия.

Впервые предложен метод идентификации высушенных базидием *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr, определены основные числовые показатели и разработан метод количественного определения основного действующего вещества, что необходимо для стандартизации сырья и субстанции.

L. V. Panchak, V. O. Antonyuk

## STANDARDIZATION OF *LACTARIUS PERGAMENUS* (FR.) FR RAW MATERIAL AND BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE

**Keywords:** *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr, sesquiterpenes, stearic acid, chromatographic spectrophotometric analysis.

A method for the identification of *Lactarius pergamenus* (Fr.) Fr dried basidiomes was first proposed, the main values were calculated and the method for the quantitative analysis of the main active substance has been worked out, which are necessary for standardization of the raw material and pharmacologically active substance.



УДК 615.2:577.127.4.

## ПРЕНИЛ- И ГЕРАНИЛХАЛКАНОИДЫ, ИХ РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СВОЙСТВА

### Сообщение 2. Фармакологическая оценка природных соединений дудника японского (*Angelica keiskei* (Miq.) Koidz.) (Обзор литературы)

■ <sup>1</sup> В. И. Литвиненко, д. хим. н., проф, гл. н. с.

<sup>1</sup> Т. П. Попова, к. фарм. н., с. н. с.

<sup>2</sup> Н. В. Попова, д. фарм. н., зав. каф.нутрициол. и фармброматол.

<sup>1</sup> А. С. Аммосов, к. фарм. н., с. н. с.

<sup>2</sup> С. И. Дихтярев, д. фарм. н., проф. каф. промфармац. и эконом.

<sup>1</sup> Н. Ф. Маслова, д. биол. н., проф.

■ <sup>1</sup> «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» (ГП «ГНЦЛС»), г. Харьков

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

### 1. Введение

В предыдущем сообщении нами был приведен обзор литературы по изучению пренил- и геранилпроизводных халканоидов *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz., химическому составу рода Дудник (*Angelica*), локализации природных соединений в различных частях Дудника кейского (*Angelica Keiskei Koidzumi*). Установлено, что замещение пренильными (или геранильными) остатками в А и В-кольцах халконов увеличивает липофильность и модифицирует их молекулы, обладающие сродством к биологическим мембранам, что, в свою очередь, проявляется в многообразии лекарственных свойств природных соединений этих растений.

Произрастание *Angelica keiskei* – остров Нансё (Япония). Листья растения издавна использовались в качестве овощной культуры для питания и как растительное ле-

карственное средство. Растение содержит значительные количества природных соединений, имеющих желтую окраску, полученных из корней, стеблей, листьев и было классифицировано по двум типам на основе морфологических признаков и профилей элюции, полученных с помощью метода ВЭЖХ, по компонентам кумаринов [1, 10, 13]. Отмечено, что содержание халконов в новых побегах растения выше в стеблях, чем в листьях. В многолетних растениях (3 года), содержание халконов заметно увеличено в виде «запаса» в стеблях и корнях. Вместе с тем, содержание халконов в растениях не приводит к увеличению количества азота. Содержание халконов также не уменьшалось и при высушивании побегов, листьев и корней [13]. Таким образом, различия содержания халконов в порошке *Ashitaba* можно объяснить, главным образом, возрастом растений и образцов, взятых от них. Природ-

ные соединения желтого цвета были идентифицированы как новые халконы, а также установлена их структура [6, 7].

В дальнейшем было установлено, что растение обладает разнообразными разнообразными лекарственными свойствами. До последнего времени, на основе многолетнего опыта применения было принято, что корни и стебли обладают профилактическим действием при ишемической болезни сердца, гипертонии и раке [8, 9, 19, 20, 21]. Несомненно, необходимы глубокие исследования на современном научном уровне для получения достаточного количества доказательств, чтобы утверждать, что это растение заслуживает расширенных доклинических исследований.

В недавнем исследовании основного халконового компонента в *Angelica keiskei* – ксантоангелола, было изучено его влияние на клетки тканей и стимулирование апоптоза в нейробластоме у человека (IMR-32) и лейкемии (Jurkat) клетки. Установлено, что ксантоангелол дозозависимо увеличивал показатели выживаемости животных обеих исследуемых линий клетки, исходя из чего можно предположить его использование в роли активного соединения при создании лекарственного средства для лечения нейробластомы и лейкемии у человека [33].

Два халконовых производных из корней *A. keiskei* также подавляли рост опухоли и метастазы у мышей, носителей опухоли, путём ингибирования, неоваскуляризации, вызванной опухолью, и/или ингибирования иммунного ответа [3, 20].

4-гидроксидеррицин, как второй из основных халконов, выделенный из желтого жидкого содержимого стебля, на модели спонтанной гипертонии крыс, снижая рост систолического кровяного давления, уменьшал в сыворотке крови уровень плотности липопротеина, а в печени – содержание триглицерида [2, 27].

Результаты эксперимента, в котором было исследовано влияние компонентов растительного напитка (*A. keiskei*) у курильщиков табака, при ежедневном приёме в течение восьми недель, подтвердили гипотезу, что этот напиток проявляет канцеропротективный эффект за счёт уменьшения окислительных процессов при повреждении ДНК [4, 15].

## 2. Химическая и фармакологическая оценка корней ангелики из различных регионов.

Корни *Angelica sinensis* в растительном препарате *Danggui Buxue Tang* (*Danggui*) использовались в Китае для улучшения кровообращения в качестве растительного лекарственного средства в течение более чем 2 тысяч лет. Применение корней ангелики вначале было описано в трактате о лекарственных растениях *Hei Shen Bencao Jing* (200-300 гг. нашей эры, Династия Ханьшуй в Китае), в качестве лекарственного средства для улучшения состава крови, повышения иммунитета, анальгезирующего средства [5, 28, 31, 34, 35].

Второй вид корней растения рода *Angelica*, а именно *Angelica gigas*, широко применяется в Корее. Были изуче-

ны фармакологическая эффективность природных соединений корней *Angelica*, их основные химические и биологические свойства из различных регионов произрастания растения и проведено их сравнение [14].

Установлено, что корни *A. sinensis* имеют более высокое содержание феруловой кислоты, *Z*-лигустилида, и сенкиунонида А, в то время как высокие количества бутирилфталида и *Z*-бутиленфталида были найдены в лишь корнях *A. gigas*. Экстракты, полученные из корней *A. gigas* были более эффективны по стимулированию остеогенеза и по эстрогенным свойствам в сравнении с аналогичными из *A. sinensis* из Китая [30]. Однако, это различие заметно уменьшилось при использовании корней дудника в комбинации с корнем *acmpagala* (*Astragali Radix*). Напротив, отвар, приготовленный из корней *A. Sinensis*, показал лучшие результаты на клеточных культурах. Кроме того, экстракты корней *A. gigas* обладали большой токсичностью на клетки как отдельного растения, так и в комбинации в препарате *Danggui Buxue Tang*. Этот результат свидетельствует, что фармакологические свойства при приготовлении оригинального растительного экстракта в традиционном препарате на основе корней дудника из Китая и Кореи, независимо от вида растений, сохранены. В настоящее время препарат продолжают применять для улучшения кровообращения, лечения менструальных расстройств, укрепления иммунной системы, в качестве слабительного средства при хроническом запоре при возрастных патологиях и истощении [25].

Китайская Фармакопея (2010) в отношении препарата из корня ангелики (дудника) показывает, что последний получен из корней *Angelica sinensis* (*Oliv*), (сем. *Apiaceae*). Однако *A. gigas*, которая, главным образом, произрастает в Корее, также использовалась как сырьё в виде корня в Юго-Восточной Азии.

Корень ангелики был включён в состав многих известных растительных препаратов (сборов). Среди них, *Danggui Buxue Tang* (*DBT*) – один из самых простых и известных, который содержит корни двух растений: *Acmpagal перепончатый* (*Astragalus membranaceus* var. *mongholicus*) и *Дудник китайский* (*Angelica sinensis*). *DBT* обычно использовался как специальная пищевая добавка для питания женщин в Китае на протяжении более чем 800 лет.

Женщинам с менопаузальными нарушениями назначался приём препарата *DBT* ежедневно. Результаты недавних фармакологических исследований показали, что *DBT* имеет способность улучшать гематопозитическую функцию, стимулировать сердечно-сосудистую систему и иммунный ответ, стабилизировать образование инсулина, предотвращать остеопороз и действовать как антиокислитель. Для доказательства роли корней ангелики в растительном препарате было проведено сравнение остеогенных, эстрогенных и гематопозитических эффектов *DBT*, приготовленного из различного по месту произрастания сырья.

В исследовании установлено, что корни дудника из

различных регионов Китая подобны как по химическому составу, так и по биологическим функциям, в то время как существенное различие было установлено в отношении корней дудника из Кореи, в том числе из Южной и Северной. Исторически сложилось, что в области Ганьсу, как известно, произрастает дудник китайский с наибольшим содержанием природных соединений. Ранее проведенные исследования показали, что высокое содержание феруловой кислоты и *Z*-лигустилида были установлены в корнях ангелики из этого региона, в сравнении с аналогичными из других районов Китая. Однако суммарный итог свидетельствует, что корень ангелики из других мест Китая также содержит высокое количество аналогичных природных соединений [22, 32].

Различия в химическом составе между корнями дудника из Китая, и Кореи зависело от принадлежности к разным видам, в то время как различия между *A. gigas* из Южной Кореи и Северной Кореи могло произойти в результате культивирования в различных местах.

Причина токсичности соединений из корней дудника из Кореи на культуре клеток неизвестна. В то же время, дудник, произрастающий в Корее, как известно, содержит высокое количество феруловой кислоты и *Z*-лигустилида. Исследования также показали, что корни *A. gigas* содержат в составе пиранокумарин в качестве основного активного компонента, включая декурсин, его изомер декурсинол ангелат, и декурсинол [22].

Декурсин тормозит рост метастатических раковых клеток простаты, в то время как и декурсин, и декурсинол ангелат имели больший эффект, вызывая при этом апоптоз в цервикальных раковых клетках. Кроме того, декурсин был также цитостатическим агентом в отношении нормальных клеток. Результаты исследования также показали, что корни *A. gigas* имели небольшой эффект на трёх линиях клеток, в то время как все корни дудника из Китая не имели подобного эффекта. Корень дудника из Южной и Северной Кореи использовался как потенциальный противораковый препарат, в то время как корни дудника из Китая имеют лучший эффект в стимулировании кровообращения, так как содержат высокое количество феруловой кислоты и *Z*-лигустилида, которые могут уменьшать слипание тромбоцитов [20].

Традиционные терапевтические составы состоят из комбинации нескольких растений, представляя собой не просто сбор отдельных частей растений, а сложные взаимодействия природных химических соединений, что, в свою очередь, увеличивает терапевтическую эффективность и предотвращает потенциальные побочные эффекты.

Результаты данного исследования свидетельствуют, что разновидности и место произрастания растения необходимо учитывать при разработке составов препаратов, чтобы достигать максимальной биологической эффективности и минимальной токсичности составляющих ингредиентов.

## 2.1. Противоопухолевые и антиметастатические свойства 4-гидроксидеррицина из корней *Angelica keiskei*

Установлено ингибирование роста опухоли и метастазов в карциноме легкого Льюиса (LLC) при использовании растворимой этилацетатной фракции и выделенного ксантоангелола из 50 % этанольного извлечения корней *Angelica keiskei* [19].

Были изучены эффекты 4-гидроксидеррицина на рост опухоли и метастазы легкого или печени при подкожном или внутриселезёночном LLC- введённом C57BL/6J у мышей самок. 4'-гидроксидеррицин в подкожных инъекциях мышам в дозе 50 мг/кг x 2/день тормозил рост опухоли и останавливал развитие метастазов легкого и таким образом продлевал время выживания после удаления подкожных опухолей хирургическим путём. Применяемый параллельно препарат Доксорубин в дозе (5 мг/кг x 2/недели,) тормозил рост опухоли и метастазов легкого и таким образом продлевал выживание животных после удаления подкожных опухолей хирургическим путём. Доксорубин уменьшал количество лимфоцитов CD4 +, CD8 + и клетки NK по сравнению с аналогичными LLC-удаленными у мышей.

Полученные результаты позволяют предположить, что противоопухолевые и антиметастатические свойства 4-гидроксидеррицина могут быть активизированы иммунной системой и торможением ангиогенеза [18, 26].

## 2.2. Противовоспалительная активность *Angelica keiskei*

Установлено, что препараты из *Angelica keiskei* кроме противоопухолевого действия, проявляют антиоксидантные и антидиабетические свойства, а свежие листья и высушенный порошок из них используются в пищу и в профилактических целях [16, 17]. Вместе с тем, несмотря на положительные эффекты, молекулярный механизм или механизмы противовоспалительного действия *A. keiskei* остаются неясными. В результате исследований установлено, что *n*-гексановая фракция из *A. keiskei* (НАК) ингибировала выработку NO и простагландина E<sub>2</sub>, вызванное ЛПС, и как следствие – уменьшала фактор – α некроз опухоли [23].

## 2.3. Спазмолитическое действие халконов, выделенных из корней *Angelica keiskei*

Этилацетатная фракция из 50 %-ого этанольного извлечения корней *Angelica keiskei* предотвращала спазм сосудов аортального кольца у крыс, вызванное фенилэфрином, в то время как этилацетатно-нерастворимая фракция не имела подобного эффекта в концентрации 100 мкг/мл [24].

Пять активных соединений, выделенных из этилацетатно-растворимой фракции корней, были идентифицированы как ксантоангелол (1), 4-гидроксидеррицин (2), и ксантоангелола В (3), Е (4) и F (5), которые ингибировали спазм сосудов, вызванный фенилэфрином в концентрациях 10-100 мкг/мл. Установлено, что ксантоангелол (1), 4-гидроксидеррицин (2), и ксантоангелола Е (4) и F (5)

не предотвращали спазм сосудов из-за образования окиси азота (NO). Среди пяти выделенных халконов, ксантоангелол В (3) ингибировал спазм сосудов, вызванный фенилэфрином более сильно. Кроме того, 4- гидроксидеррицин (2) и ксантоангелол В (3) в концентрациях 10-100 мг/мл дозозависимо предотвращали увеличение содержания внутриклеточного свободного кальция [Ca<sup>2+</sup>], вызванное фенилэфрином. Эти результаты приводят к единому механизму предотвращения соединениями 1, 2, 4 и 5 спазма сосудов, вызванного фенилэфрином.

#### 2.4. Халконы, кумарины, и флаваноны из железистых выделений *Angelica keiskei* и их хемопревентивные эффекты

Из этилацетатно-растворимой фракции железистых выделений стеблей *Angelica keiskei* получены 17 соединений, в том числе пять халконов (1-5), семь кумаринов (6-12), три флаванона (13-15), а также был выделен один диацетил (16), и один 5-алкилрезорцин (17). Эти соединения были оценены в отношении их ингибирующих эффектов на развитие вируса (EBV), который является первичным тестом обнаружения соединений, обладающих противоопухолевым действием. За исключением трех соединений (10, 16, и 17), все другие проверенные соединения показали мощные ингибирующие эффекты на индукцию EBV (на 92-100 % в 1x10<sup>6</sup> М отношении / 12-О-тетрадеканойлфорбол -13ацетат (ТРА) (3). Кроме того, также два халкона (2 и 3) и шесть кумаринов (6-11) оказали также мощные ингибирующие эффекты [36].

#### 2.5. Цитостатические действия пренилхалконов из *Angelica keiskei*

Три пренилхалкона, а именно: 4'- гидроксидеррицин (1), ксантоангелол (2), и ксантоангелол F (3), выделенные из *Angelica keiskei*, были преобразованы ферментами *Aspergillus saitoi* во флаваноны (то есть, 4, 8, и 12), и пренил-цепи-гидраты (то есть, 5, 7, 9-11, и 13) и в В-кольцо-гидроксилированные халконы (то есть, 6). Структуры трех новых метаболитов, 7, 9, и 13, были установлены как 2', 3'-дигидро-4,3'-дигидродеррицин, 6', 7'-дигидро-7'-гидроксиксантоангелол, и 6', 7'-дигидро-7'-гидроксиксантоангелол F, соответственно. После оценки цитостатических эффектов составов 1-13, было установлено, что метаболит 7 показал мощную цитотоксичность в отношении клеток HL60, вызвав их апоптоз. Кроме того, у соединений 1-4, 7-10, 12, и 13 были исследованы их ингибирующие эффекты на развитие вируса (EBV) (ТРА) в клетках Raji. Все изученные соединения проявляли ингибирующее действие на активацию EBV. Кроме того, метаболит 13 проявлял ингибирующий эффект на развитие меланомы в обычных условиях.

#### 2.6. С-геранилхалконы из стеблей *Angelica keiskei* с антиоксидантной активностью

Этилацетатная фракция метанольного извлечения из стеблей *Angelica keiskei* разделена хроматографически. Выделены и идентифицированы три новых производных геранилхалконов – ксантокейсмины А-С наряду с известным ксантоангелолом В. Эти соединения проявляют анти-

оксидантное действие [17].

#### 2.7. Антидиабетическое действия халкона, выделенного из *Angelica keiskei*

Сахарный диабет – хроническая болезнь, которая характеризуется гипергликемией. Были исследованы пищевые компоненты, входящие в состав нетрадиционных народных лекарственных средств Японии, которые содержат вещества, дополняющие действие инсулина по типу индукции адипоцитного дифференцирования и повышения содержания сахара. В итоге было установлено, что этанольные извлечения из *Angelica keiskei* содержат два основных халкона – 4-гидроксидеррицин (4-HD) и ксантоангелол, которые оказывают действие, подобное инсулину, через механизм, независимый от рогоxosome proliferator-активизированный рецептор. Для 4-HD установлен профилактический эффект на прогрессию диабета на линии генетических диабетических мышцах КК-Ау [11, 12, 29]. Кроме этого, обнаружены 20 видов халконов, в том числе два основных халкона, а именно ксантоангелол (ХА) и 4'-гидроксидеррицин (4HD), которые присутствуют в больших количествах в сравнении с другими халконами. Предварительно установлено, что эти два халкона имеют инсулиноподобное действие по типу индукции адипоцитов дифференцирования и повышения уровня использования глюкозы. Кроме того, для соединения 4HD особенно, установлена более быстрая утилизации глюкозы и проявление профилактического эффекта на прогрессию диабета на линии генетических диабетических мышечей, по сравнению с ХА. Было также исследовано, может ли 4HD уменьшить уровни глюкозы крови мышечей, у которых развивали гипергликемию, связанную с сопротивлением инсулина, и влиянием структуры халконов, используя природные и синтетические халконы. В результате 4HD показал снижающий эффект на уровни глюкозы в крови диабетических мышечей, вероятно из-за повышения утилизации глюкозы. Таким образом, предположено, что 4HD проявляет гипогликемическое действие через независимый от инсулина путь. В отношении влияния структуры, и 4-метокси группы заменяли группой, типа -пренил, -геранил, -фарнезил и -бензил кольца, что, как полагали, было существенным для утилизации глюкозы.

#### 2.8. Влияние ксантоангелолола на метаболизм липидов у крыс, склонных к инсульту со спонтанной гипертензией

Установлено, что 4-гидроксидеррицин, один из основных халконов в экстракте *Angelica keiskei* (этилацетатное извлечение из желтых железистых выделений стебля), проявил гипотоническое и липидрегулирующее действие у крыс, склонных к инсульту со спонтанной гипертензией (SHRSP) [28].

В настоящем исследовании был изучен эффект влияния на артериальное давление и метаболизм липидов у крыс SHRSP ксантоангелололом, вторым из основных халконов [28].

Крысам-самцам с SHRSP шестинедельного возраста в течение 7 недель со свободным доступом к пище и во-



де давали с кормом добавки, содержащие 0,02 или 0,1% ксантоангелола. В течение экспериментального периода не наблюдали никаких существенных изменений в ежедневном рационе питания, в массе тела или систолическом кровяном давлении. Уровни холестерина в общем количестве сыворотки имели тенденцию к снижению в двух экспериментальных группах (хотя незначительно), который происходит в результате дозозависимого уменьшения содержания холестерина, имеющего малую плотность липопротеина фракции (ЛДЛ) [28]. Эти результаты позволяют предположить, что диета ксантоангелола уменьшает уровни ЛДЛ в сыворотке.

В печени существенно дозозависимо наблюдалось уменьшение её массы и полном содержании триглицерида, что было отмечено в группах животных с добавками 0,01 и 0,10 ксантоангелола. Кроме того, значительное уменьшение содержания холестерина было установлено в группе животных с добавкой 0,10 ксантоангелола, что могло произойти из-за увеличения остаточного выделения холестерина.

Исследование печени mNRA по концентрации белков, вовлеченных в метаболизм липидов, показало существенное увеличение пероксом, связанное с тенденцией увеличения ацил-кофермента (CoA) синтетазы и оксидазы ацил-CoA-mNRA, выраженное в группах животных, получавших ксантоангелол, которые могут быть ответственными, по крайней мере частично, за уменьшение содержания триглицеридов в печени крыс, принимавших ксантоангелолол.

Установлено также, что корм животных с добавками ксантоангелола приводит к сокращению уровня ЛДЛ в сыворотке и полному уменьшению холестерина и содержания триглицеридов в печени крыс с SHRSP.

## Выводы

**1. Показано применение видов рода Дудник в качестве традиционной системы лечения при различных заболеваниях. Биологически активные соединения, выделенные из растений, главным образом, включают различные типы кумаринов, пирано- и фурукумаринов, халконов, сесквитерпенов, ацетиленовых соединений и полисахаридов.**

**2. Данные литературы свидетельствуют, что представители пренил- и геранилхалканонидов *Angelica keiskei*: 4-гидроксидеррицина ксантокейсминов А-С и ксантоангелолов А-Н, изобавахалкон можно рассматривать в качестве перспективных природных соединений для создания лекарственных средств, имеющих противоопухолевые, антидиабетические, спазмолитические и антиокислительные свойства.**

**3. Дудник кейский, произрастающий на тихоокеанском побережье у берегов Японии, вводят в культуру с целью получения сортов, богатых алкилхалканонидами. Успешно проведенная интродукция этого вида в Корею и Китае даёт перспективу выращивания и в Украине.**

## Література

1. Akihisa T. Chalcones, coumarins and flavanones from the exudates of *Angelica keiskii* and their chemopreventive effects / T. Akihisa, H Tokuda, M. Ukiya, [et al.] // *Cancer Lett.* 2003. – Vol. 201. – P. 133-137.
2. Ando S. 1'S-1'-Acetoxychavicol acetate as a new type inhibitor of interferon-beta production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages / S. Ando, H. Matsuda, T. Morikawa, M. Yoshikawa // *Bioorg Med Chem.* 2005. – Vol. 13, № 9. – P. 3289-3294.
3. Aoki N. C-Geranylated Chalcones from the Stems of *Angelica keiskei* with Superoxide-Scavenging Activity / N. Aoki, M. Muko, E. Oht, S. Ohta // *J. Nat. Prod.* 2008. – Vol. 71, № 7. – P. 1308-1310.
4. Arung E. T. / The inhibitory effects of representative chalcones contained in *Angelica keiskei* on melanin biosynthesis in B16 melanoma cells / E. T. Arung, S. Furuta, K. Sugamoto, [et al.] // *Nat. Prod. Commun.* 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 1007-1010.
5. Asdada Y. Isoprenylated flavonoids hairy root cultures of *Glycyrrhiza glabra* L. / Y. Asdada, W. Li, T. Yoshikawa // *Phytochem.* – 1998. – Vol. 47. – P. 389-392.
6. Baba K. Chalcones from *Angelica keiskii* / K. Baba, K. Nakat, Taniguchi, [et al.] // *Phytochemistry.* – 1990. – Vol. 29. – P. 3907-3910.
7. Baba K. Studies on the Chemical components and Biological Activities of *Angelica keiskei* Kioidzumi / K. Baba // *Bull. Osaka Univ. Pharm. Sci.* 2013. – Vol. 7. – P. 55-87.
8. Botta B. Prenylated Flavonoids: Pharmacology and Biotechnology / B. Botta, A. Vitali, P. Menendez [et al.] // *Current Med. Chem.* 2005. – Vol. 12. – P. 713-739.
9. Botta B. Prenylated Isoflavonoids: Botanical Distribution, Structures, Biological Activities and Biotechnological Studies. An Update (1995-2006) / B. Botta, P. Menendez, G. Zappia [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*, 2009. – Vol. 16, № 26. – P. 3414-3468 (55).
10. Deng S. Phytochemical Investigation of bioactive constituents from *Angelica sinensis* / S. Deng. – Thesis Diss. Doct. Phil. Chicago. – 2005. – 251 p.
11. Enoki T. Antidiabetic Activities of Chalcones Isolated from a Japanese Herb, *Angelica keiskei* / T. Enoki, H. Ohnogi, K. Nagamine [et al.] // *J. Agric. Food Chem.*, 2007. – Vol. 55, № 15. – P. 6013-6017.
12. Enoki T. Anti-diabetic Activities of Chalcones Derived from *Ashitaba* / T. Enoki, H. Ohnogi, E. Kobayashi, H. Sagawa // *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi.* – 2010. – Vol. 57, № 11. – P. 456-463.
13. Feng T. Molecular systematic of *Angelica* and allied genera (Apiaceae) from the Hengduan Mountains in China based on nrDNA ITS sequences: phylogenetical affinities and biogeographic implications / T. Feng, S. R. Downie, Yu Y. [et al.] // *J. Plant Res.* 2009. – Vol. 122, № 4. – P. 403-414.
14. Jing H. Abrogation of Akt signaling by Isobavachalcone contributes to its anti-proliferative effects towards human cancer cells / H. Jing, X. Zhou, X. Dong [et al.] // *Cancer Letters* 2010. – Vol. 294, № 2. – P. 167-177.
15. Kang M. H. Green vegetable drink consumption protects peripheral lymphocytes DNA damage in Korean smokers / M. H. Kang, Y. H. Park, H. Y. Kim [et al.] // *Biofactors.* – 2004. – Vol. 22, № 1-4. – P. 245-247.
16. Kim E. The effects of *Angelica keiskei* Koidz. On the expression of antioxidant enzymes related to lipid profiles in rats fed a high fat diet / E. Kim, J. Choi, I. Yeo // *Nutr. Res. Pract.* 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 9-15.
17. Kim S. J. Isolation and characterization of antioxidative compounds from the aerial parts of *Angelica keiskei* / S. J. Kim, J. Y. Cho, J. H. Wee, [et al.] // *Food Sci. Biotechnol.* 2005. – Vol. 14. – P. 58-63.
18. Kimura Y. Antitumor and antimetastatic activities of *Angelica keiskei* roots. part 1: Isolation of an active substance, xanthoangelol / Y. Kimura, K. Baba // *Int J Cancer.* 2003. – Vol. 106, № 3. – P. 429-437.

19. Kimura Y. Antitumor and antimetastatic activities of 4-hydroxyderricin isolated from *Angelica keiskei* roots / Y. Kimura, M. Taniguchi, K. Baba // *Planta Med.* 2004. – Vol. 70, № 3. – P. 211-219.
20. Kimura Y. New Anticancer Agents: In vitro and in vivo Evaluation of the Antitumor and Antimetastatic Actions of Various Compounds Isolated from Medicinal Plants / Y. Kimura // *In Vivo.* – 2005. – Vol. 19. – P. 37-60.
21. Kiso M. Studies on Functional Components (Chalcones) in *Ashitaba* (*Angelica Keiskei* KOIDZ.) plants / M. Kiso, Y. Yoshida // *Bull. Tokyo Metropolitan Agricult. Experim. Stat.* – 2001. – № 30. – P. 1-8.
22. Kuete V. Isobavachalcone: an overview / V. Kuete, L. P. Sandjo // *Chin J Integr Med.* 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 543-547.
23. Lee H. J. Anti-Inflammatory Activity of *Angelica keiskei* Through Suppression of Mitogen-Activated Protein Kinases and Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation Pathways / H. J. Lee, T. W. Choi, H. J. Kim [et al.] // *J. Med. Food.* 2010. – Vol. 13, № 3. – P. 691-699.
24. Matsuura M. Artery relaxation by chalcones isolated from the roots of *Angelica keiskei* / M. Matsuura, Y. Kimura, K. Nakata [et al.] // *Planta Med.*, 2001. – Vol. 67, № 3. – P. 230-235.
25. Morel S. Etude phytochimique et evaluation biologique de *Derris ferruginea* Benth (Fabaceae) / S. Morel. – These Doct. Angers. – Fr. 2011. – 256 p.
26. Nishimura R. Isobavachalcone, a chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma / R. Nishimura, K. Tabata, M. Arakawa, [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 1878-1883.
27. Ogawa H. Hypotensive and lipid regulatory actions of 4-hydroxyderricin, a chalcone from *Angelica keiskei*, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / H. Ogawa, M. Ohno, K. Baba // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiology* 2005. – Vol. 32, № 1-2. – P. 19-23.
28. Ogawa H. Beneficial effect of xanthoangelol, a chalcone compound from *Angelica keiskei*, on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / H. Ogawa, Y. Okada, T. Kamisako, K. Baba // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. – Vol. 34, № 3. – P. 238-243.
29. Ohnogi H. Preventive effects of the chalcones from *Angelica keiskei* against diabetes / H. Ohnogi // *Food style* 2012. – Vol. 16, № 12. – P. 70-72.
30. Sarker S. D. Natural medicine: the genus *Angelica* / S. D. Sarker, L. Nahar // *Curr. Med. Chem.* 2004. – Vol. 11, № 11. – P. 1479-1500.
31. Shin J. E. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* and their inhibition of IL-6 production in TNF- $\alpha$ -stimulated MG-63 cell / J. E. Shin, E. J. Choi, Q. Jin [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2011, Vol. 34, № 3. – P. 437-442.
32. Sugii M. Xanthoangelol D isolated from the roots of *Angelica keiskei* inhibits endothelin-1 production through the suppression of nuclear factor- $\kappa$ B. / M. Sugii, M. Ohkita, M. Taniguchi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 607-610.
33. Tabata K. Xanthoangelol, a major chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma and leukemia cells / K. Tabata, K. Motani, N. Takayanagi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 1404-1407.
34. Thomson G. E. The Health Benefits of Traditional Chinese Lant Medicines: Weighing the scientific evidence. – RIRDC Publ. № 06/128. – 2007. – 148 p.
35. Zhang W. L. Chemical and biological assessment of *Angelica* herbal decoction: comparison of different preparations during historical applications / W. L. Zhang, K. Y. Zheng, K. Y. Zhu [et al.] // *Phytomedicine* 2012. – Vol. 19, № 11. – P. 1042-1048.
36. Veitch N. C. Chalcones, Dihydrochalcones and Aurone / N. C. Veitch, R. J. Grayer // *Fla Markham.* – CRC Press, 2005. – P. 1003-1100.

Поступила в редакцию 25.11.2013

УДК 615.2:577.127.4.

**В. І. Литвиненко, Т. П. Попова, Н. В. Попова,  
О. С. Аммосов, С. І. Діхтярьов, Н. Ф. Маслова.**

**ПРЕНИЛ- ТА ГЕРАНИЛХАЛКАНОЇДИ,  
ЇХ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ.  
Повідомлення 2. Фармакологічна оцінка природних сполук  
Дудника японського (*Angelica keiskei* (Miq.) Koidz.)  
(Огляд літератури)**

**Ключові слова:** рослини, халконоїди, препарати.

Наведений аналіз літератури з вивчення пренил- та геранилпохідних халконоїдів *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz. роду Дудник (*Angelica*). Показано перспективність створення лікарських засобів на основі ксантокейсмінів А-С та ксантоангелолів А-Н, що мають протипухлинні, антидіабетичні, спазмолітичні та антиокислювальні властивості.

**В. И. Литвиненко, Т. П. Попова, Н. В. Попова,  
А. С. Аммосов, С. И. Дихтярев, Н. Ф. Маслова**

**ПРЕНИЛ- И ГЕРАНИЛХАЛКАНОИДЫ, ИХ  
РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СВОЙСТВА.  
Сообщение 2. Фармакологическая оценка природных  
соединений Дудника японского (*Angelica keiskei* (Miq.) Koidz.)  
(Обзор литературы)**

**Ключевые слова:** растения, халконоиды, препараты.

Приведен анализ литературы по изучению пренил- и геранилпроизводных халконоидов *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz. рода Дудник (*Angelica*). Показана перспективность создания лекарственных средств на основе ксантокейсминов А-С и ксантоангелолов А-Н, имеющих протипухолевые, антидиабетические, спазмолитические и антиокислительные свойства.

**V. I. Litvinenko, T. P. Popova, N. V. Popova,  
A. S. Ammosov, S. I. Dikhtyarev, N. F. Maslova**

**PRENIL- AND GERANILKHALKANOIDY,  
THEIR DISTRIBUTION AND MEDICINAL PROPERTIES.  
Report 2. Pharmacological estimation of natural compound  
of Dudnika Japanese (*Angelica keiskei* (Miq.) Koidz.)  
(Review of literature)**

**Keywords:** plants, chalconoids, preparations.

The analysis of literature is resulted on the study of of prenil and geranil chalconoids *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz. family Dudnik (*Angelica*). Perspective of creation of medications is rotined on the basis of ksantokeysmins A-S and ksantoangelols A-H, being antitumor, antidiabetic, spasmolytic and antioxidant characteristics.

