

conducted analysis indicates the existence of gender, age and samatotypical peculiarities of many structures of brain. The insufficient studying of the anatomical peculiarities of thalamus and the interior capsule and their correlation with the somatotype.

Key words: somatotype, structures of brain, thalamus, interior capsule.

Стаття надійшла до редакції 13.12.2012р.

© Волощук Н.І.

УДК: 615.322:616-002

Волощук Н.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ФЛАВОНОЇДИ ТА ІЗОФЛАВОНОЇДИ В ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Резюме. В роботі описані основні механізми протизапальної активності біологічно активних сполук флавоноїдної та ізофлавоноїдної будови. Вони включають інгібування активності ферментів, що синтезують ейкозаноїдів, в т.ч. фосфоліпазу А2, циклооксигеназу, ліпоксигеназу, що супроводжується зниженням концентрації простаноїдів та лейкотрієнів, а також модуляцію експресії прозапальних генів і деяких цитокінів. Враховуючи ці механізми дії і суттєву активність *in vivo*, флавоноїди можуть розглядатись як кандидати на роль нових протизапальних засобів. Поряд з відомими препаратами - корвітином та детралексом, описано препарат соєвих ізофлавонів - ЕКСО з фітоестрогенною, протизапальною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною, антиоксидантною, остеотропною та імуномодельючою діями, а також здатністю попереджати гастро- та нефротоксичність нестероїдних протизапальних засобів.

Ключові слова: флавоноїди, ізофлавоноїди, протизапальна активність, ЕКСО, корвітин, детралекс.

Більшість захворювань, які потребують курсового призначення НПЗЗ (напр., захворювання сполучної тканини, аутоімунні захворювання) мають тривалий перебіг, тому препарати цієї групи призначають досить довго, що, безумовно, приводить до появи побічних реакцій. Складний та багатокомпонентний патогенез розвитку захворювань значно ускладнює пошуки універсальних протизапальних лікарських препаратів для лікування хронічних запальних захворювань. Прогресування захворювань супроводжується розвитком нових патофізіологічних механізмів й послабленням адаптаційних резервів організму, потребує ще більш значного збільшення фармакологічного навантаження, тому стає цілком зрозумілим намагання лікаря використовувати препарати найбільш фізіологічні, комплексно діючі і саме ті, що викликають якнайменше ускладнень. в питанні пошуку нових більш безпечних кандидатів на цю роль увагу дослідників все більше привертають представники рослин.

Серед препаратів, що відповідають усім цим вимогам, важливе місце посідають флавоноїди - природні та синтетичні кисневі гетероциклічні речовини що є похідними пірану або флавану і відносяться до фенольних сполук.

Метою роботи було проаналізувати літературні дані щодо механізмів протизапальної активності біологічно активних сполук флавоноїдної та ізофлавоноїдної будови, а також застосування лікарських препаратів на їх основі в якості засобів для лікування запальних патологічних процесів різного ґенезу.

Типова молекула флавоноїду містить 2 бензольних та 1 гетероциклічне (піранове) кільце, що містить кисень. Вивчено понад 150 флавоноїдних сполук, для яких

встановлено антиоксидантну та Р-вітамінну активність. За особливостями будови молекули біофлавоноїди можна поділити на 7 основних класів, серед яких виділяють: 1) флаволи (> 90 представників, в т.ч. гесперидин); 2) флавоноли (>20 представників, в т.ч. кверцетин і рутин); 3) флаваноли (>25 представників, на-рінгенин); 4) катехіни (>30 представників); 5) флавандіоли; 6) антоціанідіни; 7) ізофлаволи (>150 сполук, в т.ч. геністеїн, дайдзеїн - в бобах сої).

Флавоноїди мають велику кількість біологічних/фармакологічних властивостей, які включають протипухлинну, антимікробну, противірусну, протизапальну, імуномодельючу та антитромботичну [Левицький і др., 2002; Kim et al., 2004; Yoon, Baek, 2005]. Багато дослідників повідомляють про наявність у флавоноїдів протизапальних ефектів на різних моделях запального процесу у тварин [Kim et al., 2004; Yoon, Baek, 2005; Shin et al., 2007; Santangelo et al., 2007]. Одним з механізмів, через які реалізуються цей ефект - інгібування активності ферментів, що синтезують ейкозаноїдів, в т.ч. фосфоліпазу А2, ЦОГ, ЛОГ, що супроводжується пригніченням концентрації простаноїдів та лейкотрієнів. Нещодавні дослідження показали, що флавоноїди, особливо похідні флавонолів реалізують свою протизапальну дію частково і через модуляцію експресії прозапальних генів, таких як ЦОГ-2, iNOS і деяких основних цитокінів. Враховуючи ці механізми дії і суттєву активність *in vivo*, флавоноїди можуть розглядатись як кандидати на роль нових протизапальних засобів. Клітинні механізми протизапального ефекту флавоноїдів можуть включати наступне:

Вплив на фосфоліпази (ФЛ) А2. Перший флавоноїд, який інгібував ФЛ А2 був кверцетин, який інгібував ФЛ

в нейтрофілах людини [Lee et al., 1982], нейтрофілах очеревини кролів [Lanni, Becker, 1985], підшлункової залози свиней [Lindahl 1993]. Інші флавоноїди, гесперидин та нарінгенін, теж виявили вплив на ФЛА2, але дещо менш виразний, ніж кверцетин [Lindahl, Tagesson, 1993]. Численні дослідження свідчать, що практично всі флавоноїди в більшій чи меншій мірі є інгібіторами ЦОГ-1. Сюди відносяться флавоноли/флавоноли, такі як флавіон, апігенін, лютеолін, галангін, кампферол, кверцетин, та ін.. Найбільш потужну інгібіторну дію щодо ЦОГ-1 мають кукарідін, кукаринон і софорафлаванон G [Kimura et al., 1986; Chi et al., 2001]. З іншого боку, більш рідко зустрічаються дані про здатність флавоноїдів інгібувати ЦОГ-2. Так, оцінка здатності цих сполук впливати на ЦОГ-2 показала, що кверцетин, і деякі фенольні флавоноїди мають порівняно невисоку (помірно виражену) інгібуючу дію на цю ізоформу [Chi et al., 2001].

Вплив на ліпоксигеназу. Флавоноли, включаючи кампферол, кверцетин, морін та мірицетин, є інгібіторами 3-ЛОГ, і дещо в меншій мірі, 12-ЛОГ, однак цей ефект у них був більш виразним, ніж у флавонолів [Kim et al., 2004]. Крім того, флаванони, такі як нарінгенін, не виявляє інгібіторного впливу на 5- та 12-ЛОГ, в той час як інші дослідники описують здатність кверцетину, фізетину і кампферолу сильно інгібувати 12-ЛОГ в епідермісі мишей [Nakadate et al., 1984], крім того, кверцетин також інгібує 12/15ЛОГ в гомогенаті епідермісу гвінейських свиней [Kim et al., 1998].

Вплив на активність синтази оксиду азоту (NOS). Дослідження дії на ці ферменти (eNOS або nNOS та iNOS) кверцетину показали, що кверцетин здатний інгібувати eNOS тільки у великих концентраціях ($IC_{50}=220\text{мкМ}$) [Chiesi, Schwaller, 1995], в той час як впливу на дві інші ізоформи значного впливу не було помічено. Інші флавоноїди, такі як рутин, гесперидин, катехін не виявляли здатності впливати на жодну з цих ізоформ NOS. Кверцетин та багата катехінами дієта покращувала продукцію NO і активність NOS в ізольованих кільцях аорти щурів, що свідчить про певну здатність флавоноїдів підвищувати активність eNOS [Benito et al., 2002]. Більш цікавим є вплив флавоноїдів на iNOS, оскільки ця ізоформа тісно корелює з активністю запального процесу. In vitro дослідження показали, що апігенін, лютеолін та кверцетин можуть інгібувати продукцію NO на моделі запального процесу [Cheon et al., 2000].

Вплив на експресію iNOS та ЦОГ-2. Як було показано, флавоноли здатні інгібувати продукцію оксиду азоту [Krol et al., 1995]. Геністеїн, як було встановлено, також здатний інгібувати ліпополісахарид-індуковану продукцію NO в макрофагах. Деякі інші деривати флавоноїдів, включаючи апігенін, кверцетин та морін також інгібують NO продукцію в ліпополісахарид-інтерферон- γ -активованих С6-астроцитах. Такі флавоноїди як апігенін, геністеїн та кампферол потужно інгібують ЦОГ-2 індукцію через інгібування активності нуклеарного фактору κB , що досягається шляхом інгібіторного впливу на κB -кіназу

[Liang et al., 1999].

Вплив на продукцію інших проінфламаторних молекул. За даними літератури, геністеїн інгібував IL-1 β , IL-6, та TNF α продукцію ЛПС-індукованих моноцитах крові людини. Цей ізофлавоноїд, разом з іншими (аморадіцин, сілібінін), як було встановлено, інгібував продукцію TNF α в лінії клітин RAW 264.7, індукованих ліпополісахаридом [Cho et al., 2000]. Дані щодо впливу на проінфламаторні молекули описані і для інших флавоноїдів [Nakajima et al., 2001; Higa et al., 2003].

Клітинні механізми регуляції проінфламаторних генів. Найбільш важливим моментом в внутрішньоклітинній регуляції запального процесу є вплив флавоноїдів на різні протеїнкінази, які залучені до сигнальної трансдукції, включаючи протеїнкіназу С та мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК). Інгібуючи обидва цих ферменти, відбувається регуляція експресії ДНК-зв'язаних факторів транскрипції, таких як TNF α або активуючий протеїн-1 (AP-1) [Srilatha, Adaikan, 2003; Guo et al., 2001]. Кверцетин інгібує експресію iNOS шляхом інгібування р38 МАРК [Wadsworth, Коор, 2001], а також інгібує ліпополісахарид-індуковану продукцію TNF α в RAW-лінії клітин шляхом інгібування впливу на AP-1 ДНК [Wadsworth, Коор, 2001]. Нещодавно також було показано, що кверцетин інгібує фактор некрозу пухлин κB через інгібування р38 кінази [Cho et al., 2003]. Деякі інші флавоноїди, включаючи геністеїн та інш. також інгібують активацію фактор некрозу пухлин κB . Також, як було показано, флавоноїди можуть інгібувати iNOS та COX-2 експресію через активацію рецептора проліфератора-активатора пероксидом- γ [Liang et al., 2001], а також можуть діяти як інгібітори активності протеасом [Kazi et al., 2003].

Була встановлена закономірність між структурою молекули флавоноїду та протизапальними ефектами [Kim et al., 2004, Santangelo et al., 2007]. Найбільш важливий компонент - подвійний зв'язок в положенні С-2,3, наявність гідроксильних груп в 5 та 7 положенні в кільці А та 4'- або 3',4'-гідроксильні групи в кільці В. Наявність гідроксильних груп в положенні С-3, що характерно для флавонолів, сприяє інгібуючій дії на ЛОГ та забезпечує протизапальну дію при пероральному використанні. Флавоноли (позбавлені гідроксильної групи в С3 положенні) більш виразно пригнічують експресію проінфламаторних генів. Флавоноїди, які мають таку структуру - апігенін, лютеолін, кампферол, і кверцетин. Фенольні флавоноїди (які мають фенольне кільце) показують високу активність проти ЦОГів та 5-ЛОГ. Деякі з них також інгібують експресію проінфламаторних генів. Подальше вивчення механізмів протизапальної активності флавоноїдів буде сприяти появі нового класу протизапальних засобів, в основі яких лежить молекула флавоноїдів.

Дослідження in vivo. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених регуляторному впливу флавоноїдів на експресію прозапальних генів in vitro, досл-

іджень в цілому організмі є значно менше. Такі флавоноїди як кверцетин та рутин, при внутрішньо очеревиному введенні зменшували летальність мишей при ендотоксичному шоці, індукованому ЛПС або ЛПС+Д-галактозамін [Takahashi et al., 2001, Morikawa et al., 2003], крім того, рутин зменшував продукцію ТНФ α . Здатність флавоноїдів зменшувати ризик розвитку таких хронічних захворювань як ІХС, цукровий діабет 2 типу, бронхіальна астма, онкологічні захворювання описані також і в роботі Knekt et al. [2002], Nettleton et al. [2006].

Під час тривалого спостереження було з'ясовано, що люди, які одержують з їжею велику кількість флавоноїдних сполук, рідше страждають на хронічні захворювання внутрішніх органів. Так, при високому споживанні кверцетину, з меншою частотою розвивались бронхіальна астма, рак легень, а також цукровий діабет 2 типу. При вживанні в достатній кількості інших флавоноїдів - кемпферолу, нарингеніну, гесперидину відмічалось також зниження частоти розвитку церебро-васкулярних захворювань [Knekt et al., 2002]. Згідно досліджень Kawaguchi, et al. [2004], флавоноїд цитрусових гесперидин при введенні мишам перед введенням ліпополісахариду суттєво дозозалежно зменшував продукцію ТНФ- α . Введення гесперидину перед в/оч введенням ендотоксину 108CFU *Salmonella typhimurium* agoA зменшувало летальність мишей. Крім того, гесперидин значно зменшував рівень в плазмі TNF- α і зменшував число апоптичних клітин в печінці і нормалізував вміст факторів зсідання крові і кількість тромбоцитів, які порушувались при моделюванні запального процесу. Нарингенін, який міститься в грейпфрутах та помідорах, виявив проєктивну дію при ураженнях печінки, індукованих діметилнітрозаміном у щурів, що підтверджувалось відповідним рівнем АЛТ і АСТ, лужної фосфатази та білірубіном. Нарингенін відновлював білок-синтезуючу функцію печінки і вміст МДА в печінці [Lee et al., 2004]. Досить важливе значення мають флавоноїди і для профілактики серцево-судинних захворювань [Agiyo, Villablanca, 2002, Cornwell et al., 2004; Nandur et al., 2004], в т.ч. атеросклерозу, ІХС, дистрофічних ураженнях серця, пароксизмальну аритмію та ін.

Ще однією важливою властивістю флавоноїдів є їх естрогенна активність. За здатністю проявляти естрогенно-подібні властивості флавоноїди та ізофлавоноїди можна розташувати наступним чином: геністеїн > камферол > нарингенін > апігенін > дайдзеїн > біоханін А > формонетин > лютеолін > фісетин > кахетін > гесперидин. Це стало підставою відносити ізофлавоноїди, куместрани і лігнани, до групи "фітоестрогенів". Фітоестрогени - це сполуки рослинного походження, які володіють естрогенною активністю. Класичне визначення естрогенів зумовлює властивість препаратів проявляти естрогенні ефекти в ЦНС, викликати "тічку" - еструс і стимулювати розвиток статевих органів у самок тварин. В більш широкому значенні, термін естрогени вживається для препаратів, які виявляють такі естрогенні ефек-

ти, як зв'язування з рецепторами естрогенів (ER), індукцію специфічних продуктів естроген-залежних генів і стимуляцію росту ER-позитивних клітин раку молочної залози [Левицький, 2002; Srilatha, Adaikan, 2003]. Типовими представниками ізофлавоноїдів з естрогенними властивостями є геністеїн та дайдзеїн. Фітоестрогени мають фенольне кільце, подібне до естрадіолу. Така структура є важливою передумовою афінності до естрогенорецепторів. Вони можуть бути агоністами або антагоністами, їх дія залежить від концентрації, чутливості ендogenous рецептора та естрогенного статусу. Незважаючи на їх низьку афінність (10^{-2} - 10^{-3}) в порівнянні з естрадіолом або естроном, вони здатні до зв'язування з ER β , та в меншій мірі з ER α [Morito et al., 2002; Fox, 2004]. Враховуючи їх здатність впливати на обидва підтипи рецепторів і проявляти як агоністичну, так і антагоністичну естрогенну дію, фітоестрогени стали вважати селективними модуляторами естрогенових рецепторів (SERMs) [Setchell, 2001; Srilatha, Adaikan, 2003]. Окрім гормональної дії, фітоестрогени також виступають як модулятори трансдукції каскаду внутрішньоклітинного сигналіngu. Ці сполуки можуть бути агоністами (активувати транскрипцію), або антагоністами (інгібувати ендogenous ефект естрогенів за рахунок механічної присутності в рецепторі та попереджаючи активацію відповідних елементів ДНК). Вони можуть діяти як антиестрогени також шляхом конкуренції за ферменти біосинтезу та метаболізму естрогенів, таких як ароматаза та 17-бета-гідрокси стероїдоксидоредуктаза типу 1 [Santti et al., 1998]. Фітоестрогени проявляють в організмі ссавців естрогенні властивості на рівні кардіоваскулярної, статевої, кісткової, та інших систем, а також здатні компенсувати наслідки гормональних порушень різної етіології, виконувати антиоксидантну та ферментну функції. Естрогенна подібність зумовлює реалізацію таких ендogenous ефектів естрогенів, як запобігання остеопорозу, припинення проявів клімактеричного синдрому за допомогою нормалізації рівнів лютеїнізуючого і тиреотропного гормонів, зниження ризику розвитку серцево-судинних порушень у жінок в постменопаузі [Russo, Corosu, 2003; Romanowicz, 2004]. В дослідженні Kurzer [2002] спростовується думка про можливий негативний вплив фітоестрогенів сої на репродуктивну функцію у чоловіків. Дослідження у чоловіків, які вживали в їжу продукти, що містять сою, в кількості 40-70 мг/добу ізофлавонової сої, виявили дуже незначні ефекти на рівень статевих гормонів в плазмі та якість сперми.

Геністеїн володіє естрогенною та антиоксидантною активністю [Soucy et al., 2006; Rimbach et al., 2003]. Як відомо, хрящова тканина є естроген-позитивною, і містить естрогенові рецептори ER β . Нещодавно проведені дослідження [Hooshmand et al., 2007] показали, що кількість мРНК ER β в хрящі значно збільшується у постменопаузних жінок з остеоартритом. Ці ж автори довели, що селективні модулятори естрогенових рецеп-

торів (EPB), до яких належить геністеїн, суттєво зменшують індукцію експресії ЦОГ-2, викликану ліпополісахаридами, в культурі хондроцитів. При цьому було встановлено, що геністеїн не впливав на катаболізм хрящової тканини, при цьому зменшував продукцію оксиду азоту та ЦОГ-2, та не проявляв суттєвого впливу на експресію ЦОГ-1. Таким чином, геністеїн зменшує прозапальну реакцію, і не спричиняє негативного впливу на цілісність ШКТ та судинний гомеостаз.

Флавоноїди та ізофлавоноїди відіграють провідну роль в профілактиці онкологічних захворювань [Birt et al., 2001]. Було встановлено, що геністеїн є інгібітором тирозинкінази, яка прискорює пухлинний ріст і топоізомерази 1 та 2, що попереджає формування нових капілярів, які необхідні для росту пухлин [Dixon, Ferreira, 2002].

Є відомості про кардіопротективну дію фітоестрогенів. Вони знижують частоту розвитку ІХС у жінок в постменопаузі, оскільки знижують рівень холестерину і покращують ліпідний профіль [Ariyo, Villablanca 2002]. Фітоестрогени регулюють гомеостаз холестерину шляхом підвищення секреції жовчних кислот з калом, порушуючи синтез жовчних кислот і підвищуючи секрецію холестерину в печінці [Duane, 1997]. Інший механізм, через який фітоестрогени мають кардіопротективну дію, включає інгібування процесів коагуляції, інгібування тирозин кінази [Akiyama et al., 1987] та інгібування агрегації тромбоцитів. З даними Squadrito et al., [2003], використання геністеїну, подібно до замісної гормонотерапії, у постменопаузних жінок позитивно відобразилось на ендотеліальній функції: підвищувало вміст нітратів/нітритів в плазмі крові, а також зменшувало рівень вазоконстриктора ендотеліну-1.

Ще один позитивний ефект фітоестрогенів - остеотропний, особливо у постменопаузних жінок, коли знижений вміст естрогенів приводить до остеопорозу, то фітоестрогени можуть бути ефективною альтернативою замісній гормонотерапії естрогенами [Arena et al., 2002; Mei et al., 2001].

Оскільки ЗГТ покращує когнітивні функції і зменшує розвиток деменції у постменопаузних жінок [Duka et al., 2000], фітоестрогени можуть відігравати позитивну роль при лікуванні цих станів. File et al. [2001] оцінили роль фітоестрогенів на процеси пам'яті, уваги і функцій фронтальної кори у здорових добровольців і знайшли покращення когнітивної поведінки.

Застосування препаратів флавоноїдів в медичній практиці. Існує певна кількість лікарських засобів, в основі яких лежать сполуки флавоноїдної та ізофлавоноїдної будови. Серед них слід відзначити кверцетин та його водорозчинна форма - препарат корвітин. Кверцетин, який входить до складу препарату, проявляє властивості модулятора активності різних ферментів, які приймають участь в деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільно радикальні процеси і відповідають за біосинтез в клітинах оксиду азоту, протеїназ, та ін. [Kim et al., 2004]. Інгібу-

ючи дія кверцетину на мембранотропні ферменти, і в першу чергу, на 5-ліпооксигеназу, супроводжується гальмуванням синтезу лейкотриєнів LTC₄ та LTB₄ [Савченкова, 1991; Kim et al., 2004]. Поряд з цим, кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному та реперфузійному ураженні міокарда [Moibenko, 1998]. Він також проявляє антиоксидантні і імуномодельючі властивості, зменшує вироблення супероксид-аніону та інших активних форм кисню, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації [Савченкова, 1991; Zang et al., 2006]. Корвітин здатний гальмувати синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкіну ІЛ-1β та ІЛ-8), сприяє зменшенню об'єму некротизованого міокарда і посилює репаративні процеси [Пархоменко, 2002]. Механізм захисної дії корвітину також пов'язаний з попередженням підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах і активації агрегації поряд із гальмуванням тромбогенезу [Landolfi et al., 1984]. Основними показаннями до застосування кверцетинвмісного препарату корвітину є комплексна терапія при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда, лікування і профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих з облітеруючим атеросклерозом черевної аорти, та периферичних судин [Ватутін та ін., 2005].

Флавоноїди діосмін та гесперидин входять до складу ангіопротектора та венотонізуючого засобу детралекса. На венозному рівні цей препарат зменшує розтягнення вен і венозний застій. На рівні мікроциркуляції - знижує проникність, ламкість капілярів і підвищує їх резистентність. Доведена терапевтична ефективність його при лікуванні функціональної і органічної хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок, а також в проктології для лікування геморою [Roztocil et al., 2003]. В той же час, активність флавоноїдів цього препарату не обмежується тільки впливом на судинний тонус. Так, в роботі Kim et al., [2003] виявлено, що гесперидин володіє гіпохолестеринемічною дією, а в дослідженні Knekt et al. [2002], вживання з їжею гесперидину асоційвалось із вірогідним зменшенням ризику розвитку бронхіальної астми. Виявлено також виразний антигіпертензивний ефект гесперидину та його водорозчинного похідного похідного в дослідках на гіпертензивних щурах [Ohtsuki et al., 2002].

Гесперидин також, згідно даних Chiba et al. [2003], профілакував процеси остеопорозу та виявляв гіполіпемічну дію у оваріектомованих самок щурів.. Основними показаннями до його застосування є терапія симптомів венозно-лімфатичної недостатності, відчуття важкості в ногах, судоми, втомлюваність ніг, трофічні порушення, а також в якості симптоматичного засобу для лікування загострень геморою [Belcaro et al., 2002].

Серед розроблених препаратів із сої, що містять великий комплекс біологічно активних речовин, в тому

числі ізофлавонів, є препарат ЕКСО, технологія виготовлення якого розроблена в Одеському інституті стоматології спільно з НВА "Одеська біотехнологія" під керівництвом члена-кореспондента Української академії аграрних наук, професора А.П.Левицького. Таблетка ЕКСО (600 мг) містить 500 мг субстанції до якої входять 1 мг ізофлавонів (геністеїн, дайдзеїн), а також: білок, цукор, жири, вітаміни, мікроелементи та мікроелементи. До складу препарату ЕКСО входить також ціла низка біологічно активних речовин (вітаміни, пребіотики, інгібітори протеаз), які мають лікувально-профілактичну дію при дисбактеріозі і порушеннях імунної системи [Левицький, 2002]. Фітоестрогенний препарат ЕКСО не є токсичним, не викликає алергічних реакцій і використовується вже різних галузях медицини [Левицький, Макарєнко, 2000; Колотвіна, 2002; Поворознюк, Бондарєнко, 2001].

Показаннями до його застосування є профілактика аденоми та раку передміхурової залози, раку молочної залози, яєчників, матки, при клімаксі, для загоєння виразок і ерозій, при лікуванні карієсу, остеопорозу, переломів, атеросклерозу, а також ішемічної хвороби серця.

Ще однією дуже важливою особливістю ізофлавонів, які входять до складу ЕКСО, є їх остеотропна властивість. Ізофлавони позитивно впливають на структурно-функціональний стан кісткової тканини, в тому числі і у жінок в постменопаузальному періоді (як правило, з гіпоестрогенією), і потенційно можуть знижувати ризик розвитку остеопорозу. Саме ця категорія хворих є основними споживачами НПЗЗ. Остеотропний ефект сої, та зокрема, препарату ЕКСО, обумовлений також особливим амінокислотним складом, що сприяє нирковій реабсорбції кальцію та попереджує його втрати з сечею [Левицький, Макарєнко, 2000]. Неабияке значення має і те, що в сої містяться макро- та мікроелементи, серед яких особливо важливим є наявність кальцію та фосфору в біодоступній формі. Ізофлавони позитивно впливають на структурно-функціональний стан кісткової тканини в жінок у постменопаузальному періоді і потенційно можуть знижувати ризик розвитку остеопорозу [Левицький 2002, Поворознюк, Бондарєнко 2001]. Доза геністеїну, яка справляє виразний остеотропний ефект (0,7 мг/добу), майже на порядок нижче від дози, яка впливає на репродуктивну систему і викликає гіпертрофію матки. Це свідчить про ефективне застосування ізофлавонів сої для боротьби з остеодистрофією та остеопорозом у малих дозах, які не справлятимуть негативного впливу на систему гонад і репродуктивну здатність [Поворознюк, Бондарєнко 2001; Ishimi et al, 2000].

Численні позитивні ефекти біофлавоноїдів на організм зумовлюють широке застосування цих препаратів в різних галузях медицини, в тому числі і при лікуванні захворювань, в основі патогенезу яких лежить розвиток запальної реакції. Водночас, саме такі патологічні стани є основними показаннями до застосування НПЗЗ. Здатність фітоестрогенів проявляти мембранос-

табілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну та імунomodельючу дії, разом з їх позитивним впливом на систему мікроциркуляції, дають змогу очікувати позитивних результатів при комбінованому застосуванні біофлавоноїдів разом із НПЗЗ. В останні роки в літературі з'явилось багато даних про ефективність використання кверцетину для покращення терапевтичної ефективності та зменшення токсичності нестероїдних антифлогістиків [Загородний, 2003; Шеремета, 2008]. Проведені нами дослідження також встановили позитивний вплив ізофлавоноїдів, зокрема, ЕКСО, та його головного діючого компонента геністеїну, на величину протизапальної, анальгезуючої, імунomodельючої та інших базових терапевтичних ефектів НПЗЗ. Результати дослідження показали, що попереднє введення ЕКСО інтактним тваринам та щурів з ад'ювантним артритом посилювало і подовжувало протизапальний та знеболюючий ефекти диклофенаку натрію як у самок, так і у самців щурів. Дещо більша дія була виявлена у корвітину, а у детралексу цей ефект був найменшим [Волощук, 2010].

Використання флавоноїдів та ізофлавоноїдів не лише моделювало фармакологічний ефект НПЗЗ, але й суттєво зменшувало їх пошкоджуючу дію на шлунок та нирки - основні органи-мішені небажаних ефектів препаратів цієї групи. Про це свідчить зниження ступеня ульцерогенності диклофенаку, німесулідів та целекоксибу у самок і самок щурів при попередньому введенні ЕКСО, корвітину та детралексу. Найбільший ступінь протективної дії виявився у ЕКСО [Волощук, 2010б]. Нами також було встановлено здатність флавоноїдів та ізофлавоноїдів попереджувати нефротоксичну дію НПЗЗ. На тлі введення "ЕКСО", диклофенак викликав менш виразне порушення фільтраційної функції нирок та пошкодження каналцевого апарату, порівняно з тваринами, яким вводили лише НПЗЗ. Корвітин дещо поступався "ЕКСО" за нефропротективною активністю. Найменш виразну захисну дію було зареєстровано у детралексу. Всі три препарати біофлавоноїдів виявляли здатність запобігати порушенню метаболічних процесів в нирках під впливом диклофенаку. Отже, результати наших досліджень показали, що за здатністю захищати СОШ і нирки тварин від небажаних ефектів НПЗЗ досліджувані нами біофлавоноїди можна розташувати наступним чином: "ЕКСО" > Корвітин > Детралекс.

Ізофлавоноїд геністеїн, який є головною складовою ЕКСО також потенціював H₂S-індуковану вазодилатацію судин нирок і кишечника у щурів [Волощук, 2010а]. Такий вплив геністеїну можна зв'язати з наявністю у нього антиоксидантної та помірної естрогенної активності [Soucy et al., 2006]. Зокрема, естрогенна активність цього ізофлавоноїду може справляти стимулюючий вплив на продукцію оксиду азоту та супречений з ним синтез гідроген сульфідів, оскільки NO є знаним індуктором експресії цистатіонін-гама-ліази. Врахування характеру впливу цього ізофлавоноїду на продукцію досліджуваних вазодилаторів за умов введення дикло-

фенаку дає підставу розглядати геністеїн та геністеїн-вмісні препарати як потенційні протектори судинних ускладнень, індукованих НПЗЗ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявність у флавоноїдів та ізофлавоноїдів власної протизапальної активності зумовлена дією на різні патогенетичні ланки запальних процесів, серед яких важливе місце займають вплив на медіатори запален-

ня, антиоксидантна дія, а також регуляторний вплив на вазоактивні молекули, наприклад, простагландини, нітроген монооксид, гідроген сульфід та ін.

Посилення терапевтичної ефективності і зменшення проявів небажаних ефектів інших препаратів з протизапальними властивостями, зокрема, нестероїдних протизапальних препаратів на тлі застосування біофлавоноїдів, вказує на перспективність застосування цих сполук для оптимізації фармакотерапії запальних захворювань різного ґенезу.

Список літератури

- Биологические свойства изофлавонов / А.П.Левицкий, О.А.Макаренко, В.В.Богатов [и др.] //Растительные адаптогены: сб. науч. трудов Одесского отделения УБО. - Одесса: "Астропринт", 2000. - С. 9-15.
- Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике /А.Пархоменко, О.Иркин, С.Кожухов [и др.] //Ліки України. - 2002. - №7-8. - С. 274-277.
- Волощук Н.І. Гендерні відмінності в утворенні гідроген сульфиду та реалізації його вазорелаксуючого ефекту за умов введення диклофенаку натрію та геністеїну у щурів /Н.І.Волощук // Журнал Академії медичних наук України. - 2010. - Т.16, №1. - С. 138-148.
- Волощук Н.І. Оцінка впливу препарату ЕКСО на терапевтичну активність та гастротоксичність нестероїдних протизапальних засобів у самок та самок щурів / Н. І. Волощук // Biomedical and biosocial anthropology. - 2010. - №14. - С. 83-87.
- Волощук Н.І. Порівняльна оцінка нефротоксичної дії диклофенаку натрію, німесулідів та целекоксибу у самок та самок щурів та нефропротективна дія препаратів флавоноїдів та ізофлавоноїдів /Н.І.Волощук //Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2008. - №5-6. - С. 68-74.
- Загородний М.І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію /М.І.Загородний //Лікарська справа. - 2003. - №1-2. - С. 96-99.
- Колотвіна Л.І. Комплексна терапія артеріальної гіпертензії у жінок із клімактеричним синдромом /Л.І.Колотвіна //Ліки України. - 2002. - №4. - С. 5-7.
- Левицкий А.П. Фитоэстрогены (биохимия, фармакология, применение в медицине) / Левицкий А.П., Макаренко О.А., Сукманский О.И. - Одесса: Морьяк, 2002. - 95 с.
- Поворознюк В.В. Изофлавоноиды в профилактике и лечении климактерических расстройств в пери- и постменопаузальном периоде /В.В.Поворознюк, Е.В.Бондаренко //Пробл. старения и долголетия. - 2001. - Т.10, №1. - С. 96-108.
- Савченкова Л.В. Кверцетин: фармакология и фармакотерапия //Л.В.Савченкова //Фармакол. и токсикол. - 1991. - Вып. 26. - С. 73-79.
- Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання /М.Т.Ватутін, Т.С.Гончаренко, О.В.Склянина [та ін.] //Ліки. - 2005. - №3-4. - С. 19-26.
- Шеремета Л.М. Противиразкова активність ліпосомальних засобів /Л.М.Шеремета //Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008. - Т.12 (2). - С. 308-311.
- A flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta /S.Benito, D.Lopez, M. P.Saiz [et al.] //Br. J. Pharmacol. - 2002. - Vol.135. - P. 910-916.
- A natural alternative to menopausal hormone replacement therapy. Phytoestrogens / S.Arena, C.Rappa, E.Del Frate [et al.] //Minerva Ginecol. - 2002. - Vol.54. - P. 53-57.
- A specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinase /T.Akiyama, J. Ishida, S.Nakagawa [et al.] //J. Biol. Chem. - 1987. - Vol.262. - P. 5592-5595.
- Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms. Critical Review /H.P.Kim, H.S.Kun, W.C.Hyeun [et al.] //Journal of Pharmacological Sciences. - 2004. - Vol.96. - P. 229-245.
- Antioxidant and free radical scavenging activity of isoflavone metabolites / G.Rimbach, S.De Pascual-Teresa, B.A.Ewins [et al.] //Xenobiotica. - 2003. - Vol.33, № 9. - P.913-925.
- Ariyo A.A. Estrogens and lipids. Can HRT designer estrogens, and phytoestrogens reduce cardiovascular risk markers after menopause? /A.A.Ariyo, A.C.Villablanca //Postgrad. Med. - 2002. - Vol.111, №1. - P.23-30.
- Birt D.F. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids /D.F.Birt, S.Hendrich, W.Wang //Pharmacology & Therapeutics. - 2001. - Vol.90. - P. 157-177.
- Chiesi M. Inhibition of constitutive endothelial NO synthase activity by tannin and quercetin /M.Chiesi, R.Schwaller //Biochem Pharmacol. - 1995. - Vol.49. - P.495-501.
- Citrus Flavonoid Hesperidin Suppresses Infection-Induced Endotoxin Shock in Mice /K.Kawaguchi, S.Kikuchi, R.Hasunuma //Biol. Pharm. Bull. - 2004. - Vol.27. - №5. - P. 679-683.
- Cornwell T. Dietary phytoestrogens and health /T.Cornwell, W.Cohick, I.Raskin //Phytochemistry. - 2004. - Vol.65. - №8. - P. 995-1016.
- Dietary flavonoids and flavonoid-rich foods are not associated with risk of type 2 diabetes in postmenopausal women / J.A.Nettleton, L.J.Harnack, C.G.Scafford //J. Nutr. - 2006. - Vol.136, №12. - P. 3039-3045.
- Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice /Y.Ishimi, N.Arai, X.Wang [et al.] //Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2000. - Vol.274, №3. - P. 697-701.
- Dixon R.A. Genistein /R.A.Dixon, D.Ferreira //Phytochemistry. - 2002. - Vol.60(3). - P. 205-11.
- Duane W. Effects of legume consumption on serum cholesterol, biliary lipids and sterol metabolism in humans /W.Duane //J. Lipid Res. - 1997. - Vol.38. - P. 1120-1128.
- Duka T. The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females /T.Duka, R.Tasker, J.F.McGowan //Psychopharmacology - 2000. - Vol.149. - P. 129-139.
- Eating soya improves human memory / S.E.File, N.Jarrett, E.Fluck [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). - 2001. - Vol.157. - P. 430-436.
- Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study /F.Squadrito, D.Altavilla, A.Crisafulli //Am. J. Med. - 2003. - Vol.15. - №114(6). - P. 470-476.
- Effects of flavonoids and antioxidants on 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate induced epidermal ornithine decarboxylase induction and tumor promotion in relation to lipoxygenase

- inhibition by these compounds / T.Nakadate, S.Yamamoto, E.Aizu [et al.] //Gann. - 1984. - Vol.75. - P. 214-222.
- Effects of flavonoids and related compounds from mulberry tree on arachidonate metabolism in rat platelet homogenates /Y.Kimura, H.Okuda, T.Nomura [et al.] //Chem. Pharm. Bull. - 1986. - Vol.34. - P. 1223-1227.
- Effects of long-term administration of hesperidin and glucosyl hesperidin to spontaneously hypertensive rats / K.Ohtsuki, A.Abe, H.Mitsuzuwu [et al.] //J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). - 2002. - Vol.48. - №5. - P. 420-422.
- Effects of naturally occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs /H.P.Kim, M.Indu, L.Iversen [et al.] //Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. - 1998. - Vol.58. - P. 17-24.
- Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on arachidonic acid metabolizing enzymes: cyclooxygenases and lipoxygenases /Y.S.Chi, H.Jong, K.Y.Son //Biochem Pharmacol. - 2001. - Vol.62. - P.1185-1191.
- Effects of prenylated flavonoids and biflavonoids on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production from the mouse macrophage cell line, RAW 264.7 /B.S.Cheon, Y.H.Ki, K.H.Son [et al.] //Planta Med. - 2000. - Vol.66. - P. 596-600.
- Fisetin, a flavonol, inhibits TH2-type cytokine production by activated human basophils /S.Higa, T.Hirano, M.Kotani [et al.] //J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - Vol.111. - P. 1299-1306.
- Flavonoid intake and risk of chronic diseases /P.Knekt, J.Kumpulainen, R.Jarvinen [et al.] //Am. J. Clin. Nutr. - 2002. - Vol.76, №3. - P. 560-568.
- Flavonoids protect mice from two types of lethal shock induced by endotoxin / K.Takahashi, A.Morikawa, Y.Kato [et al.] //FEMS Immunol. Med. Microbiol. - 2001. - Vol.31. - P. 29-33.
- Fox J.E. Chemical Communication Threatened by Endocrine-Disrupting Chemicals /J.E.Fox //Environmental Health Perspectives. - 2004. - Vol.112, №6. - P. 648-653.
- Free radical scavenging and cytoprotective activities of phenolic antioxidants / J.Zang, R.A.Stanley, A.Adaim [et al.] //Mol. Nutr. Food Res. - 2006. - Vol.50 (11). - P. 996-1005.
- Genistein and gut inflammation: Role of nitric oxide /H.Sadowska-Krowicka, E.F.Mannick, P.D.Oliver [et al.] //Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1998. - Vol.217. - P. 351-357.
- Genistein reduces the production of proinflammatory molecules in human chondrocytes /S.Hooshmand, Y.Soung, E.A.Lucas [et al.] //J. Nutr. Biochem. - 2007. - Vol.18, №9. - P. 609-614.
- Guo Q. Nitric oxide formation in macrophages detected by spin trapping with iron-dithiocarbamate complex: effect of purified flavonoids and plant extracts /Q.Guo, G.Rimbach, L.Packer //Methods in Enzymology. - 2001. - Vol.335. - P. 273-282.
- Hesperidin, a citrus flavonoid, inhibits bone loss and decreases serum and hepatic lipids in ovariectomized mice /H.Chiba, M.Uehara, J.Wu [et al.] //J. Nutr. - 2003. - Vol.133. - №6. - P. 1892-1897.
- Inhibition of nitric oxide (NO) production in murine macrophages by flavones / W.Krol, Z.P.Czuba, M.D.Threadgill [et al.] //Biochem. Pharmacol. - 1995. - Vol.50. - P. 1031-1035.
- Inhibition of the proteasome activity, a novel mechanism associated with the tumor cell apoptosis-inducing ability of genistein /A.Kazi, K.G.Daniel, D.M.Smith [et al.] //Biochem. Pharmacol. - 2003. - Vol.66. - P. 956-976.
- Inhibitor of tumor necrosis factor- α production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells from *Amorpha fruticosa* / J.Y.Cho, P.S.Kim, J.Park [et al.] //J. Ethnopharmacol. - 2000. - Vol.70. - P. 127-133.
- Inhibitory effect of baicalein, a flavonoid in *Scutellaria root*, on eotaxin production by human dermal fibroblasts / T.Nakajima, M.Imanishi, K.Yamamoto [et al.] //Planta Med. - 2001. - Vol.67. - P. 132-135.
- Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats / K.Morikawa, M.Nonaka, M.Narahara [et al.] //Life Sci. - 2003. - P. 74. - P. 709-721.
- Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II) /K.Morito, T.Aomori, T.Hirose [et al.] //Biol. Pharm. Bull. - 2002. - Vol.25. - P. 48-52.
- Kim H.P. Effects of naturally occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea pigs /H.P. Kim, I.Mani, L.Iversen [et al.] //Prostaglandins Leukotrienes Essen. Fatty Acids. - 1998. - Vol.58, №1. - P. 17-24.
- Kinetics of genistein and its conjugated metabolites in pregnant Sprague-Dawley rats following single and repeated genistein administration / N.V.Soucy, H.D.Parkinson, M.A. Sochaski [et al.] //Toxicological Sciences. - 2006. - Vol.90, №1. - P. 230-240.
- Kurzer M.S. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men / M.S.Kurzer //J. Nutr. - 2002. - Vol.132. - №3. - P. 570S-573S.
- Landolfi R. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. Structure-activity relations /R.Landolfi, R.L.Mower, M.Steiner //Biochem. Pharmacol. - 1984. - Vol.33, №9. - P. 1525-1530.
- Lanni C. Inhibition of neutrophil phospholipase A2 by p-bromophenylacetyl bromide, nordihydroguaiaretic acid, 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid and quercetin /C.Lanni, E.L.Becker //Int. Archs. Allergy Appl. Immun. - 1985. - Vol.76. - P. 214-217.
- Lee T-P. Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholipid metabolism /T-P.Lee, M.L.Matteliano, E.Middleton //Life Sci. - 1982. - Vol.31. - P. 2765-2774.
- Lindahl M. Selective inhibition of group II phospholipase A2 by quercetin / M.Lindahl, C.Tagesson //Inflammation. - 1993. - Vol.17. - P. 573-582.
- Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats /H.K.Kim, T.S.Jeong, M.K.Lee [et al.] //Clin. Chim. Acta. - 2003. - Vol.327, №1-2. - P. 129-137.
- Mei J. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women /J.Meij, S.S.Yeung, A.W.Kung //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol.86. - P. 5217-5221.
- Moibenko A.A. Lipoxigenase and NO-sintase activities following acute myocardial infarction, new aspects of treatment / A.A.Moibenko, N.P.Maxyutina, A.N.Parchomenko //III international Congress of pathophysiology. - Lahni. - Finland, 1998. - P. 9-10.
- Nandur R. Cardiovascular actions of selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens /R.Nandur, K.Kumar, A.C.Villablanca //Prev. Cardiol. - 2004. - Vol.7. - №2. - P. 73-79.
- Phytoestrogens: potential endocrine disruptors in males /R.Santti, S.Makela, L.Strauss [et al.] //Toxicol. Ind. Health. - 1998. - Vol.14. - P. 223-237.
- Polyphenols, intracellular signaling and inflammation /C.Santangelo, R.Vari, B.Scazzocchio [et al.] //Ann. Ist. Super. Sanita. - 2007. - Vol.43, №4. - P. 394-405.
- Possible link between NO concentrations and COX-2 expression in systems treated with soy-isoflavones /J.I.Shin, Y.K.Lee, Y.K.Kim [et al.] //Ann. NY. Acad. Sci. - 2007. - Vol.1095. - P. 564-573.
- Protective role of genistein in acute liver damage induced by carbon tetrachloride /N.Kuzu, K.Metin, A.F.Dagli [et al.] // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume

- 2007, Режим доступу до журн. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892644/pdf/ML2007-36381.pdf>
- Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage /S.Y.Cho, S.J.Park [et al.] //Mol. Cell. Biochem. - 2003. - Vol.243. - P. 153-160.
- Romanowicz K. Genistein, a phytoestrogen, effectively modulates luteinizing hormone and prolactin secretion in ovariectomized ewes during seasonal anestrus /K.Romanowicz, T.Misztal, B.Barcikowski //Neuroendocrinology. - 2004. - Vol.79, №2. - P. 73-81.
- Roztocil K. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency /K.Roztocil, V.Stvrtinova, J.Strejcek //Int. Angiol. - 2003. -Vol.22, №1. - P. 24-31.
- Russo R. The clinical use of a preparation based on phyto-oestrogens in the treatment of menopausal disorders / R.Russo, R.Corusu //Acta Biomed. Ateneo Parmense. - 2003. - Vol.74, №3. - P. 137-143.
- Setchell K.D. R. Soy isoflavones-benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs) / K.D.R.Setchell //J. Am. Coll. Nutr. - 2001. - Vol.20. - P. 354S-362S.
- Srilatha B. Oestrogen-androgen crosstalk in the pathophysiology of erectile dysfunction /B.Srilatha, P.G.Adaikan /Asian J. Androl. - 2003. - Vol.5. - P. 307-313.
- Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by flavonoids in mouse macrophages /Y.C.Liang, S.H.Tsai, D.C.Tsai [et al.] //FEBS Lett. - 2001. - Vol.496. - P. 12-18.
- Venoruton 1000, Paroven, O-[beta-hydroxyethyl]-rutosides vs. Daflon 500 in chronic venous disease and microangiopathy: an independent prospective, controlled, randomized trial /G.Belcaro, M.R.Cesarone, P.Bavera [et al.] //J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol.7, №3. - P. 139-145.
- Wadsworth T.L. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) and quercetin on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide /T.L.Wadsworth, D.R.Koop //Chem. Biol. Interact. - 2001. - Vol.137. - P. 43-58.
- Yoon J-H., Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti-inflammatory Properties /J-H Yoon, S.J.Baek //Yonsei Med. J. - 2005. - Vol.46, №5. - P. 585-596.

Волощук Н.И.

ФЛАВОНОИДЫ И ИЗОФЛАВОНОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме. В работе описаны основные механизмы противовоспалительной активности биологически активных соединений флавоноидной и изофлавоноидной структуры. Они включают ингибирование активности ферментов, синтезирующих эйкозаноиды, в т.ч. фосфолипазу A2, циклооксигеназу, липоксигеназу, что сопровождается снижением концентрации простаноидов и лейкотриенов, а также модуляцию экспрессии провоспалительных генов, и некоторых цитокинов. Учитывая эти механизмы действия и существенную активность *in vivo*, флавоноиды могут рассматриваться как кандидаты на роль новых противовоспалительных средств. Вместе с известными препаратами - корвитином и детралексом, описан препарат соевых изофлавонов - ЭКСО с фитоэстрогенным, противовоспалительным, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидантным, остеотропным и иммуномоделирующим эффектами, а также способностью предупреждать гастро- и нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: флавоноиды, изофлавоноиды, противовоспалительное действие, ЭКСО, корвитин, детралекс.

Voloshchuk N.I.

FLAVONOIDS AND ISOFLAVONOIDS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

Summary. In the review the main mechanisms of anti-inflammatory activity of biological active compounds of flavonoid and isoflavonoid structure were described. They include inhibition of the activity of eicosanoids-produce enzymes such as phospholipase A2, cyclooxygenase, lipoxigenase, that lead to decrease of concentration of prostanoids and leukotriens, and modulation of pro-inflammatory genes and some cytokines expression. In consideration of this mechanisms of action and significant *in vivo* activity bioflavonoids considered to be candidates to new anti-inflammatory agents. Together with well known drugs corvitine and detralex it was described the new compounds from soya isoflavones - EKSO. It possess phytoestrogenic, anti-inflammatory, membrane stabilizing, cytoprotective, antioxidant, osteotropic and immunomodulating activity as well as preventing of gastro- and nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: flavonoids, isoflavonoids, anti-inflammatory action, EKSO, corvitin, detralex.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2012 р.

© Гичка С.Г., Каблукова О.К., Пентюк Н.О.

УДК: 616.36-002:572.7

Гичка С.Г., Каблукова О.К., Пентюк Н.О.

Київський медичний інститут Української Асоціації Народної Медицини (вул. Толстого, 9, м. Київ, Україна, 01004), Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

МОРФОЛОГІЧНІ І КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

Резюме. На сучасному етапі вивчення механізмів прогресування фіброзу і розвитку цирозу печінки, та медіатори що їх опосередковують може стати основою для патогенетичної терапії даної патології. Швидкість прогресування еротичних змін в печінці стимулює до пошуку факторів, які здатні впливати на печінковий фіброгенез, але досі відсутні чіткі критерії акселерації і інгібування печінкового фіброгенезу, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: цироз печінки, хронічний вірусний гепатит, стеатоз печінки, зірчасті клітини печінки, фактори печінкового фіброгенезу.