

ЕСТРОГЕННА АКТИВНІСТЬ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК СУПЛІДЬ ХМЕЛЮ ТА ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЇХ ОСНОВІ (Огляд літератури)

- О. О. Добровольний, к. фарм. н., зав. фітохім. лаб.
А. С. Шаламай, к. хім. н., заст. генер. дир. з науки
- ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», м. Київ

Жіночі квітки (шишки) хмелю (*Humulus lupulus* L.) впродовж багатьох століть використовуються як консерванти та ароматизатори пива. Проте, дане використання хмелю є не єдиним. З часом виявилось, що супліддя хмелю та продукти на його основі проявляють потужну естрогенну активність. Так, хмелюві ванни традиційно застосовують при лікуванні гінекологічних розладів, а екстракти хмелю здатні ефективно зменшувати приливи у менопаузальних жінок.

Зазвичай, естрогенну активність хмелю пов'язували із пренілованим халконом ксантохумолом, хоча експериментального підтвердження даної дії до сьогодні немає. Початкові наукові дослідження естрогенної активності (ЕА) хмелю призвели до суперечливих висновків, так деякі ранні дослідження звітували про досить високу його активність, а інші взагалі не фіксували естрогеноподібної дії. Ймовірно, дані розбіжності щодо потенційної ЕА хмелю були пов'язані із

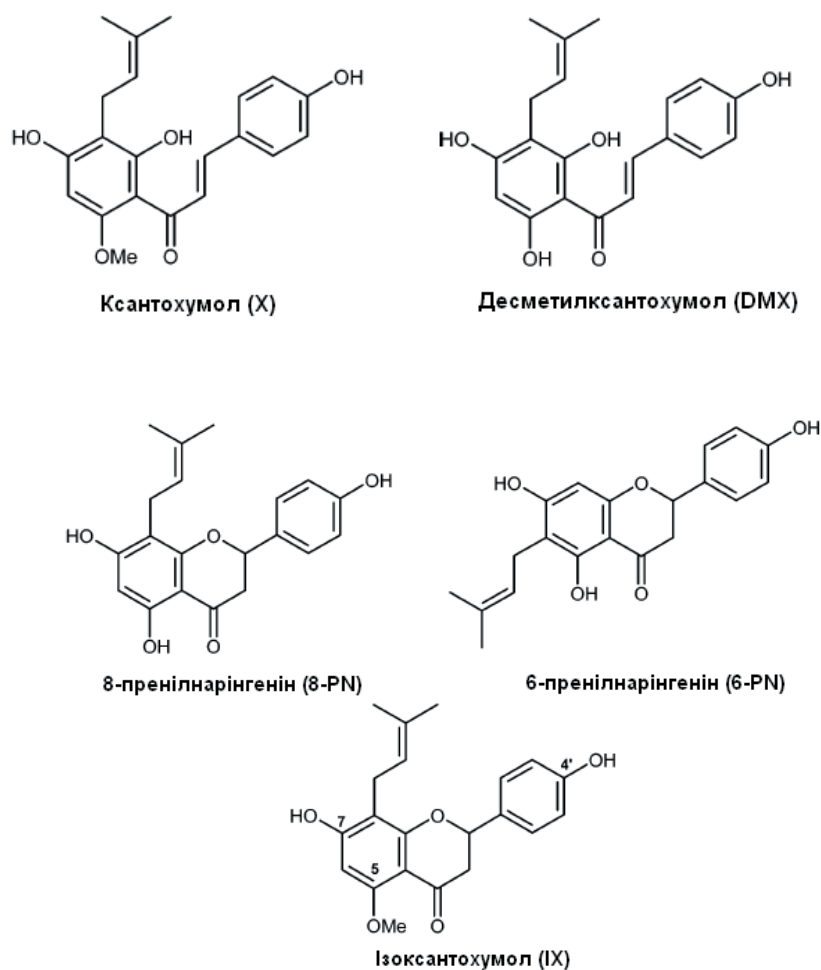


Рис. 1. Структура основних пренілованих поліфенолів хмелю

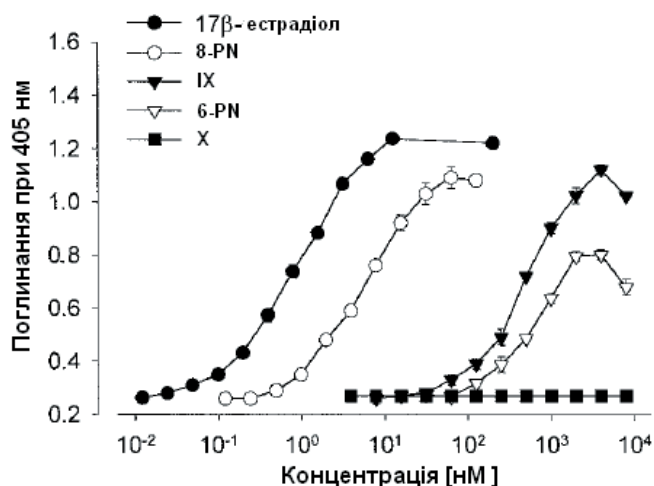


Рис. 2. ЕА 17β -естрадіолу та пренілованих поліфенолів хмелю, оцінена за стимулюванням активності лужної фосфатази в клітинах *Ishikawa Var-I*. (всі точки є середніми ($\pm$ sem) щонайменше для 4 визначень)

варіабельністю складу екстрактів та з неоднозначністю кількісних методів аналізу [16, 35, 36].

Дослідженнями ЕА екстрактів хмелю *in vitro* з використанням клітинної лінії ендометрію людини *Ishikawa Var-I* та естроген-індукованих дріжджових клітин (*Saccharomyces cerevisiae*) встановлено, що дана активність обумовлена саме полярною поліфенольною фракцією. Методом ВЕРХ фракціонування зазначених полярних екстрактів хмелю показано, що виражена ЕА (>95%) пов'язана з відносно неполярною поліфенольною фракцією, складовими якої є два пренілованих халкона: десметилксантохумол (DMX) і ксантохумол (X) та три пренілованих флаванони: ізоксантохумол (IX), 6-пренілнarinгенін (6-PN) та 8-пренілнarinгенін (8-PN) (рис. 1).

Після виділення індивідуальних компонентів цієї фракції встановлено, що основний прояв ЕА належить

8-PN (рис. 2), який повністю блокував дію анти-естрогену ICI 182,780 в клітинах *Ishikawa*. Щодо інших компонентів у тому ж тесті, то 6-PN проявляв дуже слабку естрогенну активність (<1/100 до 8-PN), IX був слабо активним ($\approx$ 1/100 до 8-PN) та неактивним у дріжджових клітинах. Ксантохумол (X), який до цього вважався «класичним естрогеном хмелю», взагалі був неактивний в обох визначеннях [21].

Для фітоестрогенів (ФЕ) важливими є дослідження оцінки співвідношення «користь-ризик». Враховуючи потенційний вплив 8-PN на організм людини та його високу ЕА, необхідними стали дослідження природи активності даної сполуки в комбінації *in vivo* та *in vitro* та здатності зв'язування 8-PN з обома ізоформами ЕР α та ЕР β . 8-PN містить R(-) та S(+) енантіомерні форми, тому їх ЕА потім була вивчена [12, 23].

Дослідження порівняльної ЕА природного та напівсинтетичного 8-PN в клітинах *Ishikawa Var-I* та дріжджовому тесті показали еквівалентну активність обох речовин (рис. 3). Величина EC₅₀ для естрадіолу, обох зразків 8-PN становила відповідно $0,82 \pm 0,01$, $4,42 \pm 0,01$, $4,41 \pm 0,02$ нмоль/л у клітинах *Ishikawa* та $0,33 \pm 0,01$, $43,7 \pm 1,4$, $40,0 \pm 1,3$ нмоль/л у дріжджовому тесті. Відповідь у тесті *Ishikawa Var-I* була повністю заблокована 10 мкмоль ICI 182,780 л⁻¹. Також, 8-PN *in vitro* виявив потужнішу ЕА в порівнянні з іншими відомими ФЕ. Величина EC₅₀ для естрадіолу, 8-PN, 6-PN, куместролу, геністеїну та даїдзетіну становила відповідно 0,8, 4, 500, 30, 200, 1500 нмоль/л у тесті з *Ishikawa* та 0,3, 40, >4000, 70, 1200, 2200 нмоль/л у дріжджовому тесті [21, 25].

Розділення 8-PN хіральною ВЕРХ показало приблизно однакові кількості енантіомерів як у природній, так і в напівсинтетичній сполуці (рис. 4). Спектр кругового дихроїзму піку «А» був майже ідентичним, що і для (S)-нarinгеніну, у той час, коли спектр «В» був дзеркальним відображенням «А». Обидва енантіомера продемонстрували схожу естрогенну активність як у біотестах з рекомбінантними клітинами дріжджів, так і з клітинами

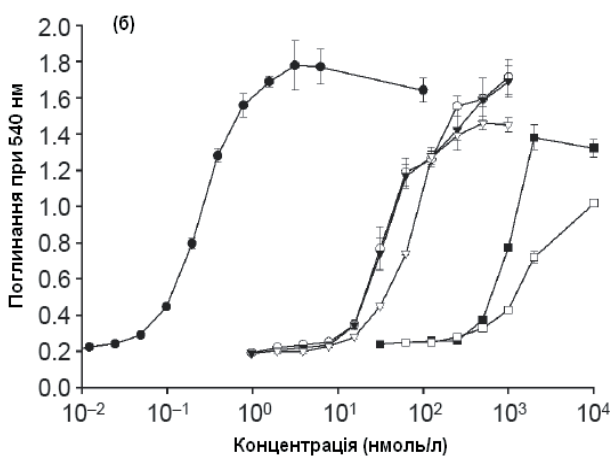
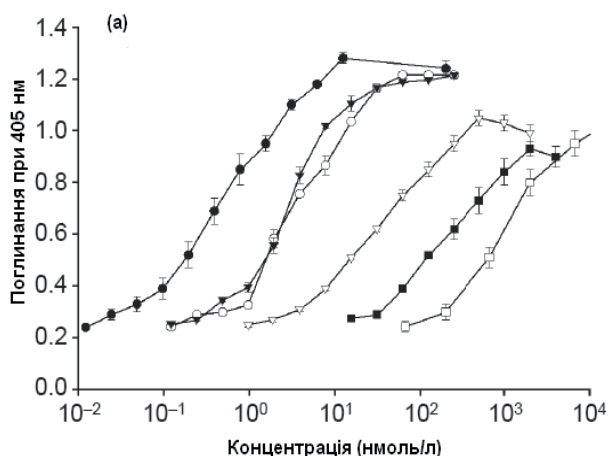


Рис. 3. Відносна ЕА естрадіолу (●), 8-PN (напівсинтетичного ○), 8-PN (природного ▼), куместролу (▽), геністеїну (■), даїдзетіну (□) у клітинах *Ishikawa Var-I* (а) та дріжджовому тесті орієнтовно ЕР людини.

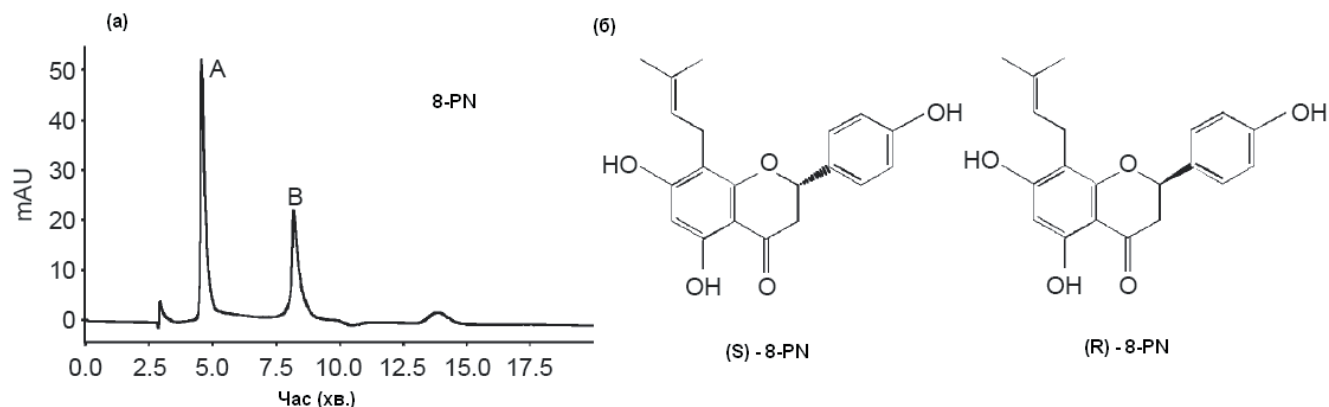


Рис. 4. (а) Структура енантіомерів та їх розділення на (S)-8-PN (пик А) та (R)-8-PN (пик В). (б)

Ishikawa Var-I (рис. 5, в). Енантіомери 8-PN конкурували з естрадіолом за зв'язування з ЕРа та ЕРβ, встановивши відносну здатність до зв'язування приблизно 0,01 (естрадіол = 1) (рис. 5, а, б) [18, 25].

Дослідженнями зв'язування з рецепторами *in vitro* з використанням людських рекомбінантних ЕРа та ЕРβ, одержаних з цитозольного екстракту SF9-клітини показано, що 8-PN проявляє в 2 рази більшу зв'язувальну здатність з ЕРа, ніж з ЕРβ. Використовуючи досліджен-

ня трансактивації клітин ссавців, що складались з клітин U₂-остеокарценоми тимчасово трансфекційованих ЕРа або ЕРβ та ген-репортера люцифрази, було показано, що 8-PN є найсильнішим агоністом ЕРа рослинного походження з відомих до сьогодні. Його агонізм до ЕРа є в 10 разів більшим ніж у куместрола, в 100 разів більшим ніж у геністеїну та лише в 70 разів слабший ніж у 17β-естрадіолу. Трансактиваційний аналіз також продемонстрував у 3,6 разів більшу ЕА 8-PN по відно-

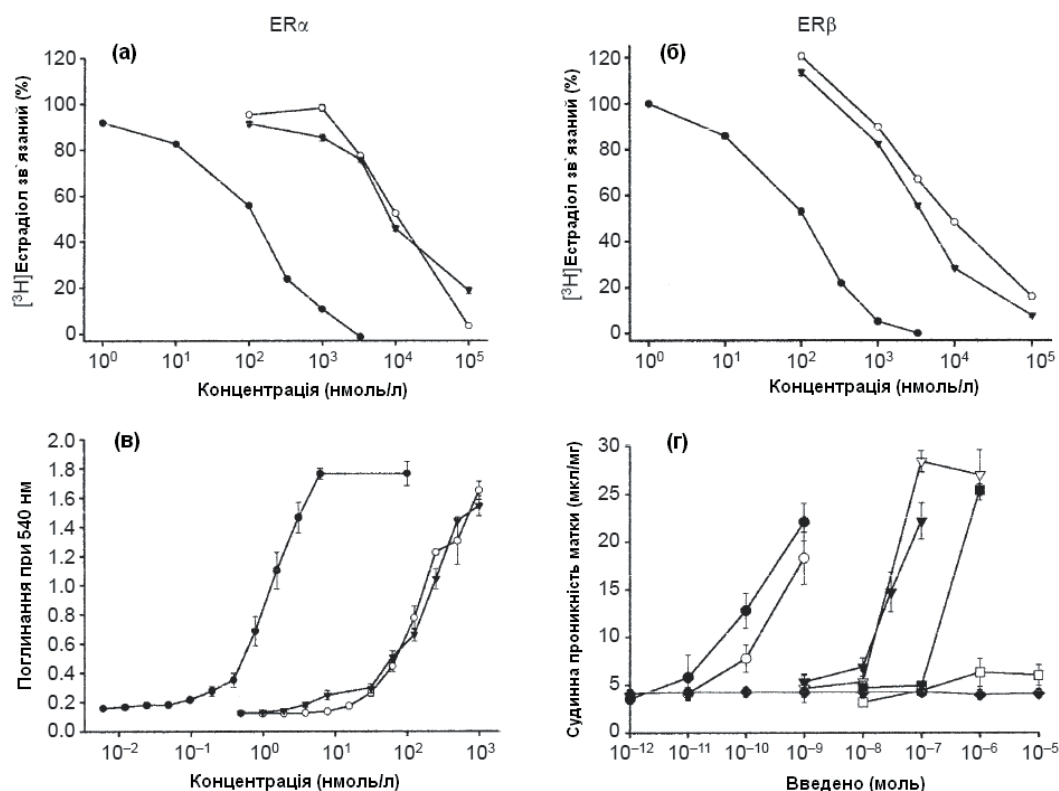


Рис. 5. Конкурентне заміщення [2,4,6,7-³H] естрадіолу з ізолюваним (а) ЕРа та (б) ЕРβ естрадіолом (●), (R)-8-PN (○), (S)-8-PN (▼). (в) Відносна естрогенна активність естрадіолу, (R)-8-PN та (S)-8-PN у дріжджовому тесті орієнтовно трансфікованого ЕР людини (n=4; середнє±сет). (г) Естрогенна активність естрадіолу (●), естріолу (○), 8-PN (▼), куместролу (▽), геністеїну (■), даїдзєїну (□) та контролю (◆) на судинну проникність матки у оваріоектомізованих мишей за 4 год. після підшкірного введення (n= 6-10 на прийом).

шенню до ЕР α ніж до ЕР β , що значно переважає активністю ЕР β куместролом та геністеїном. Таким чином, імітуючи ефекти ендогенних гормонів, 8-PN може бути природним селективним модулятором ЕР з багатообіцяючим потенціалом у лікуванні різних естроген-дефіцитних станів [1].

Дослідження *in vivo* відносно ЕА поліфенолів, що базувались на швидкій реакції відповіді судинної системи матки на естрогенну стимуляцію, свідчать, що 8-PN та куместрол значною мірою були менш активними за естрадіол (<1 %) у стимулюванні швидкого підвищення проникності судин (рис. 5, г). Залежність «доза-відповідь» для 8-PN була схожа із куместролом, та значний стимулюючий ефект було досягнуто 100 нмолями 8-PN. Аналогічний ефект з геністеїном спостерігався з 10 разів більшою дозою, а даїдзейн у застосованих дозах взагалі не викликав очікуваного ефекту [25].

У дослідженні *in vivo* з визначення впливу 8-PN на вагінальний та матковий мітоз і утеротрофічну реакцію при введенні 8-PN або естрадіолу в питну воду мишей призвело до значного підвищення вагінального мітозу після 72 годин порівняно із негативним контролем ($P < 0.05$, $P < 0.005$), у концентраціях зазначених компонентів 100 мкг/мл 8-PN та 100 нг/мл відповідно [25].

Таким чином отримані експериментальні дані підтверджують найбільш потужну ФЕ 8-PN порівняно з активністю відомих ФЕ, яка проявляється через рецептор-опосередкований механізм. На відміну від інших відомих ФЕ, 8-PN є більш селективним по відношенню до ЕР α . Маючи схожі профілі зв'язування з ендогенним естрадіолом, 8-PN може повторювати його ефекти, хоча в залежності від систем дослідження та реакційних умов, його активність залишається слабшою в 5-100 разів за 17 β -естрадіол. Крім того, ряд досліджень *in vitro* та *in vivo* демонстрували, поряд із потужною ЕА, здатність 8-PN до антиандрогенної активності, інгібування ангиогенезу та метастазів, запобігання руйнування кісткової тканини. Зазначені властивості ФЕ хмелю характеризують його як потенційну речовину для «рос-

линної» альтернативи гормонозамінної терапії (ГЗТ). Відповідно, виникає потреба в дослідженнях, спрямованих на оцінку співвідношення «користь-ризик» відносно впливу активних речовин хмелю на організм людини [2, 3, 7, 25, 28, 30].

Виходячи із обґрунтованої практичної зацікавленості у пренілованих флавоноїдах хмелю, зокрема у 8-PN, дослідниками було звернуто увагу на головне харчове джерело даних компонентів – пиво. В залежності від технологічного процесу пивоваріння та сорту хмелю концентрація даних сполук у продукті може досягати 4 мг/л. Відомо, що домінуючим пренілованим флавоноїдом у сировині є халкон X (до 1 % мас/мас), проте у процесі варіння суслу відбувається термічна ізомеризація, внаслідок якої більша частина X трансформується в IX (рис. 6). Як результат, основним пренілфлавоноїдом пива є IX, концентрації якого коливаються від 500 мкг/л (лагер/пілснер) до 4 мг/л (міцний ель). Щодо іншого халкону DMX, то внаслідок термічної ізомеризації він трансформується до 8-PN та 6-PN (рис. 6) у варіабельних співвідношеннях між собою. Хоча максимальна концентрація 8-PN у пиві може досягати 100 мкг/л, загальна естрогенна активність напою є в 500-1000 разів нижча у порівнянні з небезпечною концентрацією, визначеною на щурах *in vivo* (≈ 100 мг/л). Крім того, сучасне масове виробництво пива застосовує екстракти хмелю, а не цільну його сировину, що істотно знижує або виключає вміст 8-PN в кінцевому продукті [14, 17, 21, 25, 29, 31, 32].

Здатність пренілфлавоноїдів хмелю до термічної ізомеризації (циклізації) є, безперечно, важливим фактором у процесі розробки технології одержання фармакологічно-активної субстанції. Проте, не менш важливою є необхідність вивчення їх можливої біотрансформації в організмі.

Важливим фактором, що впливає на біодоступність та активність ФЕ, є їх метаболічний шлях після прийому всередину. В основному, після досягнення товстої кишки, флавоноїди в залежності від їх структури частково дегра-

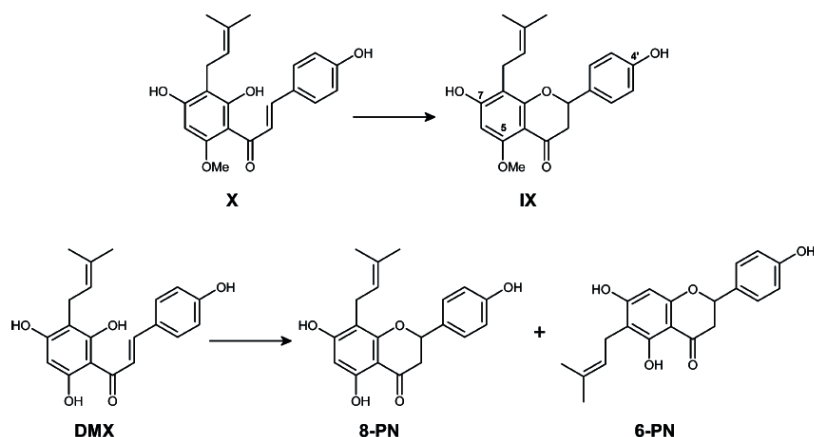


Рис. 6. Термічна ізомеризація пренілованих халконів хмелю

дують, що призводить до зниження біодоступності. Однак, для окремих ФЕ описано, що мікробіологічна трансформація в товстій кишці може, навпаки, підвищувати їх біологічну активність. Нещодавно аналогічне явище було зафіксовано і для пренілованих флавоноїдів хмелю. Враховуючи здатність бактеріальних ензимів товстої кишки людини до каталізу багатьох реакцій, зокрема деметилюванню, підвищення ЕА продуктів хмелю після введення в організм можна пояснити біологічною трансформацією 8-PN з IX шляхом О-деметилювання останнього. Підтвердженням даного припущення є результати ряду досліджень *in vitro* та *in vivo*. Так, дослідження з застосуванням *Eubacterium limosum*, бактерій здатних до О-деметилювання та деградації флавоноїдів, засвідчили трансформацію IX у 8-PN з ефективністю конверсії до 90 %. Інше дослідження *in vitro* на динамічній моделі стимулятора кишкової мікробіоти людини встановлено, що преніловані флавоноїди хмелю проходять через шлунок та тонку кишку в незмінному вигляді, а в дистальних відділах товстої кишки відбувається конверсія IX у 8-PN з ефективністю перетворення до 80 %. Дослідження *in vivo* О-деметилювання пренілованих флавоноїдів під дією мікрофлори кишечника людини (виділеної з фекальних зразків) також показано ефективну трансформацію IX у 8-PN (36 %). Загалом, результати проведених досліджень свідчать про те, що в залежності від індивідуальних особливостей мікрофлори кишечника людини, конверсія IX може майже в 10 разів підвищувати концентрацію наявного 8-PN, що дозволяє сміливо віднести дану сполуку до проестрогенів і обов'язково враховувати при створенні лікарських засобів [6, 15, 20, 24, 32, 33, 34].

У той же час, як вже попередньо було зазначено, 8-PN є найбільш потужним з відомих ФЕ, тоді як для іншого поліфенолу хмелю X відомий широкий спектр інгібуючих механізмів щодо ініціації, розвитку та прогресування канцерогенезу. При дослідженні проліферації клітин раку молочної залози людини (MFC-7 та MDAMB 231), клітин раку товстої кишки (HT-29), клітин раку простати (LNCaP PC-3) та клітин раку яєчників (A-2780), було зафіксовано дозо-залежне інгібуювання росту всіх типів зазначених ракових клітин при введенні низьких мікромольних концентрацій X. Дана активність була пов'язана із інгібуюванням ДНК-полімерази-альфа, лише еукаріотичний ензим здатен ініціювати синтез ДНК *de novo*. Також, присутність X призводить до апоптозу та програмованої смерті багатьох ракових клітин. Додатково антипроліферативний механізм дії X було показано на клітинах лейкемії HL-60. Інгібуювання диференціації термінальних клітин призводить до початку нормалізації поведінки ракових клітин. У зазначених тестах X був у 10 разів активніший за геністеїн [10, 11, 38].

Здатність X до інгібуювання канцерогенезу *ex vivo* було продемонстровано на модельній культурі ракових клітин молочної залози миші. Подальше введення низьких концентрацій (наномольний діапазон) X, повністю інгібувало утворення даних уражень. Цікавим спостереженням до-

слідження було те, що основний цілющий компонент червоного вина резвератрол був у 210 разів менш активним за X [11].

В ряді інших досліджень X проявив інгібуючу активність по відношенню до ферментів специфічного цитохрому P450, сприяючих конверсії проканцерогенів у канцерогени, а також показана його здатність індукувати активність ферменту хінонредуктази *in vitro*, що вказує на його можливості до детоксифікації різних канцерогенів. Зазначений халкон хмелю здатен видаляти активні форми кисню, тим самим перешкоджаючи утворенню радикалів.

Стосовно антиоксидантної дії ФЕ слід відзначити те, що активність X до захвату гідроксил- та пероксирадикалів у порівнянні з добре відомим тролоксом є вищою відповідно в 9 та в 6 разів. Разом з тим інгібуювання X утворення ЛПНЩ було більш ефективним, ніж у випадку із альфа-токоферолом. Не менш цікавими були результати дослідження, які показали протизапальні властивості X, а саме його здатність до інгібуювання активності циклооксигеназ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) [8, 9, 22, 26, 27, 39].

Аналізуючи вищезазначену потужну естрогенну активність 8-PN та схожість його проявів з ендogenous естрадіолом, даний поліфенол потенційно здатен викликати розвиток гормон-залежних ракових пухлин. Враховуючи більшу селективність зв'язування 8-PN з ER α та домінуючу присутність даної ізоформи рецептора в молочній залозі, фактором ризику застосування 8-PN є можлива проліферація ракових клітин цього органу. Проте, беручи до уваги попередньо описаний широкий спектр механізмів інгібуювання канцерогенезу X, проліферативна активність 8-PN може бути врівноважена антипроліферативною активністю X.

Підтвердженням даного припущення є результати досліджень відносно впливу даних сполук на проліферацію ракових клітин молочної залози MFC-7. Згідно одержаних даних, підвищення концентрації 8-PN, дійсно, призводило до посилення проліферації. Однак, у досліді було встановлено, що додавання низьких концентрацій X до кожної концентрації 8-PN, а саме при відповідному їх співвідношенні менше 10:1, спостерігається стимуляція викликаной 8-PN проліферації ракових клітин. Додавання ж більших концентрацій X, а саме в співвідношенні між X та 8-PN вище 10:1, мало місце значне інгібуювання проліферації. Таким чином, висновком у цих дослідіх стало те, що проліферативна активність 8-PN може бути пригнічена, або навіть нейтралізована присутністю X. Ефективне інгібуювання проліферації 8-PN може бути досягнуто навіть тоді, коли вагове співвідношення в певному продукті між X та 8-PN буде становити щонайменше 10:1 [37].

Продовженням експериментального вивчення потужної ЕФ 8-PN було проведення плацебо-контрольованого дослідження за участі 20 пацієнтів з приливами, викликаними недостатньою функцією яєчників (15 у фазі менопаузи та 5 – після овариоектомії) із застосуванням сухого водного екстракту суплідь хмелю (5:1). Початкова доза

становила 1,6-2,6 г/добу, пізніше в окремих випадках доза була знижена до 1,2-1,6 г/добу. П'ять інших пацієнтів отримували плацебо. Оцінка базувалась на балах, розрахованих шляхом множення інтенсивності приливів (шкала від 1 до 3) на їх частоту (шкала від 1 до 9). У групі пацієнтів після 30 днів приймання препарату початковий середній бал знизився з 22,7 до 8,2, тоді як у групі з плацебо лише з 20 до 18. У порівнянні із плацебо-групою, пацієнти з прийманням препарату досягали статистично значущого покращання в оціночних балах, а 7 з 20 досягали зниження майже на 15 балів. Хоча показана ефективність препарату щодо лікування приливів не дає змоги об'єктивно оцінити отримані результати, позаяк досліджуваний екстракт не був стандартизований за жодним сучасним стандартом за вмістом певного компонента або групи компонентів хмелю [13, 19, 21].

Об'єктом іншого дослідження з послаблення менопаузальних дискомфортів був стандартизований за вмістом 8-PN сухий екстракт хмелю в капсулах, одержаний екстрагуванням сировини послідовно надкритичним CO₂ та водним етанолом. У даному дослідженні в трьох групах 67 пацієток з менопаузальним дискомфортом різної важкості (2-5 «приливів» у день відповідали меншою мірою 2 балам пункту «приливи» у зміні індексу Куппермана (ІК) впродовж декількох тижнів) приймали стандартизований екстракт хмелю з розрахунку 100 мкг 8-PN (n=20), 250 мкг 8-PN (n=21) та плацебо (n=26) впродовж 12 тижнів. Оцінка базувалась на клінічній відповіді, одержаній з використанням модифікованого ІК та опитування пацієнтів. Для всіх груп, включаючи плацебо, було зафіксовано значне зниження ІК, як після 6, так і після 12 тижнів. Екстракт хмелю з розрахунку 100 мкг 8-PN значно переважав плацебо після 6 тижнів (p=0,023) та не переважав після 12 тижнів (p=0,086). Залежність «доза-відповідь» не була встановлена, бо вища доза 8-PN (250 мкг) була менш активною за нижчу дозу як після 6, так і після 12 тижнів. Тим не менше, тенденція більш швидкого зниження ІК була відмічена для обох досліджуваних груп у порівнянні з плацебо. Зокрема, було зафіксовано значне зниження в оцінці «приливів» (окремо від ІК) в обох групах лікування після 6 тижнів (p<0,01) по відношенню до плацебо. Результати опитування пацієнтів співпали із результатами ІК, що загалом засвідчило більш виражений ефект при лікуванні 100 мкг 8-PN. Висновком дослідження стало те, що щоденний прийом стандартизованого екстракту хмелю ефективно впливав на вазомоторні симптоми та інші дискомфортні стани менопаузи [4].

Метою наступного перехресного пілотного дослідження була перевірка ефективності стандартизованого екстракту хмелю в добовій дозі 8-PN 100 мкг на послаблення

менопаузальних дискомфортів. У даному дослідженні 36 менопаузальних жінок були випадковим чином розподілені на активну групу (лікування екстрактом хмелю) та групу плацебо на період 8 тижнів. Після завершення прийому протягом зазначеного періоду групи поміняли місцями на наступні 8 тижнів прийому. Результат оцінювали за індексом Куппермана (ІК), Шкалою оцінки менопаузи (MRS) та мультифункціональною візуальною аналоговою шкалою (VAS) на початку дослідження, після 8 та 16 тижнів відповідно. Після 8 тижнів, як в активній, так і групі плацебо спостерігали значне покращання всіх критеріїв оцінки в порівнянні із вихідним рівнем, з деяким більшим середнім зниженням для плацебо, ніж для активної групи. Після 16 тижнів прийому, тільки група активного лікування після плацебо продемонструвала зниження всіх кінцевих показників, тоді як у групі плацебо після активного лікування було зафіксовано підвищення даних показників. Хоча загальна оцінка ефективності лікування (активне лікування – плацебо), що базувалась на лінійній змішаній моделі і не показала значного ефекту, специфічні оцінки ефективності лікування вказали на значні зниження ІК (p=0,02) та VAS (p=0,03) і більш-менш значне зниження MRS (p=0,06) після 16 тижнів. У той час, коли перший період лікування продемонстрував схожі результати зниження менопаузальних дискомфортів в обох досліджуваних групах, результати другого періоду лікування свідчать про перевагу стандартизованого екстракту хмелю над плацебо. Таким чином, препарати на основі екстракту хмелю стандартизованого за вмістом 8-PN, можуть бути перспективною альтернативою в полегшенні вазомоторних порушень [5].

Висновки

Наведені результати досліджень пренілованих флавоноїдів хмелю свідчать про них як про активних фармакологічних інгредієнтів, наділених потужною естрогенною активністю, притаманною для 8-PN і в гармонійному поєднанні з хемопреентивною протираковою активністю X. Слід мати на увазі зміну кількісного вмісту ІХ у препараті, адже дана сполука здатна конвертуватись до 8-PN під дією мікрофлори кишечника, що збільшуватиме ЕА продукту. При розробці лікарських засобів на основі поліфенолів хмелю як рослинної альтернативи ГЗТ, слід враховувати активність та властивості даних компонентів. Крім того, для успішності та достовірності наступних досліджень та відповідного впровадження в клінічну практику препарати хмелю обов'язково мають бути стандартизованими за вмістом активних інгредієнтів.

Література

1. 8-Prenylnaringenin is a potent ER alpha selective phytoestrogen present in hops and beer / O. Schaefer, M. Humpel, K. H. Fritzemeier [et al.] // J. Steroid. Biochem. and Mol. Biol. – 2003. – Vol. 84, Iss. 2-3. – P. 359-360.

2. 8-prenylnaringenin, a novel phytoestrogen, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo / M. S. Pepper, S. J. Hazel, M. Humpel [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2004. – Vol. 199, Iss. 1. – P. 98-107.

3. 8-Prenylnaringenin, the phytoestrogen in hops and beer, upregulates the function of the E-cadherin/catenin complex in human mammary carcinoma cells / H. Rong, T. Boterberg, J. Maubach [et al.] // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 80, Iss. 9. – P. 580-585.
4. A first prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomfort / A. Heyerick, S. Vervarcke, H. Depypere [et al.] // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 54, Iss. 2. – P. 164-175.
5. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts / R. Erkkola, S. Vervarcke, S. Vansteelandt [et al.] // *Phytomed.* – 2010. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 389-396.
6. Activation of proestrogens from hops (*Humulus lupulus* L.) by intestinal microbiota; Conversion of isoxanthohumol into 8-prenylnaringenin / S. Possemiers, A. Heyerick, V. Robbens [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2005. – Vol. 53, Iss. 16. – P. 6281-6288.
7. Antiandrogenic activity of the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl)naringenin and 8-prenylnaringenin / O. Zierau, C. Morrissey, R. W. G. Watson [et al.] // *Planta Med.* – 2003. – Vol. 69, Iss. 9. – P. 856-858.
8. Antioxidant and prooxidant actions of prenylated and nonprenyated chalcones and flavanones in vitro / C. L. Miranda, J. F. Stevens, V. Ivanov [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. Vol. 48, Iss. 9. – P. 3876-3884.
9. Antioxidant and radical-scavenging potential of phenolic constituents of beer / C. Gerhauser, A. Alt, A. G. Eldeen [et al.] // *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.* – 2001b. – Vol. 42. – P. 18.
10. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines / C. L. Miranda, J. F. Stevens, A. Helmrich [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 1999. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 271-285.
11. Cancer chemopreventive activity of xanthohumol, a natural product derived from hop / C. Gerhauser, A. Alt, E. Heiss [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2002. – Vol. 1, Iss. 11. – P. 959-969.
12. Cassidy A. How significant are environmental estrogens to women? / A. Cassidy, S. Milligan // *Climacteric*. – 1998. – Vol. 1, Iss. 3. – P. 229-242.
13. Chadwick L. R. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with the emphasis on estrogenic properties / L. R. Chadwick, G. F. Pauli, N. R. Farnsworth // *Phytomed.* – 2006. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 119-131.
14. Coldham, N. G. Identification, quantitation and biological activity of phytoestrogens in a dietary supplement for breast enhancement / N. G. Coldham, M. J. Sauer // *Food Chem. Toxicol.* – 2001. – Vol. 39, Iss. 12. – P. 1211-1224.
15. Development of a radioimmunoassay for the quantitative determination of 8-prenylnaringenin in biological matrices / O. Schaefer, R. Bohlmann, W. D. Schleuning [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2005. – Vol. 53, Iss. 8. – P. 2881-2889.
16. Fenselau C. Is estrogenic activity present in hops? / C. Fenselau, P. Talalay // *Food and Cosmet. Toxicol.* – 1973. – Vol. 11, Iss. 4. – P. 597-603.
17. Formation and accumulation of alpha-acids, beta-acids, desmethylxanthohumol, and xanthohumol during flowering of hops (*Humulus lupulus* L.) / J. De Keukeleire, G. Ooms, A. Heyerick [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2003. – Vol. 51, Iss. 15. – P. 4436-4441.
18. Gaffield W. Circular dichroism, optical rotatory dispersion and absolute configuration of flavanones, 3-hydroxyflavanones and their glycosides / W. Gaffield // *Tetrahedron*. – 1970. – Vol. 26, Iss. 17. – P. 4093-4108.
19. Goetz P. Traitement des bouffées de chaleur par insuffisance ovarienne par l'extract de houblon (*Humulus lupulus*) / P. Goetz // *Revue de Phytoth. Prat.* – 1990. – No. 4. – P. 13-15.
20. Human gut microbial degradation of flavonoids: structure-function relationships / A. L. Simons, M. Renouf, S. Hendrich [et al.] // *Agric. Food Chem.* – 2005. Vol. 53, Iss. 10. – P. 4258-4263.
21. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer / S. R. Milligan, J. C. Kalita, A. J. Heyerick [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 83, Iss. 6. – P. 2249-2252.
22. In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus* / M. C. Henderson, C. L. Miranda, J. F. Stevens [et al.] // *Xenobiot.* – 2000. – Vol. 30, No. 3. – P. 235-251.
23. Knight D. C. A review of the clinical effects of phytoestrogens / D. C. Knight, J. A. Eden // *Obstetr. and Gynecol.* – 1996. – Vol. 87, Iss. 5 (P. 2). – P. 897-904.
24. Metabolism of oestrogens and phytoestrogens: role of the gut microflora / I. Rowland, H. Wiseman, T. Sanders [et al.] // *Biochem. Soc. Trans.* – 1999. – Vol. 27, No. 2. – P. 304-308.
25. Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin / S. Milligan, J. Kalita J, V. Pocock [et al.] // *Reproduc.* – 2002. – Vol. 123, Iss. 2. – P. 235-242.
26. Prenyated chalcones and flavanones as inducers of quinone reductase in mouse Hepa 1c1c7 cells / C. L. Miranda, G. L. M. Aponso, J. F. Stevens [et al.] // *Canc. Lett.* – 2000. – Vol. 149, Iss. 1-2. – P. 21-29.
27. Prenylflavonoids from hops inhibit the metabolic activation of the carcinogenic heterocyclic amine 2-amino-3-methylimidazo (4,5-F) quinoline, mediated by cDNA-expressed human CYP1A2 / C. L. Miranda, Y-H. Yang, M. C. Henderson [et al.] // *Drug Metab. Disp.* – 2000. Vol. 28, No. 11. – P. 1297-1302.
28. Prenylflavonoids: A new class of nonsteroidal phytoestrogen (part 2) Estrogenic effects of 8-isopentenyl naringenin on bone metabolism / M. Miyamoto, Y. Matsushita, A. Kiyokawa [et al.] // *Planta Med.* – 1998. – Vol. 64, Iss. 6. – P. 516-519.
29. Quantitation of 8-prenylnaringenin, a novel phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.), hop products, and beers, by benchtop HPLC-MS using electrospray ionization / H. Rong, Y. Zhao, R. Lazou [et al.] // *Chromatographia*. – 2000. – Vol. 51, Iss. 9-10. – P. 545-552.
30. Regulation of gene expression by 8 prenylnaringenin in uterus and liver of Wistar rats / P. Diel, R. B. Thomae, A. Caldarelli [et al.] // *Planta Med.* – 2004. – Vol. 70, Iss. 1. – P. 39-44.
31. Stevens J. F. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: To your good health! / J. F. Stevens, J. E. Page // *Phytochem.* – 2004. – Vol. 65, Iss. 10. – P. 1317-1330.
32. Stevens, J. F. Quantitative analysis of xanthohumol and related prenylflavonoids in hops and beer by liquid chromatography tandem mass spectrometry / J. F. Stevens, A. W. Taylor, M. L. Deinzer // *J. Chromatogr. A*. – 1999. – Vol. 832, Iss. 1-2. – P. 97-107.
33. The prenylflavonoid isoxanthohumol from Hops (*Humulus lupulus* L.) is activated into the potent phytoestrogen 8-Prenylnaringenin in vitro and in the human intestine / S. Possemiers, S. Bolca, C. Grootaert [et al.] // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, No. 7. – P. 1862-1867.
34. Ultralow-dose micronized 17 beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women – a randomized controlled trial / K. M. Prestwood, A. M. Kenny, A. Kleppinger [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, No. 8. – P. 1042-1048.
35. Untersuchungen über den Nachweis von Phytoöstrogenen in Futterpflanzen und Hopfen mit Hilfe eines Rezeptortests / R. Hesse, B. Hoffman, H. Karg [et al.] // *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*. – 1981. – Vol. 28, Iss. 6. – P. 442-454.
36. Verzele M. 100 years of hop chemistry and its relevance to brewing / M. Verzele // *J. Inst. Brew.* – 1986. – Vol. 92, Iss. 1. – P. 32-48.
37. WO 2005/058336 A1. Production of hops extracts having oestrogenic and antiproliferative bioactivity / Maes F., Keukeleire D., Heyerick A.; inventor(s); Biodynamics: applicant(s); international publication date 30.06.2005.
38. Xanthohumol from hop (*Humulus lupulus*) as a novel potential cancer chemopreventive agent / C. Gerhauser, A. Alt, K. Klimo [et al.] // *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.* – 2001a. – Vol. 42. – P. 19.
39. Xanthohumol isolated from *Humulus lupulus* inhibits menadione-induced DNA damage through induction of quinone-reductase / B. M. Dietz, Y-H. Kung, G. Liu [et al.] // *Chem. Res. Tox.* – 2005. – Vol. 18, Iss. 8. 1296-1305.

Надійшла до редакції 01.08.2018

УДК 615.451.16:582.635.38

О. О. Добровольний, А. С. Шаламай

ЕСТРОГЕННА АКТИВНІСТЬ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК СУПЛІДЬ ХМЕЛЮ ТА ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЇХ ОСНОВІ (Огляд літератури)

Ключові слова: супліддя хмелю, пренілові флавоноїди, естрогенна активність.

Літературний огляд досліджень фармакотерапевтичних властивостей пренілових флавоноїдів суплідь хмелю (*Humulus lupulus* L.) свідчить про залежність напрямку їх активності від будови молекули. Встановлено, що найбільш потужну естрогенну активність проявляє преніловий флаванон 8-пренілнarinгенин (8-PN), тоді як преніловий халкон ксантохумол (X) має протилежну антиестрогенну (антипроліферативну) активність. Виявлена здатність поліфенолів хмелю до різного типу молекулярних трансформацій, що потенційно може впливати на характер та силу їх фармакологічної активності. Поєднання різнонаправлених фармакологічних властивостей поліфенолів суплідь хмелю свідчить про доцільність та перспективність створення нових лікарських засобів з широким спектром лікувальних можливостей.

А. А. Добровольный, А. С. Шаламай

ЭСТРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СОПЛОДИЙ ХМЕЛЯ И ПЕРСПЕКТИВА СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ИХ ОСНОВЕ (Обзор литературы)

Ключевые слова: соплодия хмеля, прениловые флавоноиды, эстрогенная активность.

Литературный обзор исследований фармакотерапевтических свойств прениловых флавоноидов соплодий хмеля *Humulus lupulus* L.)

свидетельствует о зависимости направления их активности от молекулярного строения данных веществ. Установлено, что наиболее мощной эстрогенной активностью обладает прениловый флаванон 8-пренилнarinгенин (8-PN), тогда как, прениловый халкон ксантохумол (X) обладает противоположной антиэстрогенной (антипролиферативной) активностью. Обнаружена способность полифенолов хмеля к разному типу молекулярных трансформаций, что потенциально может влиять на силу и характер их фармакологической активности. Сочетание разнонаправленных фармакологических свойств полифенолов соплодий хмеля свидетельствует о целесообразности и перспективности создания новых лекарственных средств с широким спектром лечебных возможностей.

O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay

ESTROGENIC ACTIVITY OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS FROM HOP CONES AND PROSPECT OF CREATING MEDICINAL PRODUCTS ON ITS BASIS (Literature review)

Key words: hop cones, prenylated flavonoids, estrogenic activity.

The review of researches of pharmacotherapeutic properties of the hop cones prenylated flavonoids (*Humulus lupulus* L.) indicates the dependence of the direction of their activity on the molecular structure of these compounds. Prenylated flavanone 8-prenylnaringenin (8-PN) has the most powerful estrogenic-like activity whereas prenylated chalcone xanthohumol (X) has the opposite antiestrogenic (antiproliferative) activity. The ability of hop polyphenols to different types of molecular transformations has been established. This ability potentially can influence the strength and nature of their pharmacological activity. The combination of multidirectional pharmacological properties of hop polyphenols seedlings testifies to the expediency and prospects of creating new medicines with a wide range of therapeutic direction.



УДК 616.43-085.32-036.82+615.32

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ, ОРГАНІЗАЦІЇ, ВИЗНАЧЕННЯ ФІТОТЕРАПІЇ ТА ЇЇ РОЛЬ І МІСЦЕ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ (Методичні рекомендації для самостійного опрацювання теми)

- ¹ Т. П. Гарник, д. мед. н., проф., зав. каф. фітотер., гомеопат. та біоенергоінформ. мед.
- ² Л. В. Андріюк, д. мед. н., проф., зав. каф. реабіліт. та нетрадиц. мед.
- ³ О. І. Волошин, д. мед. н., проф. каф. пропедевт. внутр. хвор.
- ¹ К. В. Гарник, к. мед. н., доц. каф. фітотер., гомеопат. та біоенергоінформ. мед.
- ¹ В. О. Петріщева, к. фармац. н., доц. каф. фітотер., гомеопат. та біоенергоінформ. мед.
- ¹ Парчамі Газає Сепідех, к. фізіол. н., асист. каф. фітотер., гомеопат. та біоенергоінформ. мед.
- ¹ ПВНЗ «Київський медичний університет»
- ² ВДНЗ «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького»
- ³ ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Актуальність

Сьогодення свідчить про зростання хронічних неінфекційних захворювань, які мають коморбідний «портрет» перебігу. Застосування синтетичних лікарських засобів призводить до поліпрагмазії та розвитку ускладнень.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), провівши аналіз щодо збереження здоров'я народів, прийшла до наступних рекомендацій: 85 % хворих на хронічну патологію повинно включати у превентивні заходи з використання лікарських засобів рослинного походження.