

УДК 615.277.3: 615.322:547.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194>

## Противоопухолевая активность флавоноидов

**Зверев Я.Ф.**

*Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)  
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

### РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен рассмотрению механизмов противоопухолевого действия флавоноидов. Антиканцероматозный эффект флавоноидов обсуждается в контексте их воздействия на основные этапы развития злокачественных опухолевых клеток. При этом подробно рассматривается влияние флавоноидов на активность протеинкиназ, металлопротеиназ, апоптоза, ангиогенеза и клеточного цикла опухолевых клеток.

**Ключевые слова:** флавоноиды, механизмы противоопухолевого действия.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Зверев Я.Ф. Противоопухолевая активность флавоноидов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 181–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194>.

---

УДК 615.277.3: 615.322:547.9  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194>

## Antitumor activity of flavonoids

**Zverev Y.F.**

*Altai State Medical University (ASMU)  
40, Lenin Av., Barnaul, 656038, Russian Federation*

### ABSTRACT

This review of the literature is devoted to the consideration of mechanisms of the antitumor effect of flavonoids. The anticanceromatous effect of flavonoids is discussed in the context of their impact on the main stages of development of malignant tumor cells. At the same time, the influence of flavonoids on the activity of protein kinases, metalloproteinases, apoptosis, angiogenesis and the cell cycle of tumor cells is considered in detail.

**Key words:** flavonoids, mechanisms of antitumor effect.

---

✉ Зверев Яков Федорович, e-mail: [zver@agmu.ru](mailto:zver@agmu.ru).

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The author states that there is no funding for the study.

**For citation:** Zverev Y.F. Antitumor activity of flavonoids. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 181–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-181-194>.

Флавоноиды – полифенольные соединения, содержащие, как видно из рис. 1, 15 углеродных атомов, образующих два ароматических кольца (А и В), соединенных с помощью трехуглеродного мостика (кольцо С).

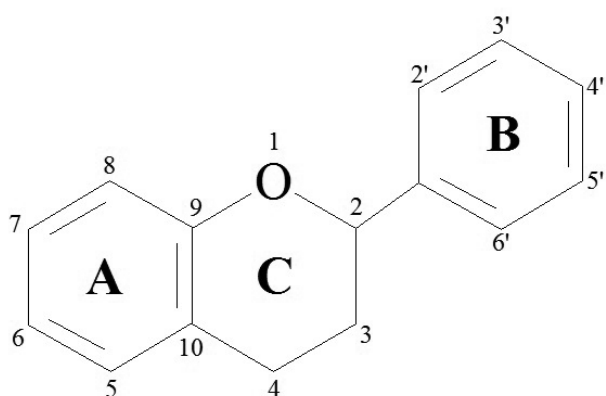


Рис. 1. Общая структура флавоноидов

Fig. 1. General structure of flavonoids

Эти соединения, являющиеся вторичными метаболитами, чаще в виде гликозидных форм выявляются во всех частях растений, где они выполняют ряд важных функций, определяя пигментацию, запах, вкус, рост и репродукцию. Флавоноиды участвуют в обеспечении природного иммунитета и резистентности растений к различным патогенным факторам бактериального, грибкового и вирусного происхождения, а также защиты от травоядных и насекомых. Сегодня идентифицировано около 10 000 флавоноидов, основная часть которых делится на шесть подклассов: флавонолы, флавоны, флаван-3-олы (включая проантоцианидины), антоцианидины, флавононы и изофлавоны (рис. 2).

Интерес к применению флавоноидов в качестве перспективных средств для профилактики и лечения различных злокачественных опухолей возник в 1970–1980-х гг. В 1975 г. в экспериментах *in vitro* было показано, что кверцетин, обильно присутствующий во многих овощах и фруктах и считающийся одним из наиболее перспективных противоопухолевых флавоноидов, проявляет ингибирующее влияние на развитие злокаче-

ственных клеток асцита Эрлиха L1210 и клеток лейкемии P-388 [1]. Эти результаты побудили к изучению эффективности флавоноидов на разнообразных моделях злокачественных опухолей у животных.

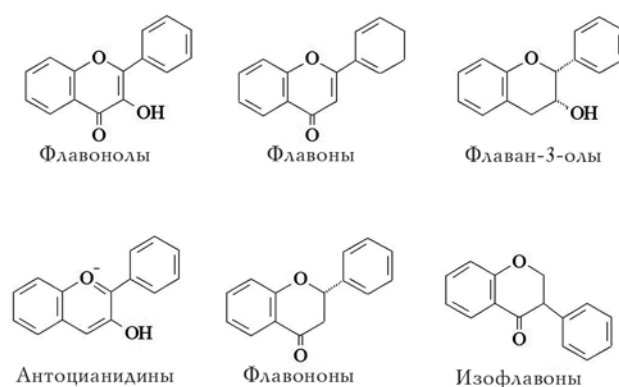


Рис. 2. Основные подклассы флавоноидов

Fig. 2. Main subclasses of flavonoids

Проведенные эксперименты дали весьма обнадеживающие результаты [2–5]. Что касается кверцетина, у этого полигидроксилированного флавонола впоследствии был выявлен мощный ингибирующий эффект в отношении развития опухолевых клеточных линий рака желудка, толстой кишки, молочной железы, яичников, эпидермиса, печени, поджелудочной железы, карциномы головы и шеи человека. Кроме того, тот же кверцетин ингибировал активность полициклических ароматических углеводородов, вовлеченных в канцерогенез легочной ткани [6–14]. Появились также сведения, согласно которым риск возникновения рака толстой кишки, молочной железы и простаты значительно ниже у жителей азиатских стран в сравнении с европейцами, что прямо коррелирует со значительно большим потреблением овощей, фруктов и чая [9, 14, 15]. Установлено также, что использование диеты, богатой овощами и фруктами, наряду с поддержанием высокой физической активности и адекватной массы тела снижает частоту случаев рака на 30–40% [16], а у вегетарианцев риск возникновения различных типов рака существенно ниже [17]. Как бы там

ни было, сегодня имеются достаточно серьезные основания полагать, что многие флавоноиды оказывают протективное действие в отношении развития опухолей органов ротовой полости, желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, легких, кожи, яичников, шейки матки, молочной и предстательной желез. При этом благоприятный эффект, кроме кверцетина и других флавоноидов, присущ флаван-3-олам, антоцианидинам, изофлавонам, флаванонам, флавонам и другим полифенольным соединениям растительного происхождения [14, 16, 18–25].

Проведенные за последние десятилетия многочисленные исследования, включающие эксперименты *in vitro* с использованием разнообразных культур опухолевых клеток, опыты *ex vivo* с моделированием на животных, а также ряд эпидемиологических испытаний дали серьезные основания полагать, что флавоноиды способны ингибировать три этапа развития раковых клеток: иницирование, активирование (промоцию) и распространение. На первых этапах это воздействие включает влияние на оксидативный стресс, инактивацию канцерогенов, ингибирование клеточной пролиферации. На этапе распространения эффективность флавоноидов, по-видимому, состоит в активации апоптоза, ингибировании ангиогенеза и подавлении метастазирования опухоли [9, 16, 20, 23, 26–33].

Влияние флавоноидов на этап иницирования раковых клеток, по-видимому, связано с их известным антиоксидантным действием и обусловлено воздействием на активность детоксицирующих ферментов I и II фаз. Показано, что ряд флавоноидов ингибирует действие ферментов I фазы метаболизма системы цитохрома P450, таких как CYP1A1 и CYP1A2, которые активируют канцерогенные свойства ряда ксенобиотиков [20, 23, 25, 34]. Возможно, такой эффект обусловлен взаимодействием с радикалами и способностью отдавать электрон (или атом водорода), что обеспечивает их влияние на клеточные протеины, в том числе и ферменты, генерирующие радикалы, такие как изоформы цитохрома P450 [25]. Относительно ферментов II фазы метаболизма флавоноиды проявляют принципиально иное действие. Хорошо известно, что ферменты II фазы детоксицируют электрофильные экзогенные карциногены посредством глюкуронизации, сульфатирования, метилирования, ацетилирования, конъюгации с глутатионом, в результате чего образуются гидрофильные соединения, легко экскретируемые с желчью и мочой. Так, на моделях клеточных культур показано, что генистеин стимулирует ак-

тивность детоксицирующих и антиоксидантных ферментов II фазы посредством индукции сигнальных путей протеинкиназы ERK1/2 и протеинкиназы C (PKC). Это обуславливает активацию фактора транскрипции Nrf2 и через связывание с последовательностью ARE в промотерном регионе генов обеспечивает экспрессию детоксицирующих ферментов, а также защиту от карциногенов [28, 35–38]. В клинике было зафиксировано, что при потреблении мужчинами с высокой степенью интраэпителиальной неоплазии предстательной железы флаван-3-олов, содержащихся в чае, развивается превентивный эффект, заключающийся в ингибировании конверсии неоплазии в рак [39]. Здесь следует отметить и давнюю точку зрения о том, что полифенольные соединения могут образовывать нетоксические хиноидные соединения, которые сами по себе являются субстратом для детоксицирующих ферментов II фазы метаболизма и, таким образом, индуцируют общее повышение защиты организма от токсических ксенобиотиков [40].

Важнейшую роль в механизме противоопухолевого действия флавоноидов играет их способность угнетать процесс пролиферации злокачественных клеток. По-видимому, это в значительной степени обусловлено ингибирующим влиянием данных полифенолов на цепь биохимических событий, связанных с клеточным ростом [9]. Так, еще в ранних исследованиях было показано, что кверцетин подавлял аэробный гликолиз в опухолевых клетках, а также ингибировал белковый синтез в клеточных культурах ряда опухолей и повышал в этих клетках уровень циклического аденозинмонофосфата (АМФ) [1, 41, 42]. В этом контексте отметим роль активируемой 5' АМФ протеинкиназы АМФК (АМРК), контролирующей энергетический баланс клетки. Блокируя синтез жирных кислот и ускоряя их окисление, АМФК регулирует клеточный цикл и пролиферацию клеток. Активация АМФК подавляет развитие в первую очередь раковых клеток, что сочетается со стимулированием их апоптоза. Неудивительно поэтому, что применение флавонона кризина, активируя АМФК, обеспечивало ингибирование роста клеток рака легкого и индуцировало их апоптоз [43]. Недавно было высказано предположение, что антипролиферативный эффект флавонона гесперетина в отношении клеток рака молочной железы обусловлен подавлением поглощения глюкозы [44]. Подобный эффект был позднее выявлен у флавонола кемпферола [45].

Однако сегодня большинство авторов полагают, что в основе антипролиферативного дей-

ствия флавоноидов, как и замедления клеточного цикла, лежит ингибирующее воздействие на процессы внутриклеточной трансдукции в опухолевых клетках. Причем особое значение придается угнетению активности серин/треониновых и тирозиновых протеинкиназ [9]. Особо цитируемые авторы отмечают роль РКС, тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR) и киназы фокальной адгезии (ФАК). Оказалось, что увеличение экспрессии протеинкиназ характерно для опухолевых клеток, а развитие ряда опухолей сопровождается повышенной активностью этих ферментов. В экспериментах *in vitro* способность ингибировать активность отмеченных протеинкиназ установлена для кверцетина, лютеолина, битеина, генистеина [46–54]. В последнее время появились сведения о важной роли сигнального пути Wnt, участвующем в контроле за клеточной дифференцировкой, пролиферацией и клеточной подвижностью, которую клетки приобретают в процессе эпителиально-мезенхимального перехода и которая необходима для реализации инвазии и метастазирования. Нарушение регуляции, активация или мутационные изменения этого пути способствуют развитию меланомы, рака прямой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочной карциномы, глиобластомы, лейкемии, рака молочной железы [55–58]. Появились сведения, согласно которым антипролиферативная активность флавоноидов может быть связана с их способностью ингибировать этот путь на разных уровнях. По крайней мере, гликозилированная форма кверцетина изокверцетин, а также генистеин, изорамнетин и эпигаллокатехин-галлат (EGCG) прямо угнетали ядерную транслокацию белка  $\beta$ -катенина, важного модулятора Wnt-пути, обеспечивая существенный антипролиферативный эффект в отношении опухолевых клеток [59–63].

Значительное число исследований, посвященных противоопухолевому действию флавоноидов, касается их влияния на апоптоз. Известно, что активация апоптоза является одним из важнейших путей, посредством которых противоопухолевые препараты подавляют рост раковых клеток. Апоптоз, как комплексный запрограммированный процесс, включает рецептор-зависимый (внешний) и митохондриальный (внутренний) сигнальный пути. Рецептор-зависимый путь обеспечивается активацией лигандами и трансмембранными рецепторами смерти, которые через стимуляцию внутриклеточных адаптерных белков обуславливают активацию инициаторных каспаз, формируя сигнальный комплекс DISC. Митохондриальный путь реализуется через действие таких

проапоптозных факторов, как Вах, Вак, Вак/Mtd. Эти факторы повышают проницаемость наружных мембран митохондрий, обеспечивая выход из межмембранного пространства в цитоплазму растворимых белков цитохрома С, прокаспаз, АIF. Оба пути, которые на определенном этапе, как правило, перекрещиваются, приводят к активированию эффекторных каспаз инициаторными, что обуславливает формирование апоптозных телец. Важную роль в процессе регулирования апоптоза, кроме упомянутых выше проапоптозных факторов, играют антиапоптозные факторы Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w и другие, а также фактор транскрипции p53, наиболее известный супрессор опухолей, выполняющий функцию сенсора повреждения ДНК. При необходимости этот ген останавливает клеточный цикл и индуцирует репарацию. Если же повреждение ДНК необратимо – направляет клетку по пути апоптоза [64].

Исследования последних десятилетий убедительно показывают, что целый ряд пищевых флавоноидов способен индуцировать апоптоз на различных моделях канцерогенеза [19, 21, 65–67]. При этом именно с индукцией апоптоза связывают выявленную в последние годы противораковую активность кверцетина, лютеолина, генистеина, дайдзеина, апигенина, EGCG, байкалеина, нарингенина, гесперетина, кемпферола, мирицетина, галангина, изорамнетина, тангеретина [14, 68–80]. Следует отметить, что стимуляция апоптоза способствует решению одной из ключевых проблем лечения злокачественных опухолей – резистентности опухолевых клеток к действию цитостатических агентов. И в этом контексте флавоноиды, многие из которых активируют апоптоз, могут вносить существенный вклад в консервативное лечение злокачественных новообразований. К сожалению, несмотря на то, что наши знания, касающиеся сигнальных путей развития апоптоза, за последние годы существенно расширились, многое в механизме действия флавоноидов остается не до конца понятным.

Не вдаваясь в детали механизмов апоптоза и его регуляции, отметим, что, по всей видимости, пути, с помощью которых флавоноиды инициируют этот процесс в различных клеточных культурах и на разнообразных моделях, существенно различаются. Так, получены сведения, согласно которым флавоноиды способны: 1) наряду с каспазами и проапоптозными белками активировать лиганды и рецепторы смерти; 2) подавлять экспрессию антиапоптозных белков в результате негативной регуляции активности транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и многих других внутри-

клеточных путей трансдукции; 3) фосфорилировать и стабилизировать белок p53; 4) объединять несколько из перечисленных механизмов. Например, EGCG ингибировал клеточную пролиферацию и индуцировал апоптоз в различных типах опухолевых клеток, угнетая активацию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и подавляя экспрессию ингибитора апоптоза сурвивина, что, вероятно, было связано со стимуляцией активности белка p53. Кроме того, EGCG увеличивал экспрессию проапоптозного белка Bax, повышал известное соотношение про- и антиапоптозных белков Bax/Bcl-2 с последующей активацией каспаз. Таким образом, этот катехин сдвигал баланс про- и антиапоптозных протеинов в сторону индукции апоптоза [64, 81–87]. Подобное действие было обнаружено у флаванонов нарингенина, тангеретина и гесперетина [88–91], флавонов апигенина и лютеолина [92–95], флавонолов кверцетина, кемпферола и мирицитина [95–100], изофлавонов дайдзеина и генистеина [71, 77].

Как выяснилось, индукция апоптоза может быть обусловлена подавлением полифункционального транскрипционного фактора NF-κB, кодируемого геном *REL*, который активируется антиапоптозными сигналами, передаваемыми с рецепторов смерти TRAF-1 и TRAF-2 по R13K-пути. Активируя экспрессию антиапоптозных генов семейств Bcl-2 и IAP, NF-κB обуславливает такие аспекты канцерогенеза, как бесконтрольная пролиферация, предотвращение апоптоза, опухолевый ангиогенез и метастазирование [64, 101]. В экспериментах на культурах клеток опухоли толстой кишки и рака предстательной железы человека антоцианидин делфинидин индуцировал апоптоз и обеспечивал задержку клеточного цикла [102, 103]. Способность подавлять активность фактора NF-κB выявлена и у других флавоноидов, включая флаваноны нарингенин и гесперетин, флавоны лютеолин, изофлавоны генистеин [14, 90, 104, 105].

Хорошо известно, что степень инвазивного роста и метастазирования в значительной мере определяет опасность развития опухолевых заболеваний. Эти процессы обеспечиваются способностью опухолевых клеток расщеплять компоненты внеклеточного матрикса, включающего базальную мембрану и межтканевую строму, состоящую из различных структурных белков. В свое время возможность антиинвазивного действия связывалась с предполагаемым прямым влиянием флавоноидов на структурные элементы внеклеточного матрикса [106]. В последние годы

установлено, что ключевую роль в функционировании внеклеточного матрикса играет ряд матриксных металлопротеиназ (ММП), протеолитических Zn<sup>2+</sup>-содержащих кальций-зависимых ферментов, способных лизировать компоненты внеклеточного матрикса, индуцируя инвазию опухолевых клеток, и стимулировать неоангиогенез в опухолевой ткани. Установлено, что при злокачественных опухолях предстательной и молочной желез, яичников, шейки матки, печени, поджелудочной железы, толстого кишечника, легких, гортани, мочевого пузыря, почек продукция некоторых ММП (главным образом ММП-2, ММП-7 и ММП-9) прямо коррелирует с инвазией и метастазированием рака [9, 107, 108].

Исходя из изложенного, ясно, что ингибирование активности ряда ММП является перспективной стратегией в лечении многих опухолевых заболеваний. В этом контексте следует отметить некоторые обнадеживающие результаты применения флавоноидов. Так, показано, что в некоторых типах клеток флавоноиды проявили способность ингибировать биосинтез ММП [109, 110]. Обнаружено, что кверцетин, наряду с лютеолином, уменьшал инвазию некоторых раковых клеток параллельно с подавлением секреции ММП-2 и ММП-9, а также дозозависимо снижал активность прометаллопротеиназы-9 [9, 111]. Подобное действие было выявлено у изофлавоны генистеина, который *in vitro* ингибировал активность высоко метастазирующих клеток рака молочной железы параллельно с угнетением активности ММП-9 [112, 113]. Наконец, в прямых экспериментах было обнаружено ингибирующее действие лютеолина, кверцетина и апигенина в отношении активности ММП-2 и ММП-9 [114]. Снижение активности отмеченных металлопротеиназ было выявлено также в условиях применения зеленого чая и фруктовых экстрактов, богатых флавоноидами [115–117].

Относительно механизмов угнетения матриксных металлопротеиназ под влиянием флавоноидов исчерпывающих сведений не существует. Не исключено, что данный эффект обусловлен уже отмечавшимся антитирозинкиназным влиянием флавоноидов. Так, на клеточной культуре показано, что эпидермальный фактор роста (EGF) активировал секрецию ММП-2 и ММП-9 опухолевыми клетками, а лютеолин и кверцетин подавляли это действие. Исходя из этих результатов, авторами было сделано предположение, согласно которому вещества, угнетающие тирозинкиназу EGFR, могут быть потенциальными ингибиторами метастазирования [9]. Ранее подобная мысль

была высказана относительно антиинвазивного действия ингибитора тирозинкиназ изофлаво-на генистеина [118]. А недавно были получены сведения, касающиеся способности флавонола кемпферола одновременно ингибировать инвазию клеток рака молочной железы и активность ММП-9 путем блокирования протеинкиназного сигнального пути РКС/МАРК/АР-1 [80].

Одним из факторов, увеличивающих злокачественный потенциал опухоли и способствующих метастазированию, является опухолевый ангиогенез, несмотря на определенную неполноценность вновь образующихся сосудов. При этом ряд факторов, таких как гипоксия, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста, выделяемый тромбоцитами (PDGF), факторы роста фибробластов (FGF-1, FGF-2), ангиопоэтин-1 (ang-1) и другие, вырабатываемые клетками опухоли, стромы, эндотелия и крови, а также внеклеточным матриксом, способны стимулировать опухолевый ангиогенез. Соответственно, существуют и факторы в виде антиангиогенных молекул, препятствующие формированию опухолевых сосудов. Преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными в значительной степени определяет пролиферацию опухоли и ее метастазирование. Причем одним из ключевых моментов ангиогенеза является деструкция базальной мембраны, что обуславливает миграцию эндотелиальных клеток, необходимых для процесса неоваскуляризации [21, 108, 119, 120].

Как выяснилось, противоопухолевая активность ряда флавоноидов может быть обусловлена их ингибирующим воздействием на неоангиогенез. Антиангиогенный потенциал, например, был обнаружен у EGCG [121]. Флавоноид апигенин в экспериментах *in vitro* и *in vivo* подавлял опухолевый ангиогенез через снижение экспрессии VEGF и индуцирующего гипоксию фактора HIF-1 $\alpha$ . В другом исследовании апигенин ингибировал экспрессию VEGF и мРНК эритропоэтина, являющегося типичным индуцируемым гипоксией геном, посредством дегградации HIF-1 $\alpha$  [122]. Кроме того, было показано, что апигенин значительно ингибировал индуцируемую VEGF/FGF стимуляцию активности металлопротеиназ ММП-1 и МТ1-ММП и активность активатора плазминогена PAI-1, а также обеспечивал активацию ингибиторов ММП, что в совокупности обеспечивало угнетение ангиогенеза [109]. В экспериментах *in vivo* тот же апигенин ингибировал ангиогенез и полностью предупреждал метастазирование опухоли предстательной железы у мышей, что, по-видимому, модулировалось влиянием на сиг-

нальный путь, вовлекающий фосфатидилинозитольный каскад [123]. Угнетающее ангиогенез действие выявлено и у кверцетина. Давно известно, что этот флавоноид нарушает стимулируемую TNF индукцию молекул эндотелиальной клеточной адгезии [9, 124, 125]. Совсем недавно в экспериментах на мышах с раком молочной железы обнаружено, что кверцетин угнетал ангиогенез посредством подавления пути, обеспечиваемого рецепторами VEGFR2 [126]. Убедительные данные в обсуждаемом контексте получены при изучении изофлавонов, в первую очередь генистеина и его метаболитов. Благодаря усилиям греческих исследователей установлено, что генистеин существенно ослабляет ангиогенез [127–129]. Попутно отметим, что этой же группой авторов было продемонстрировано угнетающее ангиогенез действие другого флавоноида лютеолина. Это действие предположительно было обусловлено влиянием на фосфатидилинозитольный каскад и приводило к ингибированию свойственного VEGF эффекта [130]. Возвращаясь к генистеину, отметим, что, как и в вышеприведенных экспериментах с использованием апигенина, ингибирование генистеином опухолевого ангиогенеза, по-видимому, было обусловлено угнетением активности металлопротеиназ и плазминогена, а также повышением активности ингибиторов ММП [109]. Столь выраженный эффект генистеина позволил назвать этот флавоноид «представителем нового класса антиангиогенных соединений» [9]. Касаясь другого изофлавоноидов формонетина, отметим, что в недавних экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что это полифенольное соединение подавляло опухолевый ангиогенез, ингибируя запускаемую FGF-2 активацию FGFR2 и PI/АКТ/mTOR сигнальный путь [131].

Как известно, дисрегуляция клеточного цикла ведет к нарушению роста и развития эукариотических клеток, а неконтролируемая пролиферация вносит существенный вклад в их злокачественный фенотип. Раковые клетки развиваются в условиях недостаточного контроля за клеточным циклом, что обуславливает их сверхактивную пролиферацию. Последовательность клеточного цикла включает четко регулируемые фазы G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> и M. В постмитотический период (G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>) клетка находится в состоянии покоя. В этот период происходит накопление материала (РНК) с целью подготовки к переходу в фазу синтеза S, когда происходит репликация ДНК. Временная точка, характеризующаяся моментом необратимого перехода к делению (из фазы G<sub>1</sub> к фазе S), называется точкой рестрикции R. Вторая подоб-

ная точка выявлена в фазу G2 и предупреждает необходимость перехода фазы G2 в фазу M до тех пор, пока не произойдет восстановление поврежденной ДНК. Во время фазы G2 осуществляются контроль за точностью произошедшей редупликации ДНК с исправлением, возможно, допущенных неточностей, а также накопление энергетических ресурсов для предстоящего митоза. Наконец, в фазу M происходит митоз (деление ядра) и цитокинез (деление цитоплазмы). Важно отметить, что описываемый процесс находится под жестким генетическим контролем. Регуляторными протеинами клеточного цикла являются циклины (A, B, D, E) и циклинзависимые киназы (Cdk-1, Cdk-2, Cdk-4, Cdk-6), ингибиторы Cdk, такие как p21WAF1, p27KIP1, p73 и другие, а также фосфорилированная ретинобластома pRb. Перечисленные ингибиторы называются опухолевыми супрессорами. Отсутствие их экспрессии или потеря активности проявляются в прогрессировании канцерогенеза [64, 132, 133].

Сегодня выяснено, что многие флавоноиды регулируют активность протеинов клеточного цикла, что обуславливает ингибирование пролиферации раковых клеток. При этом обеспечивается воздействие на различные точки этого процесса. Например, показано, что апоптоз сопровождается уменьшением количества клеток, пребывающих в периоде G0/G1, и увеличением числа клеток, находящихся в периоде G2/M, что указывает на задержку клеточного цикла в фазах G2 и M [21, 134].

Обращаясь к действию конкретных флавоноидов, отметим, что кверцетин вызывал задержку периода G2/M клеток линии сквамозной эзофагальной карциномы посредством повышения экспрессии ингибиторов Cdkp73 и p21WAF1, а это приводило к снижению активности циклина B1 [135]. В недавнем исследовании выявлено, что кверцетин задерживал прогрессию клеточного цикла раковых клеток в фазу S, прямо воздействуя на ДНК. Последнее привело к активации апоптоза. Авторы цитируемой работы назвали кверцетин многообещающим кандидатом в терапии рака [136]. При изучении действия другого флавонола – кемпферола выяснилось, что он индуцировал задержку клеточного цикла в фазу G1 в пределах 6 ч и периода G2/M в пределах 12 ч в клетках толстой кишки человека. При этом задержка клеточного цикла наблюдалась на фоне ингибирования как циклинов A, D1 и E, так и циклинзависимых киназ Cdk-2, Cdk-4 и Rb [137]. В экспериментах, проведенных на клетках лейкемии человека, кемпферол активировал точку рестрикции фазы G2, что обусловило не толь-

ко задержку клеточного цикла, но и активацию фосфорилирования протеина p53 с последующей индукцией митохондриального апоптоза [138]. Сходным образом флавоноид апигенин повышал скорость апоптоза, индуцируя задержку клеточного цикла в период G2/M в клетках гепатомы. Показано также, что апигенин блокировал пролиферацию клеток лейкемии не только в период G2/M, но и в более ранний период G0/G1 [104, 139]. Задержка клеточного цикла, наблюдавшаяся в клетках лейкемии при использовании другого флавоноид байкалеина, была обусловлена воздействием на раннюю фазу G1 [140]. Подобным образом флаван-3-ол EGCG наряду с индукцией апоптоза вызывал задержку клеточного цикла клеток анапластической тиреоидной карциномы, угнетая циклин B1 и Cdk-1, одновременно активируя ингибитор Cdk p21 [85]. Флаванон гесперидин вызывал задержку клеточного цикла клеток рака шейки матки, подавляя на клеточном уровне экспрессию циклинов D1 и E1, а также циклинзависимой киназы Cdk-2 [141]. Существенная задержка клеточного цикла выявлена при изучении ряда изофлавонов. Так, цитотоксичность дайдзеина на различных клеточных линиях наряду с индукцией апоптоза за счет ингибирования экспрессии антиапоптозных протеинов была обусловлена задержкой клеточного цикла в период G2/M [142]. Интересно, что отмеченные в приведенной работе изменения происходили на фоне индуцирования повышенного уровня реактивных форм кислорода. Формонетин подавлял пролиферацию клеток рака легкого человека, индуцируя задержку клеточного цикла в фазе G1. Причем выявленному эффекту сопутствовали изменения протеинов циклина A, циклина D1 и протеина p21. Наряду с этим активировался апоптоз, что было обусловлено повышением фосфорилированного протеина p53 [143]. В другой работе этот же изофлавоноид проявил активность в виде задержки клеточного цикла в фазе G1 клеток рака предстательной железы, что было обусловлено инактивацией каскада Akt/циклин D1/Cdk-4 [144].

Следует заметить, что в механизмах противоопухолевого действия флавоноидов сохраняется много белых пятен. До сих пор, например, не ясна роль прооксидантного эффекта некоторых флавоноидов в развитии канцерогенеза. Не исключено, что стимулирование образования активных форм кислорода должно усиливать цитотоксичность в отношении опухолевых клеток.

Подводя итоги обзора, отметим, что сегодня не вызывает сомнений благоприятное влияние пищевых флавоноидов на организм человека, обуслов-

ленное их высокой биологической активностью. В последние десятилетия установлено, что рассмотренными выше видами действия биологическая активность флавоноидов отнюдь не исчерпывается. Кроме хорошо известных антиоксидантного, противовоспалительного и противоопухолевого эффектов следует отметить такие виды активности, как противоишемическая, антигипертензивная, противодиабетическая, противомикробная, противовирусная, антитромбогенная, эстрогенная, нейротропная и др. Это косвенно подтверждается огромным количеством эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы.

В то же время существует много проблем, препятствующих как целенаправленному клиническому применению флавоноидов, так и созданию на их основе индивидуальных высокоэффективных лекарственных препаратов. Первая из них определяется особенностями фармакокинетики флавоноидов. Подавляющее большинство выявленных видов фармакологической активности подтверждено в экспериментах *in vitro*, но достигнуть их адекватной концентрации в организме ввиду особенностей метаболизма удастся далеко не всегда. К существенному же повышению дозировки большинство клиницистов относится с оправданной настороженностью по причине возможных и пока не установленных побочных эффектов. Кроме того, механизмы их фармакологического действия, учитывая современные подходы к требованиям доказательной медицины, нуждаются в дальнейшем углубленном комплексном изучении. Тем не менее нам близок оптимистический взгляд на перспективу клинического применения флавоноидов, что, кроме выявленного многообразия биологической активности, обусловлено относительной дешевизной получения лекарственных препаратов и большой распространенностью этих пищевых полифенолов в окружающей нас природе.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Soulinna E.M., Buchsbaum R.N., Racker E. The effect of flavonoids on aerobic glycolysis and growth of tumor cells. *Cancer Res.* 1975; 35 (7): 1865–1872.
- Edwards J.M., Raffauf R.F., Le Quesne P.W. Antineoplastic activity and cytotoxicity of flavones, isoflavones and flavanones. *J. Nat. Prod.* 1979; 42 (1): 85–91. DOI: 10.1021/np50001a002.
- Molnár J., Béládi I., Domonkos K., Földeák S., Boda K., Veckenstedt A. Antitumor activity of flavonoids on NK/Ly ascites tumor cells. *Neoplasma.* 1981; 28 (1): 11–18.
- Castillo M.H., Perkins E., Campbell J.H., Doerr R., Hassett J.M., Kandaswami C., Middleton E. The effects of the bioflavonoids quercetin on squamous cell carcinoma of head and neck origin. *Am. J. Surg.* 1989; 158 (4): 351–355. DOI: 10.1016/0002-9610(89)90132-3.
- Caltagirone S., Rossi C., Poggi A., Ranelletti F.O., Natali P.G., Brunetti M., Aiello F.B., Piantelli M. Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential. *Int. J. Cancer.* 2000; 87 (4): 595–600. DOI: 10.1002/1097-0215(20000815)87: 4<595::aid-ijc21>3.0.co; 2-5.
- Denison M.S., Pandini A., Nagy S.R., Baldwin E.P., Bonati L. Ligand binding and activation of the Ah receptor. *Chem. Biol. Interact.* 2002; 141 (1–2): 3–24. DOI: 10.1016/s0009-2797(02)00063-7.
- Denison M.S., Nagy S.R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43 (1): 309–334. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828.
- Murakami A., Ashida H., Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett.* 2008; 269 (2): 315–325. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.03.046.
- Kandaswami C., Lee L.T., Lee P.P., Hwang J.J., Ke F.C., Huang Y.T., Lee M.T. The antitumor activities of flavonoids. *In Vivo.* 2005; 19 (5): 895–909.
- Christensen K.Y., Naidu A., Parent M.E., Pintos J., Abrahamowicz M., Siemiatycki J., Koushik A. The risk of lung cancer related to dietary intake of flavonoids. *Nutr. Cancer.* 2012; 64 (7): 964–974. DOI: 10.1080/01635581.2012.717677.
- Zamora-Ros R., Not C., Guiny E., Luján-Barroso L., Garcia R.M., Biondo S., Salazar R., Moreno V. Association between habitual dietary flavonoid and lignin intake and colorectal cancer in a Spanish case-control study (The Bellvitge Colorectal Cancer Study). *Cancer Causes Control.* 2013; 24 (3): 549–557. DOI: 10.1007/s10552-012-9992-z.
- Woo H.D., Lee J., Choi I.I., Kim C., Lee J., Kwon O., Kim J. Dietary flavonoids and gastric cancer risk in a Korean population. *Nutrients.* 2014; 6 (11): 4961–4973. DOI: 10.3390/nu6114961.
- Tse G., Eslick G.D. Soy and isoflavone consumption and risk of gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2016; 55 (1): 63–73. DOI: 10.1007/s00394-014-0824-7.
- Zhou Y., Zheng J., Li Y., Xu D.P., Li S., Chen Y.M., Li H.B. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients.* 2016; 8 (8): E515. DOI: 10.3390/nu 8080515.
- Hui C., Qi X., Qianyong Z., Xiaoli P., Jundong Z., Mantian M. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54318. DOI: 10.1371/journal.pone.0054318.
- Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacogn. Rev.* 2014; 8 (16): 122–146. DOI: 10.4103/0973-7847.134247.
- Yin F., Giuliano A.E., Law R.E., Van Herle A.J. Apigenin inhibits growth and induces G2/M arrest by modulating



- cyclin-CDK regulators and ERK MAP kinase activation in breast carcinoma cells. *Anticancer Res.* 2001; 21 (1A): 413–420.
18. Johnson I.T., Williamson G., Musk S.R.R. Anticarcinogenic factors in plant foods: A new class of nutrients? *Nutr. Res. Rev.* 1994; 7 (1): 175–204. DOI: 10.1079/nrr19940011.
  19. Amin A.R.M.R., Kucuk O., Khuri F.R., Shin D.M. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (16): 2712–2725. DOI : 10.1200/jco.2008.20.6235.
  20. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Long.* 2009; 2 (5): 270–278. DOI: 10.4161/oxim.2.5.9498.
  21. Pratheeshkumar P., Sreekala C., Zhang Z., Budhraj A., Ding S., Son Y.O., Wang X., Hitron A., Kim H.J., Wang L., Lee J.C., Shi X. Cancer prevention with promising natural products: Mechanisms of action and molecular targets. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012; 12 (10): 1159–1184. DOI: 10.2174/187152012803833035.
  22. Romano B., Pagano E., Montanaro V., Fortunato A.L., Milic N., Borrelli F. Novel insights into the pharmacology of flavonoids. *Phytother. Res.* 2013; 27 (11): 1588–1596. DOI: 10.1002/ptr. 5023.
  23. Kozłowska A., Szostak-Wegierek D. Flavonoids – food sources and health benefits. *Rocz. Panstw. Zakł. Hig.* 2014; 65 (2): 79–85.
  24. Li Q., Ren F.Q., Yang C.L., Zhou L.M., Liu Y.Y., Xiao J., Zhu L., Wang Z.G. Anti-proliferation effects of isorhamnetin on lung cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (7): 3035–3042. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.7.3035.
  25. Amararathna M., Johnston M.R., Rupasinghe H.P.V. Plant polyphenols as chemopreventive agents for lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (8): 1352. DOI: 10.3390/ijms 17081352.
  26. Middleton E.Jr., Kandaswami C., Theoharidis T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian biology: Implications for inflammations, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52 (4): 673–751.
  27. Mantena S.K. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis.* 2005; 27 (8): 1682–1691. DOI: 10.1093/carcin/bgl030.
  28. Chachar M.K., Sharma N., Dobhal M.P., Joshi Y.C. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn. Rev.* 2011; 5 (9): 1–12. DOI: 10.4103/0973-7847.79093.
  29. Kilani-Jaziri S., Frachet V., Bhourri W., Ghedira K., Chekir-Ghedira L., Ronot X. Flavones inhibit the proliferation of human tumor cancer cell lines by inducing apoptosis. *Drug. Chem. Toxicol.* 2012; 35 (1): 1–10. DOI: 10.3109/01480545.2011.564180.
  30. Majewski G., Lubecka-Pietruszewska K., Kaufman-Szymczak A., Fabianowska-Majewska K. Anticarcinogenic capabilities of plant polyphenols: Flavonoids and stilbene. *Pol. J. Public Health.* 2012; 122 (4): 434–439. DOI: 10.12923/j.0044-2011/122-4/a.19.
  31. Li F., Li S., Li H.B., Deng G.F., Ling W.H., Xu X.R. Antiproliferative activities of tea and herbal infusions. *Food Funct.* 2013; 4 (4): 530–538. DOI: 10.1039/c2fo30252g.
  32. Li F., Li S., Li H.B., Deng G.F., Ling W.H., Wu S., Xu X.R., Chen F. Antiproliferative activity of peels, pulps and seeds of 61 fruits. *J. Funct. Foods.* 2013; 5 (3): 1298–1309. DOI: 10.1016/j.jff.2013.04.016.
  33. Li A.N., Li S., Zhang Y.J., Xu X.R., Chen Y.M., Li H.B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients.* 2014; 6 (12): 6020–6047. DOI: 10.3390/nu6126020.
  34. Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2005; 45 (4): 287–306. DOI: 10.1080/1040869059096.
  35. Aoki Y., Hashimoto A.H., Amanuma K., Matsumoto M., Hiyoshi K., Takano H., Masumura K., Itoh K., Nohmi T., Yamamoto M. Enhanced spontaneous and benzo(a) pyrene-induced mutations in the lung of Nrf2-deficient gpt delta mice. *Cancer Res.* 2007; 67 (12): 5643–5648. DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-3355.
  36. Krajka-Kuźniak V. Induction of phase II enzymes as a strategy in the chemoprevention of cancer and other degenerative diseases. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2007; 61: 627–638.
  37. Xiao H., Lü F., Stewart D., Zhang Y. Mechanisms underlying chemopreventive effects of flavonoids via multiple signaling nodes within Nrf2-ARE and AhR-XRE gene regulatory networks. *Curr. Chem. Biol.* 2013; 7 (2): 151–176. DOI: 10.2174/2212796811307020008.
  38. Zhai X., Lin M., Zhang F., Hu Y., Xu X., Li Y., Liu K., Ma X., Tian X., Yao J. Dietary flavonoid genistein induces Nrf2 and phase II detoxification gene expression via ERKs and PKC pathways and protects against oxidative stress in Caco-2 cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57 (2): 249–259. DOI: 10.1002/mnfr.201200536.
  39. Khan N., Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett.* 2008; 269 (2): 269–280. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.014.
  40. Talalay P., De Long M.J., Prochaska H.J. Identification of a common chemical signal regulating the induction of enzymes that protect against chemical carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85 (21): 8261–8265. DOI: 10.1073/pnas.85.21.8261.
  41. Graziani Y., Winikoff J., Chayoth R. Regulation of cyclic AMP level and lactic acid production in Ehrlich ascites tumor cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1977; 497 (2): 499–506. DOI: 10.1016/0304-4165(77)90207-0.
  42. Jullien M., Villaudy J., Golde A., Harel L. Inhibition by quercetin of the release of density-dependent inhibition of cell growth in RCV-transformed chicken cells. *Cell. Biol. Int. Rep.* 1984; 8 (11): 939–947. DOI: 10.1016/0309-1651(84)90192-9.

43. Shao J.J., Zhang A.P., Qin W., Zheng L., Zhu Y., Chen X. AMP-activated protein kinase (AMPK) activation is involved in chrysin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured A549 lung cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 423 (3): 448–453. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.05.123.
44. Yang Y., Wolfram J., Boom K., Fang X., Shen H., Ferrari M. Hesperetin impairs glucose uptake and inhibits proliferation of breast cancer cells. *Cell. Biochem. Funct.* 2013; 31 (5): 374–379. DOI: 10.1002/cbf.2905.
45. Azevedo C., Correia-Branco A., Araújo J.R., Guimarães J.T. The chemopreventive effect of the dietary compound kaempferol on the MCF-7 human breast cancer cell lines is dependent in inhibition of glucose cellular uptake. *Nutr. Cancer.* 2015; 67 (3): 504–513. DOI: 10.1080/01635581.2015.1002625.
46. Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S., Ogawara H., Watanabe S., Itoh N., Shibuya M., Fukami Y. Genistein a specific inhibitor of tyrosine kinases. *J. Biol. Chem.* 1987; 262 (12): 5592–5595.
47. Merlini G.T., Xu Y.H., Ishii S., Clark A., Semba K., Toyoshima K., Yamamoto T., Pastan I. Amplification and enhanced expression of the epidermal growth factor receptor gene in A431 human carcinoma cells. *Science.* 1994; 224 (4647): 417–419. DOI: 10.1126/science.6200934.
48. Agullo G., Gamet-Payrastra L., Manenti S., Viala C., Révész C., Chap H., Payrastra B. Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase: A comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 53 (11): 1649–1657. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)82453-7.
49. Kyle E., Neckers L., Takimoto C., Curt G., Bergan R. Genistein-induced apoptosis of prostate cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity. *Mol. Pharmacol.* 1997; 51 (2): 193–200. DOI: 10.1124/mol.51.2.193.
50. Yang E.B., Zhang K., Cheng L.Y., Mack P. Butein, a specific protein kinase inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 245 (2): 435–438. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8452.
51. Huang Y.T., Hwang J.J., Lee P.P., Ke F.C., Huang J.H., Huang C.J., Kandaswami C., Middleton E., Lee M.T. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 128 (5): 999–1010. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702879.
52. Lee L.T., Huang Y.T., Hwang J.J., Lee P.P., Ke F.C., Nair M.P., Kanadaswami C., Lee M.T. Blockade of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by quercetin and luteolin leads to growth inhibition and apoptosis of pancreatic tumor cells. *Anticancer Res.* 2002; 22 (3): 2103–2114.
53. Lee E.J., Oh S.Y., Sung M.K. Luteolin exerts anti-tumor activity through the suppression of epidermal growth factor receptor-mediated pathway in MDA-MB-231 ER-negative breast cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50 (11): 4136–4143. DOI: 10.1016/j.fct.2012.08.025.
54. Ruan J., Zhang L., Yan L., Liu Y., Yue Z., Chen L., Wang A.Y., Chen W., Zheng S., Wang S., Lu Y. Inhibition of hypoxia-induced epithelial mesenchymal transition by luteolin in non-small cell lung cancer cells. *Mol. Med. Rep.* 2012; 6 (1): 232–238. DOI: 10.3892/mmr.2012.884.
55. Куликова К.В., Кибардин А.В., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Сигнальный путь Wnt и его значение для развития меланомы. *Современные технологии в медицине.* 2012; 3: 107–112. [Kulikova K.V., Kibardin A.V., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Larin S.S. The Wnt signaling pathway and its significance for the development of melanoma. *Sovremennye tekhnologii v meditsine – Modern Technologies in Medicine.* 2012; 3: 107–112 (in Russ.)].
56. Татарский В.В. Сигнальный путь Wnt: перспективы фармакологического регулирования. *Успехи мол. онкол.* 2016; 3 (1): 28–31. [Tatarskiy V.V. Wnt signaling pathway: perspectives of pharmacological regulation. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii – Advances in Molecular Oncology.* 2016; 3 (1): 28–31 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-1-28-31.
57. Amado N.G., Fonseca B.F., Cerqueira D.M., Neto V.M., Abreu J.G. Flavonoids: potential WNT/beta-catenin signaling modulators in cancer. *Life Sci.* 2011; 89 (15–16): 545–554. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.05.003.
58. Martinez N.P., Kanno D.T., Pereira J.A., Cardinali I.A., Priolli D.G. Beta-catenin and E-cadherin tissue “content” as prognostic markers in left-side colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2011; 8 (3): 129–135. DOI: 10.3233/dma-2011-0843.
59. Tanaka T., Ashii T., Mizuno D., Mori T., Yamaji R., Nakamura Y., Kumazawa S., Nakayama T., Akagawa M. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses growth of AZ521 human gastric cancer cells by targeting the DEAD-box RNA helicase p68. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50 (10): 1324–1335. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.024.
60. Saud S.M., Young M.R., Jones-Hall Y.L., Ileva L., Evbuomwan M.O., Wise J., Colburn N.H., Kim Y.S., Bobe G. Chemopreventive activity of plant flavonoid isorhamnetin in colorectal cancer is mediated by oncogenic Src and beta-catenin. *Cancer Res.* 2013; 73 (17): 5473–5484. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-0525.
61. Lepri S.R., Zanelatto L.C., Da S.P., Sartori D., Ribeiro L.R., Mantovani M.S. Effects of genistein and daidzein on cell proliferation kinetics in HT29 colon cancer cells: The expression of CTNBP1 (beta-catenin) and BIRC5 (survivin). *Hum. Cell.* 2014; 27 (2): 78–84. DOI: 10.1007/s13577-012-0051-6.
62. Orfali G.C., Duarte A.C., Bonadio V., Martinez N.P., de Araújo M.E.M.B., Priviero F.B.M., Carvalho P.O., Priolli D.G. Review of anticancer mechanisms of isoquercetin. *WJCO.* 2016; 7 (2): 189–199. DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.189.
63. Srinivasan A., Thangavel C., Liu Y., Shoye S., Den R.B., Selvakumar P., Lakshmikuttyamma A. Quercetin regu-

- lates beta-catenin signaling and reduces the migration of triple negative breast cancer. *Mol. Carcinog.* 2016; 55 (5): 743–756. DOI: 10.1002/mc.22318.
64. Князькин И.В., Цыган В.Н. Апоптоз в онкоурологии. СПб.: Наука, 2007: 240. [Knyazkin I.V., Tsygan V.N. Apoptosis in oncology. SPb.: Science, 2007: 240 (in Russ.)].
  65. Ramos S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J. Nutr. Biochem.* 2007; 18 (7): 427–442. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.004.
  66. Pan M.H., Ho C.T. Chemopreventive effects of natural dietary compounds on cancer development. *Chem. Soc. Rev.* 2008; 37 (11): 2558–2574. DOI: 10.1039/b801558a.
  67. Surh Y.J. NF-kappa B and Nrf2 as potential chemopreventive targets of some anti-inflammatory and antioxidative phytonutrients with anti-inflammatory and antioxidative activities. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008; 17 (Suppl. 1): 269–272.
  68. Kumi-Diaka J., Sanderson N.A., Hall A. The mediating role of caspase-3 protease in the intracellular mechanism of genistein-induced apoptosis in human prostatic carcinoma cell lines, DU 145 and LNCaP. *Biol. Cell.* 2000; 92 (8-9): 595–604. DOI: 10.1016/s0248-4900(00)01109-6.
  69. Hu M.L. Dietary polyphenols as antioxidants and anticancer agents: More questions than answers. *Chang Gung Med. J.* 2011; 34 (5): 449–460.
  70. Kim D.A., Jeon Y.K., Nam M.J. Galangin induces apoptosis in gastric cancer cells via regulation of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase isozyme L1 and glutathione S-transferase P. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50 (3–4): 684–688. DOI: 10.1016/j.fct.2011.11.039.
  71. Pan H., Zhou W., He W., Liu K., Ding Q., Ling L., Zha X., Wang S. Genistein inhibits MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cell growth by inhibiting NF-kappaB activity via the Notch-1 pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2012; 30 (2): 337–343. DOI: 10.3892/ijmm.2012.990.
  72. Ramachandran L., Manu K.A., Shanmugam M.K., Li F., Siveen K.S., Vali S., Kapoor S., Abbasi T., Surana R., Smoot D.T., Ashktorab H., Tan P., Ahn K.S., Yap C.W., Kumar A.P., Sethi G. Isorhamnetin inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis through the modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation pathway in gastric cancer. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (45): 38028–38040. DOI: 10.1074/jbc.m112.388702.
  73. Tsui K.H., Chung L.C., Feng T.H., Chang P.L., Juang H.H. Upregulation of prostate-derived Ets factor by luteolin causes inhibition of cell proliferation and cell invasion in prostate carcinoma cells. *Int. J. Cancer.* 2012; 130 (12) : 2812–2823. DOI: 10.1002/ijc.26284.
  74. Wang L.M., Xie K.P., Huo H.N., Shang F., Zou W., Xie M.J. Luteolin inhibits proliferation induced by IGF-1 pathway dependent ERalpha in human breast cancer MCF-7 cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (4): 1431–1437. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1431.
  75. Bishayee K., Ghosh S., Mukherjee A., Sadhukhan R., Mondal J., Khuda-Bukhsh A.R. Quercetin induces cytochrome-c release and ROS accumulation to promote apoptosis and arrest the cell cycle in G2/M, in cervical carcinoma: Signal cascade and drug-DNA interaction. *Cell. Prolif.* 2013; 46 (2): 153–163. DOI: 10.1111/cpr.12017.
  76. Huang W.W., Tsai S.C., Peng S.F., Lin M.W., Chiang J.H., Chiu Y.J., Fushiya S., Tseng M.T., Yang J.S. Kaempferol induces autophagy through AMPK and AKT signaling molecules and causes G2/M arrest via downregulation of CDK1/cyclin B in SK-HEP-1 human hepatic cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2013; 42 (6): 2069–2077. DOI: 10.3892/ijo.2013.1909.
  77. Park H.J., Jeon Y.K., You D.H., Nam M.J. Daidzein causes cytochrome c-mediated apoptosis via the Bcl-2 family in human hepatic cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 60: 542–549. DOI: 10.1016/j.fct.2013.08.022.
  78. Tian T., Li J., Li B., Wang Y., Li M., Ma D., Wang X. Genistein exhibits anti-cancer effects via down-regulating FoxM1 in H446 small-cell lung cancer cells. *Tumor Biol.* 2014; 35 (5): 4137–4145. DOI: 10.1007/s13277-013-1542-0.
  79. Feng J., Chen X., Wang Y., Du Y., Sun Q., Zang W., Zhao G. Myricetin inhibits proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 408 (1–2): 163–170. DOI: 10.1007/s11010-015-2492-1.
  80. Li C., Zhao Y., Yang D., Yu Y., Guo H., Zhao Z., Zhang B., Yin X. Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9. *Biochem. Cell. Biol.* 2015; 93 (1): 16–27. DOI: 10.1139/bcb-2014-0067.
  81. Hayakawa S., Saeki K., Sazuka M., Suzuki Y., Shoji Y., Ohta T., Kaji K., You A., Isemura M. Apoptosis induction by epigallocatechin gallate involves its binding to Fas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 285 (5): 1102–1106. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5293.
  82. Hastak K., Gupta S., Ahmad N., Agarwal M.K., Agarwal M.L., Mukhtar H. Role of p53 and NF-kappaB in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells. *Oncogene.* 2003; 22 (31): 4851–4859. DOI: 10.1038/sj.onc.1206708.
  83. Kawai K., Tsuno N.H., Kitayama J., Okaji Y., Yazawa K., Asakage M., Sasaki S., Watanabe T., Takahashi K., Nagawa H. Epigallocatechin gallate induces apoptosis of monocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (1): 186–191. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.005.
  84. Nishikawa T., Nakajima T., Moriguchi M., Jo M., Sekoguchi S., Ishii M., Takashima H., Katagishi T., Kimura H., Minami M., Itoh Y., Kagawa K., Okanoue T. A green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of Bcl-2 family proteins. *J. Hepatol.* 2006; 44 (6): 1074–1082. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.11.045.
  85. Lim Y.C., Cha Y.Y. Epigallocatechin 3 gallate induces growth inhibition and apoptosis of human anaplastic thy-

- roid carcinoma cells through suppression of EGFR/ERK pathway and cyclin B1/CDK1 complex. *J. Surg. Oncol.* 2011; 104 (7): 776–780. DOI: 10.1002/jso.21999.
86. Onoda C., Kuribayashi K., Nirasawa S., Tsuji N., Tanaka M., Kobayashi D., Watanabe N. Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in gastric cancer cell lines by down-regulating survivin expression. *Int. J. Oncol.* 2011; 38, (5): 1403–1408. DOI: 10.3892/ijo.2011.951.
  87. Shimizu M., Adachi S., Masuda M., Kozawa O., Moriwaiki H. Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55 (6): 832–843. DOI: 10.1002/mnfr.201000622.
  88. Hirano T., Abe K., Gotoh M., Oka K. Citrus flavone tangeretin inhibits leukaemic HL-60 cell growth partially through induction of apoptosis with less cytotoxicity on normal lymphocytes. *Br. J. Cancer.* 1995; 72 (6): 1380–1388. DOI: 10.1038/bjc.1995.518.
  89. Arul D., Subramanian P. Naringenin (citrus flavonone) induces growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Pathol. Oncol. Res.* 2013; 19 (4): 763–770. DOI: 10.1007/s12253-013-9641-1.
  90. Sambantham S., Radha M., Paramasivam A., Anandan B., Malathi R., Chandra S.R., Jayaraman G. Molecular mechanism underlying hesperetin-induced apoptosis by in silico analysis and in prostate cancer PC-3 cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14 (7): 4347–4352. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4347.
  91. Palit S., Kar S., Sharma G., Das P.K. Hesperetin induces apoptosis in breast carcinoma by triggering accumulation of ROS and activation of ASK1/JNK pathway. *J. Cell. Physiol.* 2015; 230 (8): 1729–1739. DOI: 10.1002/jcp.24818.
  92. Choi E.J., Kim G.H. Apigenin induces apoptosis through a mitochondria/caspase-pathway in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2009; 44 (3): 260–265. DOI: 10.3164/jcfn.08-230.
  93. Cai J., Zhao X.L., Liu A.W., Nian H., Zhang S.H. Apigenin inhibits hepatoma cell growth through alteration of gene expression patterns. *Phytomedicine.* 2011; 18 (5): 366–373. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.006.
  94. Lu H.F., Chie Y.J., Yang M.S., Lu K.W., Fu J.J., Yang J.S., Chen H.Y., Hsia T.C., Ma C.Y., Ip S.W., Chung J.G. Apigenin induces apoptosis in human lung cancer H460 cells through caspase- and mitochondria-dependent pathways. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30 (8): 1053–1061. DOI: 10.1177/0960327110386258.
  95. Alshatwi A.A., Ramesh E., Periasamy V.S., Subash-Babu P. The apoptotic effect of hesperetin on human cervical cancer cells is mediated through cell cycle arrest, death receptor, and mitochondrial pathways. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013; 27 (6): 581–592. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2012.01061.x.
  96. Kim M.E., Ha T.K., Yoon J.H., Lee J.S. Myricetin induces cell death of human colon cancer cells via BAX/BCL2-dependent pathway. *Anticancer Res.* 2014; 34 (2): 701–706.
  97. Lee H.S., Cho H.J., Yu R., Chun H., Park J. Mechanisms underlying apoptosis-inducing effects of Kaempferol in HT-29 human colon cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (2): 2722–2737. DOI: 10.3390/ijms15022722.
  98. Dai W., Gao Q., Qiu J., Yuan J., Wu G., Shen G. Quercetin induces apoptosis and enhances 5-FU therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol.* 2015; 37 (5): 6307–6313. DOI: 10.1007/s13277-015-4501-0.
  99. Iyer S.C., Gopal A., Halagowder D. Myricetin induces apoptosis by inhibiting P21 activated kinase 1 (PAK1) signaling cascade in hepatocellular carcinoma. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 407 (1–2): 223–237. DOI: 10.1007/s11010-015-2471-6.
  100. Jo S., Ha T.K., Han S.H., Kim M.E., Jung I., Lee H.W., Bae S.K., Lee J.S. Myricetin induces apoptosis of human anaplastic thyroid cancer cells via mitochondria dysfunction. *Anticancer Res.* 2017; 37 (4): 1705–1710. DOI: 10.21873/anticancer.11502.
  101. Герштейн Е.С., Щербakov А.М., Ошкина Н.Е., Кушлинский Н.Е., Огнерубов Н.А. Ключевые компоненты NF-κB-сигнального пути в опухолях больных раком молочной железы. *Вестник Тамбовского университета.* 2013; 18 (6–2): 3292–3297. [Gershtein E.S., Shcherbakov A.M., Oshkina N.E., Kushlinskiy N.E., Ognerubov N.A. Key components of NF-κB-signaling pathway in tumors of patients with breast cancer. *Vestnik Tambovskogo universiteta – Bulletin of Tambov University.* 2013; 18 (6-2): 3292–3297 (in Russ.)].
  102. Bin H.B., Asim M., Siddiqui I.A., Adhami V.M., Murtaza I., Mukhtar H. Delphinidin, a dietary anthocyanidin in pigmented fruits and vegetables: A new weapon to blunt prostate cancer growth. *Cell. Cycle.* 2008; 7 (21): 3320–3326. DOI: 10.4161/cc.7.21.6969.
  103. Yun J.M., Afaq F., Khan N., Mukhtar H. Delphinidin, an anthocyanidin in pigmented fruits and vegetables induces apoptosis and cell cycle arrest in human colon cancer HCT116 cells. *Mol. Carcinog.* 2009; 48 (3): 260–270. DOI: 10.1002/mc.20477.
  104. Cai X., Ye T., Liu C., Lu W., Lu M., Zhang J., Wang M., Cao P. Luteolin induces G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells. *Toxicol. Vitro.* 2011; 25 (7): 1385–1391. DOI: 10.1016/j.tiv.2011.05.009.
  105. Yen H.R., Liu C.V.J., Yeh C.C. Naringenin suppresses TPA-induced tumor invasion by suppressing multiple signal transduction pathways in human hepatocellular carcinoma cells. *Chem. Biol. Interact.* 2015; 235: 1–9. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.04.003.
  106. Bracke M.E., Castronovo V., Van Cauwenberge R.M., Coopman P., Vakaet L., Strojny P., Foidart J.M., Mareel M.M. The antiinvasive flavonoid (+)-catechin binds to laminin and abrogates the effect of laminin on cell morphology and adhesion. *Exp. Cell. Res.* 1987; 173 (1): 193–205. DOI: 10.1016/0014-4827(87)90345-4.
  107. Кондакова И.В., Клишо Е.В., Савенкова О.В., Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.А. Патогенетическая значи-

- мость системы матриксных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке головы и шеи. *Сибирский онкол. журнал*. 2011; 1: 29–33. [Kondakova I.V., Klisho E.V., Savenkova O.V., Choinzonov E.L. Pathogenetic significance of the system of matrix metalloproteinases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – Siberian Oncological Journal*. 2011; 1: 29–33 (in Russ.)].
108. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акуш. и жен. бол.* 2012; 61 (1): 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Zhurnal akusberstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 61 (1): 113–125 (in Russ.)].
  109. Kim M.H. Flavonoids inhibit VEGF/bFGF-induced angiogenesis *in vitro* by inhibiting the matrix-degrading proteases. *J. Cell. Biochem.* 2003; 89 (3): 529–538. DOI: 10.1002/jcb.10543.
  110. Moon S.K., Cho G.O., Jung S.Y., Gal S.W., Kwon T.K., Lee Y.C., Madamanchi N.R., Kim C.H. Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: Role of ERK1/2, cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 301 (4): 1069–1078. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)00091-3.
  111. Zhang X.M., Huang S.P., Xu Q. Quercetin inhibits the invasion of murine melanoma B16-BL6 cells by decreasing pro-MMP-9 via the PKC pathway. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 53 (1): 82–88. DOI: 10.1007/bf02665357.
  112. Shao Z.M., Wu J., Shen Z.Z. Barsky S.H. Genistein inhibits both constitutive and EGF-stimulated invasion in ER-negative human breast carcinoma cell lines. *Anti-cancer Res.* 1998; 18 (3A): 1435–1439.
  113. Magee P.J., McGlynn H., Rowland I.R. Differential effects of isoflavones and lignans on invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells *in vivo*. *Cancer Lett.* 2004; 208 (1): 35–41. DOI: 10.1016/j.canlet.2003.11.012.
  114. Ende C., Gebhardt R. Inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 activities by selected flavonoids. *Planta Med.* 2004; 70 (10): 1006–1008. DOI: 10.1055/s-2004-832630.
  115. Demeule M., Brossard M., Pagé M., Gingras D., Béliveau R. Matrix metalloproteinase inhibition by green tea catechins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1478 (1): 51–60. DOI: 10.1016/s0167-4838(00)00009-1.
  116. Garbisa S., Sartor L., Biggin S., Salvato B., Benelli R., Albini A. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer.* 2001; 91 (4): 822–832. DOI: 10.1002/1097-0142(20010215)91:4<822::aid-cnrc1070>3.0.co;2-g.
  117. Tate P., God J., Bibb R., Lu Q., Larcom L.L. Inhibition of metalloproteinase activity by fruit extracts. *Cancer Lett.* 2004; 212 (2): 153–158. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.03.025.
  118. Scholar E.M., Toews M.L. Inhibition of invasion of murine mammary carcinoma cells by the tyrosine kinase inhibitor genistein. *Cancer Lett.* 1994; 87 (2): 159–162. DOI: 10.1016/0304-3835(94)90217-8.
  119. Sounni N.E., Paye A., Host L., Noël A. MT-MMPS as regulators of vessel stability associated with angiogenesis. *Front. Pharmacol.* 2011. 2-article 111. DOI: 10.3389/fphar.2011.00111.eCollection 2011.
  120. Basagiannis D., Zografou S., Murphy C., Fotsis T., Morbidelli L., Ziche M., Bleck C., Mercer J., Christoforidis S. VEGF induces signalling and angiogenesis by directing VEGFR2 internalisation through micropinocytosis. *J. Cell. Sci.* 2016; 129 (21): 4091–4104. DOI: 10.1242/jcs.188219.
  121. Singh A.K., Seth P., Anthony P., Husain M.M., Madhavan S., Mukhtar H., Maheshwari R.K. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenic differentiation of human endothelial cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2002; 401 (1): 29–37. DOI: 10.1016/s0003-9861(02)00013-9.
  122. Osada M., Imaoka S., Funae Y. Apigenin suppress the expression of VEGF, an important factor for angiogenesis, in endothelial cells via degradation of HIF-1 [alpha] protein. *FEBS Lett.* 2004; 575 (1–3): 59–63. DOI: 10.1016/febslet.2004.08.036.
  123. Shukla S., Bhaskaran N., Babcook M.A., Fu P., MacLennan G.T., Gupta S. Apigenin inhibits prostate cancer progression in TRAMP mice via targeting PI3K/Akt/FoxO pathway. *Carcinogenesis.* 2014; 35 (2): 452–460. DOI: 10.1093/carcin/bgt316.
  124. Walsh L.J., Trinchieri G., Waldorf H.A., Whitaker D., Murphy G.F. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88 (10): 4220–4224. DOI: 10.1073/pnas.88.10.4220.
  125. Middleton E.Jr., Anné S. Quercetin inhibits of lipopolysaccharide-induced expression of endothelial intercellular adhesion molecule-1. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107 (1–3): 435–436. DOI: 10.1159/000237071.
  126. Zhao X., Wang Q., Yang S., Chen C., Li X., Liu J., Zou Z., Cai D. Quercetin inhibits angiogenesis by targeting calcineurin in the xenograft model of human breast cancer. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 781: 60–68. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.03.063.
  127. Fotsis T., Pepper M.S., Aktas E., Breit S., Rasku S., Adlercreutz H., Wähälä K., Montesano R., Schweigerer L. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and *in vitro* angiogenesis. *Cancer Res.* 1997; 57 (14): 2916–2921.
  128. Kruse F.E., Jossen A.M., Fotsis T., Schweigerer L., Rohrschneider K., Völcker H.E. Inhibition of neovascularization of the eye by dietary factors exemplified by isoflavonoids. *Ophtalmologie.* 1997; 94 (2): 152–156. DOI: 10.1007/s003470050097.

129. Bellou S., Karali E., Bagli E., Al-Maharik N., Morbidelli L., Ziche M., Adlercreutz H., Murphy C., Fotsis T. The isoflavone metabolite 6-methoxyequol inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Mol. Cancer*. 2012; 11 (1): 35. DOI: 10.1186/1476-4598-11-35.
130. Bagli E., Stefaniotou M., Morbidelli L., Ziche M., Psillas K., Murphy C., Fotsis T. Luteolin inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis: Inhibition of endothelial cell survival and proliferation by targeting phosphatidylinositol 3'-kinase activity. *Cancer Res*. 2004; 64 (21): 7936–7946. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-3104.
131. Wu X.Y., Xu H., Wu Z.F., Chen C., Liu J.Y., Wu G.N., Yao X.Q., Liu F.K., Li G., Shen L. Formononetin, a novel FGFR2 inhibitor, potently inhibits angiogenesis and tumor growth in preclinical models. *Oncotarget*. 2015; 6 (42): 44563–44578. DOI: 10.18632/oncotarget.6310.
132. Malumbers M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: A changing paradigm. *Nat. Rev. Cancer*. 2009; 9 (3): 153–166. DOI: 10.1038/nrc2602.
133. Araújo J.R., Gonzalves P., Martel F. Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutr. Res*. 2011; 31 (2): 77–87. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.01.006.
134. Jun D.Y., Park H.S., Kim J.S., Kim J.S., Park W., Song B.H., Kim H.S., Taub D., Kim Y.H. 17[alpha]-Estradiol arrests cell cycle progression at G2/M and induces apoptotic cell death in human acute leukemia Jurkat T cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2008; 231 (3): 401–412. DOI: 10.1016/j.taap.2008.05.023.
135. Zhang Q., Zhao X.H., Wang Z.J. Cytotoxicity of flavones and flavonols to a human esophageal squamous cell carcinoma cell line (KYSE-510) by induction of G2/M arrest and apoptosis. *Toxicol. in Vitro*. 2009; 23 (5): 797–807. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.04.007.
136. Srivastava S., Somasagara R.R., Hedge M., Nishana M., Tadi S.K., Srivastava M., Choudhary B., Raghavan S.C. Quercetin, a natural flavonoid interacts with DNA, arrests cell cycle and causes tumor regression by activating mitochondrial pathway of apoptosis. *Sci. Rep*. 2016; 6: 24049. DOI: 10.1038/srep.24049.
137. Cho H.J., Park J. H.Y. Kaempferol induces cell cycle arrest in HT-29 human colon cancer cells. *J. Cancer Prev*. 2013; 18 (3): 257–263. DOI: 10.15430/jcp.2013.18.3.257.
138. Kim K.Y., Jang W.Y., Lee J.Y., Jun D.Y., Ko J.Y., Yun Y.H., Kim Y.H. Kaempferol activates G2-checkpoint of the cell cycle resulting in G2-arrest and mitochondria-dependent apoptosis in human acute leukemia Jurkat T cells. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2016; 26 (2): 287–294. DOI: 10.4014/jmb.1511.11054.
139. Ruela-de-Sousa R., Fuhler G., Blom N., Ferreira C.V., Aoyama H., Peppelenbosch M.P. Cytotoxicity of apigenin on leukemia cell lines: Implications for prevention and therapy. *Cell. Death Dis*. 2010; 1 (1): e19. DOI: 10.1038/cddis.2009.18.
140. Yu C., Zeng J., Yan Z., Ma Z., Liu S., Huang Z. Baicalein antagonizes acute megakaryoblastic leukemia in vitro and in vivo by inducing cell cycle arrest. *Cell Biosci*. 2016; 6: 20. DOI: 10.1186/s13578-016-0084-8.
141. Wang Y., Yu H., Zhang J., Gao J., Ge X., Lou G. Hesperidin inhibits HeLa cell proliferation through apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress pathways and cell cycle arrest. *BMC Cancer*. 2015; 15: 682. DOI: 10.1186/s12885-015-1706-y.
142. Han B.J., Li W., Jiang G.B., Lai S.H., Zhang C., Zeng C.C., Liu Y.J. Effects of daidzein in regards to cytotoxicity in vitro, apoptosis, reactive oxygen species level, cell cycle arrest and the expression of caspase and Bcl-2 family proteins. *Oncol. Rep*. 2015; 34 (3): 1115–1120. DOI: 10.3892/or.2015.4133.
143. Yang Y., Zhao Y., Ai X., Cheng B., Lu S. Formononetin suppresses the proliferation of human non-small cell lung cancer through induction of cell arrest and apoptosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7 (12): 8453–8461.
144. Li T., Zhao X., Mo Z., Huang W., Yan H., Ling Z., Ye Y. Formononetin promotes cell cycle arrest via downregulation of Akt/cyclin D1/CDK4 in human prostate cancer cells. *Cell. Physiol. Biochem*. 2014; 34 (4): 1351–1358. DOI: 10.1159/000366342.

## Сведения об авторе

Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, АМГУ, г. Барнаул.

(✉) Зверев Яков Федорович, e-mail: zver@agmu.ru.

Поступила в редакцию 22.05.2017

Подписана в печать 14.12.2018

## Author information

Zverev Yakov F., DM, Professor, Department of Pharmacology, ASMU, Barnaul, Russian Federation.

(✉) Zverev Yakov F., e-mail: zver@agmu.ru.

Received 22.05.2017

Accepted 14.12.2018