DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-33-39

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФЛАВОНОИДОВ

Е. А. Солёнова, С. И. Павлова[1]

Представлены сведения об антибактериальных и иммуномодулирующих эффектах флавоноидов. Проанализированы значения минимальных подавляющих концентраций представителей различных классов флавоноидов в отношении патогенов человека. Описаны взаимодействия флавоноидов с антибактериальными лекарственными средствами, а также их влияние на формирование бактериальных биопленок. Представлены сведения о влиянии флавоноидов на некоторые механизмы врожденного и адаптивного иммунитета человека и животных. Приведенные современные литературные данные обосновывают перспективу использования некоторых классов флавоноидов с целью повышения эффективности антимикробной терапии.

Ключевые слова: антимикробные средства; бактериальные биопленки; врожденный и адаптивный иммунитет; минимальная подавляющая концентрация; флавоноиды.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальной проблемой современности является рост и распространение резистентности к антимикробным лекарственным препаратам. Одним из перспективных путей ее решения является изыскание новых классов соединений, влияющих как на патогенные бактерии и их естественные формы существования (бактериальные биопленки), так и на механизмы противоинфекционного иммунитета макроорганизма.

В последние десятилетия среди таких перспективных соединений выделяется класс флавоноидов, на изучении антимикробных и иммунотропных эффектов которого сосредоточено множество исследований. Помимо способности подавлять рост патогенных бактерий, образование ими бактериальных биопленок, а также модулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ, флавоноиды характеризуются сравнительно низкой токсичностью. Так однократное парентеральное введение кверцетина или цитрина (до 50 мг/кг), апигенина или госсипола (до 100 мг/кг), гиперина (до 500 мг/кг), пеларгонина (до 1000 мг/кг) не вызывало проявлений токсичности и гибели животных, а длительное (в течение 1 – 2 лет) введение крысам рутина, кверцетина, кверцитрина, гесперидина, нарингина, цитрина (1 % рациона питания) не вызывало задержки прироста массы тела, потери аппетита, изменений со стороны крови и внутренних органов. При этом изменение структуры флавоноидов (замена гидроксильных групп на атомы галогенов, введение нитрогрупп, метильных и ацетильных заместителей, а также “раскрытие” пиранового кольца) увеличивало их токсичность [1]. Таким образом, наличие антибактериальных, иммуномодулирующих свойств, а также низкая токсичность создают предпосылки для систематизации имеющихся современных данных с целью изыскания среди флавоноидов наиболее перспективных соединений в качестве потенциальной основы для создания лекарственных средств.

Классификация флавоноидов и их фармакокинетические особенности

Флавоноиды являются вторичными метаболитами высших растений, участвующими в регуляции процессов роста, размножения, в защите от патогенов, а также в становлении микробно-растительного симбиоза [2]. Флавоноиды — низкомолекулярные полифенольные соединения, которые подразделяются на 8 классов (табл. 1).

С точки зрения перспективы использования в качестве лекарственных средств, важными являются фармакокинетические особенности флавоноидов. Фармакокинетика флавоноидов зависит, в первую очередь, от особенностей химического строения, молекулярной массы и степени гликозилирования молекулы. Результаты клинического исследования 7-дневной диеты, богатой флавоноидами (кверцетином, кемпферолом, апигенином и лютеолином) у здоровых добровольцев показали, что данные вещества всасывались как в неизменном виде (биодоступность до 60 %) [14, 38], так и в виде метаболитов [21]. При этом изофлавоны оказались наиболее хорошо усваиваемыми флавоноидами, что позволяет полагать об их перспективе в качестве лекарственных средств [38]. Стоит отметить, что в настоящее время ведутся исследования по улучшению фармакокинетики флавоноидов [40], в частности — по увеличению их биодоступности при приеме внутрь [6].

При поступлении в организм некоторые флавоноиды трансформируются в другие с участием микрофлоры желудочно-кишечного тракта: например, анаэробные бактерии (*E. ramulus* и *C. orbiscindens*) способст-

[1] ФГБОУ ВО “Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова”, Россия, Чебоксары, проспект Московский, дом 15.

вуют превращению апигенина в лютеолин в толстой кишке [21]. Нативные, а также преобразованные микрофлорой кишечника флавоноиды отчасти выводятся с калом, другие, всасываясь, подвергаются цитохром Р-450 (CYP450)-зависимому превращению в энтероцитах и гепатоцитах, флавоноид-агликоны также конъюгируют с глюкуроновой кислотой, подвергаются метилированию и сульфатированию [26]. Примечательна способность образования активных метаболитов (агликонов) из флавоноидов, циркулирующих в плазме крови в виде неактивных глюкуронидов, при локальных воспалительных поражениях за счет экспрессирующих β-глюкуронидазу макрофагов (“парадокс флавоноидов”) [40], что может быть актуальным для реализации эффектов флавоноидов при инфекционно-воспалительном процессе.

Помимо того, что сами флавоноиды подвергаются CYP450-зависимому окислению, накоплено немало экспериментальных данных об ингибировании флавоноидами работы данных изоферментов (табл. 2). При этом продемонстрирована связь между таковой и химической структурой флавоноида: галлатированные катехины (катехин-3-О-галлат, эпигаллокатехин-3-О-галлат), в отличие от негаллатированных, ингибировали активность CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 *in vitro*, агликон диосмина (диосметин) подавлял экспрессию CYP2C9 [46], в отличие от диосмина [12].

Ингибирующее влияние флавоноидов на активность изоферментов CYP450 подтверждено в исследованиях по влиянию флавоноидов на микросомальный метаболизм лекарственных препаратов бензодиазепинового ряда. Например, мирицетин замедлял скорость метаболизма диазепама [15], а диосметин и лютеолин ингибировали метаболизм мидазолама, подавляя активность и экспрессию CYP3A4 и CYP3A5 [46].

Отсутствие ингибирующего влияния на работу системы CYP450 человека отмечено лишь у соединений класса антоцианов, что наделяет их преимуществом среди других флавоноидов – потенциальных лекарственных средств. Однако с учетом того, что флавоноиды быстро трансформируются (некоторые — с образованием активных метаболитов) и обладают относительно коротким периодом полувыведения [38], изменение ими активности изоферментов системы CYP450 может быть фармакологически незначимым и не является, на наш взгляд, препятствием для изыскания среди них потенциальных лекарственных субстанций.

Антибактериальная активность флавоноидов

Представители отдельных классов флавоноидов обладают различной антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенов человека с МПК от 0,2 до 3200 мкг/мл. Среди них, на наш взгляд, представляют наибольший интерес вещества, обладающие антибактериальной активностью с МПК менее 20 мкг/мл (табл. 3).

Среди представителей грамположительной флоры к флавоноидам высоко чувствительны бактерии рода *Staphylococcus*. В частности, МПК некоторых халконов в отношении *S. aureus* (в том числе клинические изоляты *MRSA*) находились в диапазоне 1,56 – 25 мкг/мл [16]. Антибактериальная активность флавоноидов в отношении патогенных штаммов *S. pyogenes* невысока: нарингенин и мирицетин подавляли рост некоторых клинических изолятов *S. pyogenes* в концентрации 50 мкг/мл.

Практический интерес вызывают антибактериальные эффекты флавоноидов в отношении микобактерий, однако соединений с высокой активностью на сегодняшний день не выявлено: прекаторин С ингибировал рост *M. tuberculosis* в концентрации более 31,25 мкг/мл [18], аментофлавон — более 500 мкг/мл.

Антибактериальные эффекты флавоноидов в отношении грамотрицательных микроорганизмов исследованы *in vitro* в отношении штаммов различных видов [22, 35]. В условиях распространения мультирезистентных энтеробактерий актуально, что рост некоторых из них подавляется флавоноидами в относительно высоких концентрациях (табл. 2). Так, активность нарингенина и кверцетина в отношении *K. pneumoniae* и *E. coli* выявлена в концентрациях ≥ 4 мкг/мл.

В аспекте изучения безопасности потенциальных антимикробных веществ для человека актуально изучение влияния флавоноидов на его кишечную микробиоту. Установлено, что кверцетин лишь в высоких

Таблица 1. **Классификация флавоноидов и их некоторые представители**

Основные классы	Представители
Флавоны	Аментофлавон, апигенин, диосметин, лютеолин, кверцетин, байкалин, рутин, вогонин, хризин
Флавонолы	Мирицетин, галангин, кемпферол, кемпферол-3-О-софоросид, кемпферола 3-О-(6′-О-ацетил)-β-D-галактопиранозид, икариин
Флаваноны	Нарингин, нарингенин, 8-пренил-нарингенина, пиноцембрин
Флаванонолы	Астильбин
Флаванолы	Катехин-3-О-галлат, эпигаллокатехин-3-О-галлат, эпигаллокатехина галлат, плюмбокатехин А
Антоцианы	Дельфинидин, керационин, цианидин, антоцианидин
Халконы	Ликвиритин, изоликвиритигенин, ликохалкон А, ликохалкон С, 2′,4′-дигидрокси-2-метоксихалкон, 2,2′,4′-тригидроксихалкон, 2′,4′-дигидроксихалкон, эхинатин, ксантогумол, флоретин, 1,3-бис-(2-гидроксифенил)пропенона
Изофлавоны	Гесперидин, генистеин, формононетин, биоханин А, глабридин, изотрифолиол, прекаторин С, даидзин

концентрациях подавлял рост *Lactobacillus spp*. (МПК = 50 мкг/мл), *B. galacturonicus*, а также *R. gauvreauii*, колонизирующих кишечник человека (МПК = 20 – 50 мкг/мл). Наринген и гесперитин вовсе не оказывали антимикробного действия в отношении них [19]. А даидзин и генистеин, напротив, стимулировали рост лакто- и бифидобактерий [56].

В настоящее время, несмотря на множество экспериментальных исследований, посвященных антибактериальной активности флавоноидов, знаний о механизмах антибактериального действия недостаточно. Существуют указания на то, что кверцетин может увеличивать проницаемость цитоплазматической мембраны *S. epidermitis* [41], тогда как мишенью глабридина в отношении *S. aureus* может быть фермент топоизомераза IV [50]. Однако обсуждаются вопросы связи структура — активность для данного класса соединений [20], а также целесообразность химической модификации их структуры с целью повышения антибактериальной активности.

Вероятно, перспективным в создании лекарственного средства с избирательным действием в отношении патогенных бактерий следует отметить нарингенин, способный подавлять рост штаммов *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* в относительно низких концентрациях и не оказывающий антимикробного действия в отношении некоторых представителей микробиоты кишечника.

Таким образом, флавоноиды различных классов способны подавлять рост грамположительных и грамотрицательных патогенных бактерий. Однако до сих пор отсутствуют данные о способности флавоноидов достигать концентрации, сопоставимой с МПК, в органах и тканях человека и животных, что требует дальнейшего изучения фармакокинетики флавоноидов как потеницальных лекарственных средств. Учитывая низкую биодоступность многих флавоноидов [38], предполагаем, что тканевые концентрации будут меньше, чем МПК. Имеющиеся данные о биодоступности флавоноидов позволяют лишь косвенно оценивать распределение их в тканях. Например, известно, что изоликвиритигенин достигает наибольшей концентрации в тканях печени, почках, селезенке, легких, что делает его весьма перспективным в изучении эффективности при инфекции дыхательных путей и септических процессах.

Таблица 2. **Ингибирование флавоноидами изоферментов системы CYP450**

Флавоноид	Изофермент CYP450	Источник
Нарингин, нарингенин	CYP3A	[12]
Аментофлавон, апигенин	CYP 1B1 > CYP1A1	[15]
Диосметин, лютеолин	CYP3A4 и CYP3A5	[46]
Мирицетин	CYP 1B1 > CYP1A1	[15]
Катехин-3-О-галлат, эпигаллокатехин-3-О-галлат	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	[49]
Изоликвиритигенин	CYP4A	[59]
Гесперидин	CYP2C9	[46]

Влияние флавоноидов на приобретенную резистентность бактерий к антимикробным средствам

С учетом способности грамположительных и грамотрицательных бактерий в процессе жизнедеятельности вырабатывать ряд механизмов резистентности, наряду с изучением прямых антимикробных эффектов, актуальны исследования влияния флавоноидов на механизмы приобретенной резистентности бактерий к лекарственным средствам. Так флавоноиды способны влиять на активное выведение антимикробных средств из бактериальной клетки, их ферментативную инактивацию, а также формирование бактериальных биопленок. В частности, было показано, что эпигаллокатехина галлат подавляет экспрессию генов насоса оттока (efflux-pump) *MRSA*, а также предотвращает инактивацию β-лактамных антибиотиков пенициллиназой *S. aureus in vitro* за счет ее высокой внеклеточной активности [58].

Значительную долю исследований о влиянии флавоноидов на приобретенную резистентность составляют данные о способности флавоноидов подавлять образование бактериальных биопленок на различных поверхностях [39, 43, 51]. Особенно примечательно, что она проявляется также в тех концентрациях, в которых флавоноид не обладает антибактериальным действием (выше его МПК в отношении данного патогена) [8].

Важную практическую значимость имеют исследования флавоноидов, подавляющих образование бактериальных биопленок грамположительными бактериями, в частности рода *Staphylococcus*. Ингибирование формирования биопленок бактериями рода *Staphylococcus* отмечено у следующих соединений: ксантогумола, 2′,4′-дигидрокси-2-метоксихалкона, 2,2′,4′-тригидроксихалкона, 2′,4′-дигидроксихалкона, 8-пренилнарингенина, апигенина, физетина, хризина, лютеолина, кверцетина [34]. Стоит обратить внимание на наличие таковой активности у синтетического халкона — 1,3-бис-(2-гидроксифенил)пропенона в отношении клинических изолятов *MRSA* в довольно низких концентрациях (6,25 мкг/мл) [10], что позволяет рассматривать данный класс как один из наиболее перспективных в изучении способности подавлять образование бактериальных биопленок *S. aureus*.

Активно изучается влияние флавоноидов на механизмы формирования биопленок бактериями рода *Staphylococcus*. Показано, что ликохалкон А изменяет экспрессию 817 генов *S. aureus*, ассоциированных с формированием бактериальной биопленки [51]. Обработка байкалином уже сформированной бактериальной биопленки снижает концентрацию стафилококкового энтеротоксина А и α-гемолизина, а также тормозит экспрессию генов, ответственных за межбактери-

альные связи, чувствительных к плотности популяции (систему *quorum sensing*) [39].

Не менее важное значение для патогенеза инфекционного процесса человека и для формирования устойчивости к антимикробным средствам имеют исследования влияния флавоноидов на бактериальные биопленки грамотрицательных бактерий. В литературе широко представлены исследования активности флавоноидов в отношении *P. aeruginosa*. Так плюмбокатехин А и кемпферола 3-O-(6′-O-ацетил)-β-D-галактопиранозид подавляли *in vitro* образование биопленок *P. aeruginosa* [30], дигидромирицетин — на поверхности уретральных катетеров. Изучаются и механизмы подавления бактериальных биопленок *P. aeruginosa*. Эпигаллокатехина галлат нарушал образование амилоидных фибрилл матрикса бактериальной биопленки *P. aeruginosa* [55]. Однако такие эффекты флавоноидов представлены в более высоких концентрациях, чем в отношении бактерий рода *Staphylococcus*. В частности, кверцетин лишь в концентрации 16 мкг/мл ингибировал выработку факторов вирулентности (пиоцианин, протеазу и эластазу) и способствовал ингибированию системы quorum sensing [43].

Имеются немногочисленные данные об ингибировании флавоноидами биопленок других грамотрицательных бактерий. Так, нарингенин, гесперидин, неогесперидин, апигенин, хризин, лютеолин, протокатехин, 3-гидроксихалкон и мирицетин демонстрировали подавление формирования бактериальных биопленок *E. coli* [9] и/или *H. influenzae* [33]. Также изучаются механизмы подавления бактериальных биопленок. Показано, что лютеолин препятствует прикреплению уропатогенных штаммов *E. coli* к эпителиальным клеткам мочевого пузыря человека *in vitro*, снижая липофильные свойства ее поверхности и экспрессию гена *fimH* адгезина 1-го типа [54].

В качестве потенциального механизма преодоления резистентности бактерий к антимикробным средствам представляет интерес изучение синергизма антимикробных средств и флавоноидов. Показано, что комбинирование антимикробных средств с флавоноидами приводит к снижению МПК антимикробного средства, а у некоторых — в отношении нескольких видов бактерий (табл. 3). Например, эпигаллокатехина галлат восстанавливал чувствительность резистентных клинических изолятов *K. pneumoniae* к имипенему, а также коллекционных штаммов *S. aureus* и его клинических изолятов к окситетрациклину [22]. Помимо этого эпигаллокатехина галлат проявлял синергизм с гентамицином в отношении клинических изолятов *MRSA* [22].

Среди накопленных данных о взаимодействии антимикробных препаратов и флавоноидов большую часть составляют исследования о синергизме таковых в отношении *S. aureus*, значимость которого подтверждает наличие синергизма в отношении *MRSA* [47, 48, 57]. В отношении *S. aureus* изучается взаимодействие β-лактамов, фторхинолонов, тетрациклинов, макролидов с флавоноидами (табл. 4). Особенно подробно изучено взаимодействие между флавоноидами и β-лактамными антибиотиками в отношении *S. aureus* на моделях *in vitro* [27, 45]. В частности, подавление роста клинических изолятов *MRSA* и *MSSA* было особенно выражено при комбинации эпигаллокатехина галлата с бензилпенициллином или оксациллином. Комбинации β-лактамов/гликопептидов и флавоноидов в концентрациях ниже МПК демонстрировали антибактериальную активность в отношении *VISA*. Комбинации пивалоксиметилового конъюгата кверцетина с ампициллином/цефепимом проявляли синергизм в отношении *VISA*, а с ванкомицином — в отношении и *VISA* и *MRSA* [27]. При этом описаны механизмы действия комбинаций с некоторыми антибактериальными препаратами. Так, сочетание галангина и цефтазидима усиливало повреждение ультраструктур клеток бактерий *in vitro*, а апигенин в комбинации с ампициллином/цефтриаксоном оказывал повреждающее действие на клеточную стенку и плазматическую мембрану *MRSA*.

Не столь многочисленны исследования синергизма флавоноидов и антибактериальных препаратов в отношении грамотрицательных бактерий (табл. 4). Так о синергизме флавоноидов с антибиотиками в отношении подавления роста *K. pneumoniae* известно немного, но практический интерес представляет синергизм между байкалеином и мирицетином с β-лактамными антибиотиками (цефотаксим, амоксициллин + клаву-

Таблица 3. **Антибактериальная активность флавоноидов в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий человека**

Флавоноид	Штамм	МПК, мкг/мл	Источник
Кверцетин	*S. aureus* ATCC 6538	2	[20]
	K. pneumoniae ATCC 13883, *E. coli* ATCC 25922	> 4	
Галангин	*S. aureus* ATCC 6538	0,5	
	K. pneumoniae ATCC 13883	0,5	
Нарингенин	*S. aureus* ATCC 6538	> 4	
	K. pneumoniae ATCC 13883	> 4	
	E. coli ATCC 25922	4	
Ликохалкон А	*S. aureus* IFO 3007	1,56	[24]
Ликохалкон С		6,25	
Эхинатин		25	

лановая кислота, ампициллин + сульбактам, цефокситин) в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующей β-лактамазы расширенного спектра [13].

На наш взгляд, наиболее перспективным направлением в изыскании средств для борьбы с приобретенной резистентностью среди флавоноидов является изучение эффектов флавонов в отношении *S. aureus*.

Влияние флавоноидов на врожденный и адаптивный иммунитет человека и животных

В реализации антимикробной защиты *in vivo* важное значение имеет функционирование иммунной системы макроорганизма. Известно, что эффективное распознавание и удаление инфекционного патогена реализуется за счет взаимодействия врожденного и приобретенного звеньев иммунитета. К настоящему времени накоплено значительное количество данных о способности различных классов флавоноидов влиять на механизмы всех этапов иммунитета человека и животных.

Описана способность различных флавоноидов изменять экспрессию рецепторов врожденного иммунитета, например, Toll-подобных рецепторов (TLR), участвующих в распознавании антигенных детерминант патогена при инвазии [44]. Так, некоторые флавоноиды способствуют увеличению экспрессии TLR на макрофагах млекопитающих и грызунов (табл. 5).

В ряде исследований подтверждена способность флавоноидов изменять функциональную активность фагоцитов. Как известно, результатом активации врожденного иммунитета является изменение экспрессии генов провоспалительных цитокинов за счет активации адапторных белков, протеинкиназ и транскрипционных факторов. Активация фагоцитов с усилением их эффекторного потенциала (поглотительная и переваривающая способность, продукция активных форм кислорода и азота) приводит к развитию воспалительной реакции, направленной на элиминацию патогена. Байкалин, генистеин и апигенин активируют поглощение фагоцитами *S. aureus*. При этом отмечено наличие взаимосвязи “структура — активность”: байкалеин более выраженно стимулирует фагоцитоз у мышей, чем глюкуронид байкалина, предположительно, из-за наличия у макрофагов β-глюкуронидазы, способствующей деконъюгации глюкуронида байкалина в активную форму (байкалеин) [40]. Однако в экспериментах *in vitro* с использованием активированных фагоцитов или эпителиальных клеток подавляющее большинство флавоноидов ингибировало экспрессию TLR эффекторными клетками врожденного иммунитета. Эпигаллокатехина галлат подавлял у мышей экспрессию TLR-4, TLR-9, TLR-2 на макрофагах в легких, а также образование NO [52]. Флаванонол астильбин подавлял экспрессию TLR-4 и провоспалительных цитокинов. Изотрифолиол подавлял активность циклооксигеназы-2, образование NO, ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли ФНО-α, ингибируя передачу сигналов при активации TLR в липополисахарид-индуцированных макрофагах мышей линии RAW264.7 [36]. Пиноцембрин также снижал выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и угнетал образование активных форм азота.

Ингибирование флавоноидами синтеза провоспалительных цитокинов происходит также и за счет воздействия на внутриклеточные сигнальные молекулы. Известно, что экспрессия многих цитокинов и хемокинов в ответ на стимуляцию TLR моноцитов/макрофагов модулируется факторами транскрипции, среди которых одним из главных является ядерный фактор-каппа B (NF-κB). Так, снижение выработки ИЛ-1α,β пиноцембрином, кверцетином, нарингенином, биоханином А, ликвиритином, а также изоликвиритигенином было связано с подавлением активации NF-κB в липополисахарид-стимулированных макрофагах мышей [23]. Байкалин, ингибируя сигнальные пути, опосредованные NF-κB, p38 MAPK и JNK, уменьшал образование ИЛ-6 и ИЛ-8 в кератиноцитах человека.

Анализ приведенных данных показывает, что влияние флавоноидов на функциональную активность фагоцитов направлено преимущественно на снижение продукции активных форм кислорода и азота [25, 28], что коррелирует с уменьшением как экспрессии и активации TLR, так и на выработку провоспалительных цитокинов. Однако в литературе отсутствуют доказа-

Таблица 4. **Синергизм некоторых флавоноидов и антимикробных средств в отношении патогенных бактерий человека *in vitro***

Флавоноид	Лекарственное средство	Штамм	FICI*	Источник
Генистеин	Норфлоксацин	*S. aureus* SA1199B	0,38	[57]
Байкалин	Тетрациклин	*S. aureus* M079 (*TRSA*)	0,445	[42]
	Окситетрациклин		0,418	
	Пенициллин G, амоксициллин	*S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* (клинические изоляты)	0,14 – 0,38	[45]
	Цефотаксим	*K. pneumoniae* (ESBL+)	0,38	[13]
Апигенин	Ампициллин, цефтриаксон	*S. aureus* (*MRSA*, *MSSA* клинические изоляты)	0,18 – 0,47	[7]
Эпигаллокатехина галлат	Меропенем	*A. baumannii* (клинический изолят)	< 0,5	[35]

* FICI — (fraction inhibitory concentration index) — индекс фракционной ингибирующей концентрации.

Таблица 5. **Влияние флавоноидов на некоторые показатели врожденного иммунитета**

Флавоноид	Эффект	Источник
Апигенин	Подавление экспрессии TLR-4, образования NO	[32]
Лютеолин	Подавление образования NO	[25]
Генистеин	Увеличение экспрессии TLR-2, активация фагоцитоза	[11, 28]
Икариин	Увеличение экспрессии TLR-9	[53]
Мирицетин	Стимуляция образования NO	[25]
Дельфинидин, керационин, цианидин	Стимуляция образования NO	[25]

тельства потенцирования флавоноидами инфекционного процесса *in vivo*. По результатам исследований *in vivo* такие флавоноиды, как лютеолин, апигенин, кверцетин, генистеин и антоцианидин, ингибируя активацию NF-κB, снижали образование ФНО-α и NO макрофагами, микроглиальными клетками и тучными клетками мышей и крыс, уменьшая выраженность септического шока [31, 32].

Помимо изменения врожденных иммунных реакций [5], описана способность флавоноидов влиять на адаптивный иммунный ответ мышей [4], при котором запускается пролиферация Th- и антигензависимая дифференцировка их различных субпопуляций. В литературе все больше появляется сведений об эффективности флавоноидов модулировать иммунный ответ, опосредованный субпопуляциями Т-лимфоцитов (Th1, Th2, Th17). Некоторые флавоноиды *in vitro* способны угнетать секрецию ИЛ-2 и пролиферацию митоген-активированных лимфоцитов человека [11].

Так как ИЛ-17 дефицитные мыши более восприимчивы к стафилококковым инфекциям [37], актуальными могут быть исследования по изучению влияния флавоноидов на ответ Th17, поскольку эти клетки, продуцирующие ИЛ-17, привлекают нейтрофилы и активируют синтез антимикробных пептидов на начальных этапах тканевого воспаления, формируя защитную систему от внеклеточных патогенов (бактерий). Однако большинство исследований на животных посвящено влиянию флавоноидов на Th17 и ИЛ-17 при аутоиммунной патологии, а не на иммунопатогенез инфекционного процесса. При этом известно, что нарингенин [23] и генистеин [11], ингибируя выработку ИЛ-6 макрофагами, снижали дифференцировку естественных Т-лимфоцитов по пути Th17. Подавляющее действие на Th17-путь дифференцировки у мышей выявлено также у икариина [17]. Напротив, флавоноиды корней солодки, основным из которых является халкон изоликвиритигенин, способствовали увеличению выработки ИЛ-17 активированными лимфоцитами мышей в различных экспериментальных моделях [3], биоханин А, формононетин и дайдзеин также усиливали выработку ИЛ-17 лимфоцитами человека [29], что может отражать дифференцировку Th17.

На наш взгляд, среди флавоноидов, большинство представителей которых подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, требуют дальнейшего изучения халконы (в частности, изоликвиритигенин и его производные), которые, вероятно, стимулируя Th17 иммунный ответ, могут способствовать реализации иммунного ответа в отношении внеклеточных патогенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сведения о наличии антибактериальной активности флавоноидов, преодолении резистентности бактерий (синергизм с антибактериальными препаратами, способность подавлять образование бактериальных биопленок патогенов человека), а также об их влиянии на иммунитет указывают на необходимость углубленного изучения антимикробного потенциала флавоноидов с целью изыскания новых способов борьбы с резистентностью наиболее значимых возбудителей инфекций у человека. Имеющиеся данные об антибактериальных эффектах халконов и их синтетических производных, их способности препятствовать формированию бактериальных биопленок в сочетании с иммунотропными механизмами (формирование Th17 типа) позволяют выделить данный класс как один из перспективных в качестве основы поиска лекарственных средств с потенциальной эффективностью в отношении внеклеточных патогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Ю. Корулькин, *Природные флавоноиды*, Академическое изд. “Гео”, Новосибирск (2007).
2. А. О. Овцына, И. А. Тихонович, *Экол. генетика*, **2**(3), 14 – 24 (2004).
3. С. И. Павлова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2012).
4. С. И. Павлова, И. В. Гладков, А. А. Кягова и др., *Рос. иммунол. ж.*, **1**, 279 – 282 (2007).
5. С. И. Павлова, Р. С. Насибов, М. А. Тимаков и др., *Вестник Уральской мед. академ. науки*, **24**(2 – 1), 50 – 51 (2009).
6. М. И. Савельева, Д. А. Сычев, *Ангиология и сосуд. хирургия*, **24**(4), 76 – 79 (2018).
7. K. Akilandeswari, K. Ruckmani, *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, **62**(14), 74 – 82 (2016).
8. K. Arita-Morioka, K. Yamanaka, Y. Mizunoe, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **59**(1), 633 – 641 (2015); doi: 10.1128/AAC.04465-14.
9. A. T. Bernal-Mercado, F. J. Vazquez-Armenta, M. R. Tapia-Rodriguez, et al., *Molecules*, **23**(11), 2813 – 2830 (2018); doi: 10.3390/molecules23112813.
10. D. D. Bozic, M. Milenkovic, B. Ivkovic, et al., *Braz. J. Microbiol.*, **45**(1), 263 – 270 (2014).
11. N. Buathong, S. Poonyachoti, C. Deachapunya, *J. Med. Assoc. Thai.*, 134 – 141 (2016).

12. V. Burkina, V. Zlabek, R. Halsne, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **110**, 109 – 116 (2018); doi: 10.1016/j.bcp. 2016.04.011.
13. W. Cai, Y. Fu, W. Zhang, et al., *BMC Microbiol.*, **16**(1), 181 (2016); doi: 10.1186/s12866-016-0797-1.
14. J. Cao, Y. Zhang, W. Chen, et al., *Br. J. Nutr.*, 249 – 255 (2010); doi: 10.1017/S000711450999170X.
15. A. Chaudhary, K. L. Willett, *Toxicology*, **217**(2 – 3), 194 – 205 (2006).
16. Y. L. Chew, A. M. Mahadi, K. M. Wong, et al., *BMC Complement Altern Med.*, **18**(1), 70 – 78 (2018); doi: 10.1186/s12906-018-2137-5.
17. L. Chi, W. Gao, X. Shu, et al., *Mediators Inflamm.*, **2015**, 392062 – 392071 (2015); doi: 10.1155/2014/392062.
18. E. W. Coronado-Aceves, G. Gigliarelli, A. Garibay-Escobar, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **12**, 92 – 100 (2017); doi: 10.1016/j.jep._2017.05.019.
19. A. Duda-Chodak, *J. Physiol. Pharmacol.*, **63**(5), 497 – 503 (2012).
20. J. Echeverría, J. Opazo, L. Mendoza, et al., *Molecules*, **22**(4), 608 – 622 (2017); doi: 10.3390/molecules22040608.
21. J. C. Espín, A. González-Sarrías, F. A. Tomás-Barberán, *Biochem Pharmacol.*, **139**, 82 – 93 (2017); doi: 10.1016/ j.bcp._2017.04.033.
22. B. S. Fazly Bazzaz, S. Sarabandi, B. Khameneh, et al., *J. Pharmacopuncture*, **19**(4), 312 – 318 (2016); doi: 10.3831/KPI.2016.19.032.
23. M. Gil, Y. K. Kim, S. B. Hong, et al., *PLoS One*, **11**(10), 164 – 186 (2016); doi: 10.1371/journal.pone.0164186.
24. H. Haraguchi, K. Tanimoto, Y. Tamura, et al., *Phytochemistry*, **48**, 125 – 129 (1998).
25. B. M. Hariri, S. J. Payne, B. Chen, et al., *Am. J. Rhinol. Allergy*, **30**(4), 261 – 268 (2016); doi: 10.2500/ajra.2016.30.4331.
26. G. L. Hostetler, R. A. Ralston, S. J. Schwartz, *Adv. Nutr.*, **8**(3), 423 – 435 (2017); doi: 10.3945/an.116.012948.
27. M. K. Kim, T. G. Lee, M. Jung, et al., *Chem. Pharm. Bul. (Tokyo)*, **66**(11), 1019 – 1022 (2018); doi: 10.1248/cpb.c18-00380.
28. A. Kaneko, T. Matsumoto, Y. Matsubara, et al., *Immun. Inflamm. Dis.*, **5**(3), 265 – 279 (2017); doi: 10.1002/iid3.163.
29. H. Kojima, Y. Takeda, R. Muromoto, et al., *Toxicology*, **329**, 32 – 39 (2015); doi: 10.1016/j.tox.2015.01.007.
30. N. N. Kong, S. T. Fang, Y. Liu, et al., *Nat. Prod. Res.*, **28**(12), 928 – 931 (2014); doi: 10.1080/14786419.2014.886205.
31. Y. Kumazawa, K. Kawaguchi, H. Takimoto, *Cur. Pharm. Des.*, **12**(32), 4271 – 4279 (2006).
32. K. S. Kumar, V. Sabu, G. Sindhu, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **59**, 157 – 167 (2018); doi: 10.1016/j.intimp._2018. 04.004.
33. D. Kunthalert, S. Baothong, P. Khetkam, *Microbiol. Immunol.*, **58**(10), 581 – 589 (2014); doi: 10.1111/1348-0421.12194.
34. J. H. Lee, J. H. Park, H. S. Cho, et al., *Biofouling*, **29**(5), 491 – 499 (2013); doi: 10.1080/08927014.2013.788692.
35. S. Lee, G. S. Razqan, D. H. Kwon, *Phytomedicine*, 49 – 55 (2017); doi: 10.1016/j.phymed.2016.11.007.
36. H. Li, J. H. Yoon, H. J. Won, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **45**, 110 – 119 (2017); doi: 10.1016/j.intimp. 2017.01.033.
37. C. Liu, L. Zhu, K. Fukuda, et al., *Sci. Signal.*, **10**(467), 8823 – 8847 (2017); doi: 10.1126/scisignal.aaf8823.
38. C. Manach, G. Williamson, C. Morand, et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**(1), 230 – 242 (2005); doi: 10.1093/ajcn/81.1.230S.
39. P. Marinelli, I. Pallares, S. Navarro, et al., *Sci. Rep.*, **6**, 34552 – 34564 (2016); doi: 10.1038/srep34552.
40. T. Matsumoto, A. Kaneko, J. Koseki, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(2), 328 – 343 (2018); doi: 10.3390/ijms19020328.
41. S. Niu, D. Liu, P. Proksch, et al., *Mar. Drugs*, **13**(4), 2526 – 2540 (2015); doi: 10.3390/md13042526.
42. P. Novy, *J. Antimicrob. Chemother.*, **66**(6), 1298 – 1300 (2011).
43. J. Ouyang, F. Sun, W. Feng, et al., *J. Appl. Microbiol.*, **120**(4), 966 – 974 (2016); doi: 10.1111/jam.13073.
44. F. G. Pérez-Cano, M. Massot-Cladera, M. J. Rodríguez-Lagunas, et al., *Antioxidants (Basel)*, **3**(4), 649 – 670 (2014); doi: 10.3390/antiox3040649.
45. M. Qian, S. Tang, C. Wu, et al., *Int. J. Med. Microbiol.*, **305**(6), 501 – 504 (2015); doi: 10.1016/j.ijmm.2015.05.001.
46. L. Quintieri, S. Bortolozzo, S. Stragliotto, et al., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **25**(5), 466 – 476 (2010).
47. R. Qin, K. Xiao, B. Li, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **14**(1), 1802 – 1821 (2013); doi: 10.3390/ijms14011802.
48. J. Rondevaldova, J. Hummelova, J. Tauchen, et al., *Microb. Drug Resist.*, **24**(1), 24 – 29 (2018); doi: 10.1089/mdr.2017.0033.
49. T. Satoh, H. Fujisawa, A. Nakamura, et al., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **19**(2), 188 – 197 (2016); doi: 10.18433/J3MS5C.
50. V. Singh, A. Pal, M. P. Darokar, *Free Radic Biol Med.*, **87**, 48 – 57, (2015); doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.016.
51. F. Shen, X. Tang, Y. Wang, et al., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **99**(1), 359 – 373 (2015); doi: 10.1007/s00253-014-6076-x.
52. H. Shen, N. Wu, Z. Liu, et al., *Life Sci.*, **170**, 25 – 32 (2017); doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.021.
53. R. Shen, J. H. Wang, *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, **7**(3), 50 – 56 (2018).
54. X. F. Shen, L. B. Ren, Y. Teng, et al., *Food Chem. Toxicol.*, **72**, 204 – 211 (2014); doi: 10.1016/j.fct.2014.07.019.
55. M. Stenvang, M. S. Dueholm, B. S. Vad, et al., *J. Biol. Chem.*, **291**(51), 26540 – 26553 (2016); doi: 10.1074/jbc.M116.739953.
56. L. Vázquez, A. B. Flórez, L. Guadamuro, et al., *Nutrients*, **9**(7), 727 – 735 (2017); doi: 10.3390/nu9070727.
57. S. Y. Wang, Z. L. Sun, T. Liu, et al., *Phytother. Res.*, **28**(7), 1071 – 1076 (2014); doi: 10.1002/ptr.5098.
58. W. H. Zhao, N. Asano, Z. Q. Hu, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **55**(6), 735 – 740 (2003).
59. H. Zheng, Y. Li, Y. Wang, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **280**(1), 10 – 20 (2010); doi: 10.1016/j.taap. 2014.07.018.

Поступила 14.07.20

ANTIBACTERIAL AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF FLAVONOIDS

E. A. Solyonova and S. I. Pavlova

Chuvash State University, Moskovskii prosp. 15, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015 Russia

The article provides an overview of the antibacterial and immunomodulatory effects of flavonoids. In respect of direct antimicrobial activity, the values of minimum inhibitory concentrations (MICs) of various classes of flavonoids against human pathogens are analyzed. The interaction of flavonoids with antibacterial drugs and the role of flavonoids in the formation of bacterial biofilms are described. Information about the influence of flavonoids on some mechanisms of innate and adaptive immunity of humans and animals are presented. Modern literature data substantiate the prospects of using certain classes of flavonoids in order to increase the effectiveness of antimicrobial pharmacotherapy.

Keywords: antimicrobial agents; antibacterial films; inherent and adaptive immunity; minimum inhibitory concentration; flavonoids.