

УДК 581.96.582.262.24(571.1)
AGRI F60

https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/05

АНТИКАНЦЕРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВОНОИДОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

©*Айдын гызы Х.*, ORCID: 0000-0002-9996-4488, канд. биол. наук, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан, *xanim.aydin.58@mail.ru*

©*Зульфугарова М. Б.*, ORCID: 0000-0003-1106-378X, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан, *z_mehriban@hotmail.com*

PLANT FLAVONOIDS ANTICARCINOGENIC ACTIVITY

©*Aydin gyzy H.*, ORCID: 0000-0002-9996-4488, Ph.D., Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, *xanim.aydin.58@mail.ru*

©*Zulfugarova M.*, ORCID: 0000-0003-1106-378X, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, *z_mehriban@hotmail.com*

Аннотация. Ввиду безвредности и отсутствия побочных эффектов лекарственных средств растительного происхождения в последние годы в мировой медицине развернуты широкие исследования в данной области. В настоящем обзоре мы сочли целесообразным кратко рассмотреть результаты экспериментальных и фармакотерапевтических исследований в области поиска и изучения антиканцерогенных свойств природных флавоноидов. Просмотр данных, имеющихся в литературе, показал, что антиканцерогенной активностью обладают как экстракты различных растений, так и индивидуальные флавоноиды. Дальнейшее изучение антиканцерогенного действия флавоноидов растительного происхождения заслуживает пристального внимания, так как теснейшим образом смыкается с проблемой поиска новых методов профилактики и лечения различных видов рака.

Abstract. In view of the safety and absence of side effects of herbal medicines, extensive research in this area has been launched in world medicine in recent years. In this review, we considered it appropriate to briefly review the results of experimental and pharmacotherapeutic studies in the search and study of the anticarcinogenic properties of natural flavonoids. A review of the data available in the literature showed that both extracts and individual flavonoids of various plants have anticarcinogenic activity. Further study of the anticarcinogenic effect of flavonoids of plant origin deserves the closest attention, since it is closely connected with the problem of finding new methods for the prevention and treatment of various types of cancer.

Ключевые слова: флавоноиды, противораковая активность, экстракт.

Keywords: flavonoids, anticancer activity, extract.

Рак представляет собой многоступенчатое заболевание, включающее физические, экологические, метаболические, химические и генетические факторы, которые играют прямую и/или косвенную роль в индукции и прогрессировании рака. Рак является серьезным бременем для общественного здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Рак считается второй основной причиной смертности во всем мире. Сообщается, что зарегистрированная смертность от рака во всем мире составляет 35 миллионов человек в

год [2]. Развитие рака происходит из-за нарушения клеточных механизмов, ответственных за апоптоз и деление клеток [3].

Фитохимические компоненты растений широко используются в качестве альтернативных лекарств для лечения широкого спектра заболеваний [4]. Большинство известных заболеваний вызвано окислительным стрессом, возникающим в организме в результате химического воздействия или инфицирования патогенами, при котором пораженный организм не может вырабатывать достаточное количество антиоксидантов для преодоления образующихся свободных радикалов, также известных как активные формы кислорода [5]. Поэтому организм нуждается в экзогенном источнике антиоксидантов [6].

Свободные радикалы считаются возбудителями тяжелых заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, атеросклероз и инсульт. Окислительный стресс нарушает уровень антиоксидантов в биологической системе, что приводит к повреждению различных клеточных компонентов, таких как ДНК, углеводы, белки и липиды [7].

Исследования авторов показывают, что большинство растительных экстрактов являются потенциальным источником антиоксидантов, что в свою очередь связано с содержанием в их составе фенолов и флавоноидов [8]. Многочисленными исследованиями доказано, что биологически активные вещества растительных экстрактов можно использовать в качестве потенциального источника природных антиоксидантов, избегая пагубного воздействия искусственных антиоксидантов, таких как возможная токсичность и канцерогенез [9]. Природные антиоксиданты действуют как поглотители свободных радикалов, отдавая водород и/или электроны, что сводит к минимуму разрушительное действие этих радикалов [10].

В настоящее время изыскание антиканцерогенных средств ведется как путем синтеза новых соединений, так и выявления активных веществ растительного происхождения. Обладая достаточной биологической активностью и малой токсичностью, они дают менее выраженные побочные реакции. Поэтому выявление новых природных источников флавоноидов, оказывающих антиканцерогенное действие представляется перспективным.

Антиканцерогенная активность флавоноидов

Современная научная медицина все с большим вниманием относится к поиску новых антиканцерогенных средств в ряду природных флавоноидов. Природные флавоноиды — это наиболее распространенные полифенолы, содержащиеся во фруктах, овощах, цветах, шоколаде, чае, вине и других растительных источниках [11–13]. С более чем 9000 членов в этом семействе флавоноиды могут быть разделены на несколько подсемейств, включая флавоны, флаванолы, изофлавоны, флавонолы, флаваноны и флаванолы, которые различаются своими кольцевыми заместителями и степенью насыщения [14, 15]. Однако все соединения этого семейства имеют общую химическую структуру, состоящую из двух бензольных колец, соединенных 3-углеродным мостиком, образующих гетероцикл (C₆-C₃-C₆) [16].

Флавоноиды представляют собой полифенольные соединения, синтезируемые в растениях в виде биоактивных вторичных метаболитов [17], ответственных за их цвет, вкус и фармакологическую активность [18].

Недавние исследования также показывают, что потребление различных фруктов и овощей способно бороться с раком и снизить уровень риска развития рака как минимум на 20%. Исходя из этого, научное сообщество сосредоточило свое внимание на растительных соединениях для борьбы с раком. Было показано, что многие фитоконпоненты, в

особенности флавоноиды обладают высокой противораковой активностью. Это было подтверждено исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Многие исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что флавоноиды обладают высокой активностью в отношении различных линий раковых клеток. Флавоноиды обладают способностью оказывать антипролиферативное и цитотоксическое действие на линии раковых клеток [19].

Некоторые растительные флавоноиды не только подавляют рост опухолевых клеток [20–24], но и вызывают дифференцировку клеток [25]. Экспериментальными исследованиями установлено, что некоторые флавоноиды также проявляют мощную противоопухолевую активность в *in vivo* условиях [26, 27]. Ингибирующее действие флавоноидов на рост злокачественных клеток может быть следствием их вмешательства в активность протеинкиназ, участвующих в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза [28–30].

Антиканцерогенная активность флавоноидов была тестирована как у экстрактов различных растений, так и у индивидуальных компонентов.

Так было установлено, что полифенольные компоненты красного вина, такие как катехин, эпикатехин, кверцетин и ресвератрол, подавляли пролиферацию клеток рака молочной железы человека в пикомолярных концентрациях [31]. Эти соединения также сильно ингибировали рост клеток рака предстательной железы человека [32].

Вэй с соавторами [33] показали, что кверцетин индуцирует апоптоз, характеризующийся типичными морфологическими изменениями, в некоторых линиях опухолевых клеток. Кверцетин также ингибировал синтез белка теплового шока (HSP) 70 в этих клеточных линиях. Выявлена связь между этим эффектом и индукцией кверцетин-индуцированного апоптоза. Цитрусовый флавоноид, тангеретин (5,6,7,8,4'-пентаметоксифлавоноид), индуцировал апоптоз в клетках HL-60 в концентрациях более 2,7 мкМ; флавоноид мало влиял на митоген-стимулированный бластогенный ответ мононуклеарных клеток периферической крови человека [34].

Кнект и его коллеги [35] провели клинические исследования по выявлению взаимосвязи между потреблением флавоноидов и развитием рака легких. В данном исследовании участвовали в общей сложности 9959 финских мужчин и женщин с положительным результатом на рак легких в возрасте от 25 до 99 лет. В результате эксперимента было обнаружено меньшая вероятность возникновения рака легких при более высоком потреблении кверцетина и меньшая вероятность возникновения рака предстательной железы при большем потреблении мирицетина. Исследователи также проанализировали взаимосвязь между потреблением флавоноидов и риском развития рака поджелудочной железы. Результаты показали, что потребление пищи, богатой флавоноидами, может снизить риск рака поджелудочной железы у курящих мужчин. Среди курильщиков также была обнаружена обратная связь между риском развития рака поджелудочной железы и потреблением общих флавоноидов, кверцетина, кемпферола и мирицетина. Таким образом, было доказано, что флавоноиды играют жизненно важную роль в предотвращении возникновения различных видов рака.

Также была проведена работа по методу случай-контроль, основанная на населении Гавайев, чтобы подробно изучить взаимосвязь между вероятностью рака легких и потреблением флавоноидов. Для исследования они взяли 582 человека с положительным результатом на рак легких и такое же количество контрольной группы того же возраста, пола и этнической принадлежности. Потребление богатых флавоноидами натуральных продуктов, таких как лук, грейпфрут, яблоки предотвращало вероятность развития рака легких [36].

Противораковый эффект некоторых флавоноидов предполагает, что они могут предотвращать определенные виды рака.

Известно, что рак молочной железы считается одним из доминирующих видов рака во всем мире, что способствует высокой смертности среди женщин [37]. Во всем мире одна женщина из каждых восьми женщин имеет риск прогрессирования инвазивного рака молочной железы в течение жизни [38]. Показано, что с точки зрения терапии рака обычная химиотерапия вызывает серьезные побочные эффекты, такие как рвота, тошнота, язва желудка и алопеция [39]. Проапоптотические и антипролиферативные свойства биологически активных веществ растительных экстрактов предполагает использование растений в качестве канцеропрофилактической адъювантной терапии [40]. Использование натуральных продуктов в лечении рака считается эффективным способом избежать пагубного воздействия химиотерапевтических препаратов [41].

Одним из широко применяемых противораковых препаратов является вогонин. Он относится к группе флавоноидов, и считается химиотерапевтическим средством для уменьшения побочных эффектов химиотерапии. Он оказывает гепатопротекторное действие и вызывает апоптоз в пути каспазы 3. Кроме того, данное вещество изменяет экспрессию белка p21. В экспериментах на мышах было установлено, что вогонин индуцировал апоптоз при раке легкого [42, 43].

Флавоноид апигенин обладает антимуtagenными свойствами. Апигенин ингибирует бактериальный мутагенез, индуцированный бензо[а]пиреном и 2-аминоантраценом. Механизм его действия основан на улавливание свободных радикалов и способствовании хелатированию металлов в моделях опухолей *in vivo* [44]. Кроме того, апигенин обеспечивает защитный эффект в мышинных моделях рака кожи и толстой кишки [45]. Он также увеличивает концентрацию глутатиона и усиливает эндогенную защиту от окислительного стресса [46].

Среди фенольных соединений (галловая кислота, байкалеин, мирицетин, 7,3'-диметилгесперетин, кверцетин и лютеолин) флавоноид тангеретин показал лучшую противораковую активность в отношении B16F10, SK-MEL-1 и SK-MEL-5 клеточной линии меланомы [47, 48], HepG2, Hep3B и PLC/PRF/5 клеточной линии человеческой гепатомы [49], HL-60 клеточной линии человеческой лейкемии [50] и DMS-14 клеточной линии легких человека, MCF-7 и MDA-MB-435 клеточные линии молочной железы, HT-29 клеточной линии толстой кишки и DU-145 клеточной линии предстательной железы [51].

Было установлено, что кверцетин и нарингенин предотвращают снижение экспрессии мРНК печени в IL-4, p53 и Bcl-2 модели гепатокарциногенеза у крыс, индуцированного диэтилнитрозамином/2-ацетиламинофлуореном [52]. Зао с соавторами установили, что нарингенин ингибировал миграцию клеточной линии рака молочной железы MDA-MR-231 посредством модуляции воспалительных и апоптотических сигнальных путей [53]. Он также подавлял миграцию и инвазию клеток глиобластомы за счет ингибирования активности ERK и p38 [54]. Катехины, особенно эпигаллокатехин галлат, ингибируют NF-κB (nuclear factor κB) путь и подавляют избыточную экспрессию ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2) [55]. Эпикатехин индуцировал NF-κB, AP-1 и Nrf2 посредством передачи сигналов PI3K/AKT и ERK в клетках HepG2 [56].

В другом исследовании было обнаружено, что кверцетин активировал апоптоз в клетках PC-3 и LNCaP, регулируя сигнальный путь p53 [57]. В клетках HL-60 кверцетин активировал внутренний апоптотический каскад, модулирующий ЦОГ-2, активирующий каспазу-3, модулирующий экспрессию Bax, Bad, Bcl-2 и индуцирующий высвобождение цитохрома C

из митохондрий [58]. В клеточной линии гепатомы человека кверцетин индуцировал апоптоз посредством активации каспазы, регуляции Bcl-2 и ингибирования путей PI-3-киназы/Akt и киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) [59]. Кверцетин также способен подавлять пролиферацию раковых клеток за счет ингибирования пути PI3K/Akt [60].

Таким образом, к настоящему времени накоплен богатый набор сведений по антиканцерогенной активности флавоноидов. Однако дальнейшее изучение антиканцерогенного действия флавоноидов растительного происхождения заслуживает пристального внимания, так как теснейшим образом смыкается с проблемой поиска новых методов профилактики и лечения различных видов рака.

Список литературы:

1. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. De Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*, 8(2), e180-e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
3. Hassanpour, S. H., & Dehghani, M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127-129. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>
4. Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., & Quinn, R. J. (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature reviews drug discovery*, 14(2), 111-129. <https://doi.org/10.1038/nrd4510>
5. Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 74, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>
6. Rajendran, P., Nandakumar, N., Rengarajan, T., Palaniswami, R., Gnanadhas, E. N., Lakshminarasiah, U., ... & Nishigaki, I. (2014). Antioxidants and human diseases. *Clinica chimica acta*, 436, 332-347. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>
7. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
8. Tungmunnithum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. (2018). Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview. *Medicines*, 5(3), 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
9. Lourenço, S. C., Moldão-Martins, M., & Alves, V. D. (2019). Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. *Molecules*, 24(22), 4132. <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>
10. Kumar, M., Pratap, V., Nigam, A. K., Sinha, B. K., Kumar, M., & Singh, J. K. G. (2021). Plants as a source of potential antioxidants and their effective nanoformulations. *J. Sci. Res*, 65. <https://doi.org/10.37398/JSR.2021.650308>
11. Chahar, M. K., Sharma, N., Dobhal, M. P., & Joshi, Y. C. (2011). Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacognosy reviews*, 5(9), 1. <https://doi.org/10.4103%2F0973-7847.79093>

12. Katyal, P., Bhardwaj, N., & Khajuria, R. (2014). Flavonoids and their therapeutic potential as anticancer agents; biosynthesis, metabolism and regulation. *World J Pharm Pharm Sci*, 3(6), 2188-216.
13. Harris, Z., Donovan, M. G., Branco, G. M., Limesand, K. H., & Burd, R. (2016). Quercetin as an emerging anti-melanoma agent: a four-focus area therapeutic development strategy. *Frontiers in nutrition*, 3, 48. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00048>
14. Si, H. Y., Li, D. P., Wang, T. M., Zhang, H. L., Ren, F. Y., Xu, Z. G., & Zhao, Y. Y. (2010). Improving the anti-tumor effect of genistein with a biocompatible superparamagnetic drug delivery system. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 10(4), 2325-2331. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.1913>
15. Nema, R., Jain, P., Khare, S., & Pradhan, A. (2015). Flavonoid and cancer prevention—Mini review. *Research in Pharmacy*, 2(2).
16. Hodek, P., Trefil, P., & Stiborová, M. (2002). Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chemico-biological interactions*, 139(1), 1-21. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(01\)00285-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(01)00285-X)
17. Nabavi, S. M., Šamec, D., Tomczyk, M., Milella, L., Russo, D., Habtemariam, S., ... & Shirooie, S. (2020). Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnology advances*, 38, 107316. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>
18. Scarano, A., Chieppa, M., & Santino, A. (2018). Looking at flavonoid biodiversity in horticultural crops: A colored mine with nutritional benefits. *Plants*, 7(4), 98. <https://doi.org/10.3390/plants7040098>
19. Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00298-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00298-X)
20. Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4), 673-751.
21. Huang, Y. T., Hwang, J. J., Lee, P. P., Ke, F. C., Huang, J. H., Huang, C. J., ... & Lee, M. T. (1999). Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *British journal of pharmacology*, 128(5), 999-1010. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702879>
22. Suolinna, E. M., Buchsbaum, R. N., & Racker, E. (1975). The effect of flavonoids on aerobic glycolysis and growth of tumor cells. *Cancer Research*, 35(7), 1865-1872.
23. Scambia, G., Ranelletti, F. O., Panici, P. B., Piantelli, M., Bonanno, G., De Vincenzo, R., ... & Mancuso, S. (1990). Inhibitory effect of quercetin on OVCA 433 cells and presence of type II oestrogen binding sites in primary ovarian tumours and cultured cells. *British journal of cancer*, 62(6), 942-946. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.414>
24. Kandaswami, C., Perkins, E., Soloniuk, D. S., Drzewiecki, G., & Middleton Jr, E. (1991). Antitroliferative effects of citrus flavonoids on a human squamous cell carcinoma in vitro. *Cancer letters*, 56(2), 147-152. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(91\)90089-Z](https://doi.org/10.1016/0304-3835(91)90089-Z)
25. Constantinou, A., Kiguchi, K., & Huberman, E. (1990). Induction of differentiation and DNA strand breakage in human HL-60 and K-562 leukemia cells by genistein. *Cancer Research*, 50(9), 2618-2624.
26. Edwards, J. M., Raffauf, R. F., & Le Quesne, P. W. (1979). Antineoplastic activity and cytotoxicity of flavones, isoflavones, and flavanones. *Journal of natural products*, 42(1), 85-91. <https://doi.org/10.1021/np50001a002>

27. Molnar, J., Beladi, I., Domonkos, K., Földeák, S., Boda, K., & Veckenstedt, A. (1981). Antitumor activity of flavonoids on NK/Ly ascites tumor cells. *Neoplasma*, 28(1), 11-18. PMID: 7279054
28. Huang, Y. T., Hwang, J. J., Lee, P. P., Ke, F. C., Huang, J. H., Huang, C. J., ... & Lee, M. T. (1999). Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *British journal of pharmacology*, 128(5), 999-1010. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702879>
29. Lee, L. T., Huang, Y. T., Hwang, J. J., Lee, P. P., Ke, F. C., Nair, M. P., ... & Lee, M. T. (2002). 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 research*, 22(3), 1615-1627.
30. Akiyama, T., Ishida, J., Nakagawa, S., Ogawara, H., Watanabe, S. I., Itoh, N., ... & Fukami, Y. (1987). Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *Journal of Biological chemistry*, 262(12), 5592-5595. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)45614-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)45614-1)
31. Le Marchand, L. (2002). Cancer preventive effects of flavonoids—a review. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(6), 296-301. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(02\)00186-5](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(02)00186-5)
32. Messina, M. J., Persky, V., Setchell, K. D., & Barnes, S. (1994). Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutrition and cancer*, 21(2), 113-131. <https://doi.org/10.1080/01635589409514310>
33. Wei, Y. Q., Zhao, X., Kariya, Y., Fukata, H., Teshigawara, K., & Uchida, A. (1994). Induction of apoptosis by quercetin: involvement of heat shock protein. *Cancer Research*, 54(18), 4952-4957.
34. Hirano, T., Abe, K., Gotoh, M., & Oka, K. (1995). Citrus flavone tangeretin inhibits leukaemic HL-60 cell growth partially through induction of apoptosis with less cytotoxicity on normal lymphocytes. *British journal of cancer*, 72(6), 1380-1388. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.518>
35. Knekt, P., Kumpulainen, J., Järvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., ... & Aromaa, A. (2002). Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *The American journal of clinical nutrition*, 76(3), 560-568. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.560>
36. Le Marchand, L., Murphy, S. P., Hankin, J. H., Wilkens, L. R., & Kolonel, L. N. (2000). Intake of flavonoids and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(2), 154-160. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.2.154>
37. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*, 50(1), 1-23. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0459-6>
38. Tao, Z., Shi, A., Lu, C., Song, T., Zhang, Z., & Zhao, J. (2015). Breast cancer: epidemiology and etiology. *Cell biochemistry and biophysics*, 72(2), 333-338. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0459-6>
39. Jain, A., Madu, C. O., & Lu, Y. (2021). Phytochemicals in chemoprevention: A cost-effective complementary approach. *Journal of Cancer*, 12(12), 3686. <https://doi.org/10.7150/2Fjca.57776>
40. Choudhari, A. S., Mandave, P. C., Deshpande, M., Ranjekar, P., & Prakash, O. (2020). Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. *Frontiers in pharmacology*, 1614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01614>
41. Singh, D. B., Gupta, M. K., & Pathak, R. K. (2020). Natural Products in Cancer Chemoprevention and Chemotherapy. *Front. Nat. Prod. Chem*, 6(6), 151-182.

42. Chen, Y. C., Shen, S. C., Lee, W. R., Lin, H. Y., Ko, C. H., Shih, C. M., & Yang, L. L. (2002). Wogonin and fisetin induction of apoptosis through activation of caspase 3 cascade and alternative expression of p21 protein in hepatocellular carcinoma cells SK-HEP-1. *Archives of toxicology*, 76(5), 351-359. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0346-6>
43. Wei, L., Lu, N., Dai, Q., Rong, J., Chen, Y., Li, Z., ... & Guo, Q. (2010). Different apoptotic effects of wogonin via induction of H₂O₂ generation and Ca²⁺ overload in malignant hepatoma and normal hepatic cells. *Journal of cellular biochemistry*, 111(6), 1629-1641. <https://doi.org/10.1002/jcb.22898>
44. Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4), 673-751.
45. Van Dross, R., Xue, Y., Knudson, A., & Pelling, J. C. (2003). The chemopreventive bioflavonoid apigenin modulates signal transduction pathways in keratinocyte and colon carcinoma cell lines. *The Journal of nutrition*, 133(11), 3800S-3804S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3800S>
46. Myhrstad, M. C., Carlsen, H., Nordström, O., Blomhoff, R., & Moskaug, J. Ø. (2002). Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the γ -glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(5), 386-393. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00812-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00812-7)
47. Rodriguez, J., Yanez, J., Vicente, V., Alcaraz, M., Benavente-Garcia, O., Castillo, J., ... & Lozano, J. A. (2002). Effects of several flavonoids on the growth of B16F10 and SK-MEL-1 melanoma cell lines: relationship between structure and activity. *Melanoma research*, 12(2), 99-107.
48. Manthey, J. A., & Guthrie, N. (2002). Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(21), 5837-5843. <https://doi.org/10.1021/jf020121d>
49. Chiang, L. C., Ng, L. T., Lin, I. C., Kuo, P. L., & Lin, C. C. (2006). Anti-proliferative effect of apigenin and its apoptotic induction in human Hep G2 cells. *Cancer letters*, 237(2), 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.06.002>
50. Hirano, T., Abe, K., Gotoh, M., & Oka, K. (1995). Citrus flavone tangeretin inhibits leukaemic HL-60 cell growth partially through induction of apoptosis with less cytotoxicity on normal lymphocytes. *British journal of cancer*, 72(6), 1380-1388. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.518>
51. Manthey, J. A., & Guthrie, N. (2002). Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(21), 5837-5843. <https://doi.org/10.1021/jf020121d>
52. Ahmed, O. M., Ahmed, A. A., Fahim, H. I., & Zaky, M. Y. (2019). Quercetin and naringenin abate diethylnitrosamine/acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats: the roles of oxidative stress, inflammation and cell apoptosis. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1683187>
53. Zhao, Z., Jin, G., Ge, Y., & Guo, Z. (2019). Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways. *Inflammopharmacology*, 27(5), 1021-1036. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-00556-3>
54. Chen, Y. Y., Chang, Y. M., Wang, K. Y., Chen, P. N., Hseu, Y. C., Chen, K. M., ... & Hsu, L. S. (2019). Naringenin inhibited migration and invasion of glioblastoma cells through multiple mechanisms. *Environmental toxicology*, 34(3), 233-239. <https://doi.org/10.1002/tox.22677>

55. Shirakami, Y., Sakai, H., Kochi, T., Seishima, M., & Shimizu, M. (2016). Catechins and its role in chronic diseases. *Drug Discovery from Mother Nature*, 67-90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41342-6_4
56. Granado-Serrano, A. B., Martín, M. A., Haegeman, G., Goya, L., Bravo, L., & Ramos, S. (2010). Epicatechin induces NF- κ B, activator protein-1 (AP-1) and nuclear transcription factor erythroid 2p45-related factor-2 (Nrf2) via phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) and extracellular regulated kinase (ERK) signalling in HepG2 cells. *British Journal of Nutrition*, 103(2), 168-179. <https://doi.org/10.1017/S0007114509991747>
57. Wang, P., Heber, D., & Henning, S. M. (2012). Quercetin increased the antiproliferative activity of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate in prostate cancer cells. *Nutrition and cancer*, 64(4), 580-587. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.661514>
58. Niu, G., Yin, S., Xie, S., Li, Y., Nie, D., Ma, L., ... & Wu, Y. (2011). Quercetin induces apoptosis by activating caspase-3 and regulating Bcl-2 and cyclooxygenase-2 pathways in human HL-60 cells. *Acta Biochim Biophys Sin*, 43(1), 30-37.
59. Granado-Serrano, A. B., Martín, M. A., Bravo, L., Goya, L., & Ramos, S. (2006). Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2). *The Journal of nutrition*, 136(11), 2715-2721. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmq107>
60. Sun, S., Gong, F., Liu, P., & Miao, Q. (2018). Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway. *Gene*, 664, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.045>

Список литературы:

1. Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *International journal of cancer*. 2010. V. 127. №12. P. 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. De Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G. M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis // *The Lancet Global Health*. 2020. V. 8. №2. P. e180-e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
3. Hassanpour S. H., Dehghani M. Review of cancer from perspective of molecular // *Journal of Cancer Research and Practice*. 2017. V. 4. №4. P. 127-129. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>
4. Harvey A. L., Edrada-Ebel R. A., Quinn R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era // *Nature reviews drug discovery*. 2015. V. 14. №2. P. 111-129. <https://doi.org/10.1038/nrd4510>
5. Bhat A. H., Dar K. B., Anees S., Zargar M. A., Masood A., Sofi M. A., Ganie S. A. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015. V. 74. P. 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.07.025>
6. Rajendran P., Nandakumar N., Rengarajan T., Palaniswami R., Gnanadhas E. N., Lakshminarasaiah U., Nishigaki I. Antioxidants and human diseases // *Clinica chimica acta*. 2014. V. 436. P. 332-347. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>
7. Sharifi-Rad M., Anil Kumar N. V., Zucca P., Varoni E. M., Dini L., Panzarini E., Sharifi-Rad J. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases // *Frontiers in physiology*. 2020. V. 11. P. 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>

8. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview // *Medicines*. 2018. V. 5. №3. P. 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
9. Lourenço S. C., Moldão-Martins M., Alves V. D. Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications // *Molecules*. 2019. V. 24. №22. P. 4132. <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>
10. Kumar M., Pratap V., Nigam A. K., Sinha B. K., Kumar M., Singh J. K. G. Plants as a source of potential antioxidants and their effective nanoformulations // *J. Sci. Res.* 2021. V. 65. <https://doi.org/10.37398/JSR.2021.650308>
11. Chahar M. K., Sharma N., Dobhal M. P., Joshi Y. C. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs // *Pharmacognosy reviews*. 2011. V. 5. №9. P. 1. <https://doi.org/10.4103%2F0973-7847.79093>
12. Katyal P., Bhardwaj N., Khajuria R. Flavonoids and their therapeutic potential as anticancer agents; biosynthesis, metabolism and regulation // *World J Pharm Pharm Sci*. 2014. V. 3. №6. P. 2188-216.
13. Harris Z., Donovan M. G., Branco G. M., Limesand K. H., Burd R. Quercetin as an emerging anti-melanoma agent: a four-focus area therapeutic development strategy // *Frontiers in nutrition*. 2016. V. 3. P. 48. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00048>
14. Si H. Y., Li D. P., Wang T. M., Zhang H. L., Ren F. Y., Xu Z. G., Zhao Y. Y. Improving the anti-tumor effect of genistein with a biocompatible superparamagnetic drug delivery system // *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2010. V. 10. №4. P. 2325-2331. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.1913>
15. Nema R., Jain P., Khare S., Pradhan A. Flavonoid and cancer prevention—Mini review // *Research in Pharmacy*. 2015. V. 2. №2.
16. Hodek P., Trefil P., Stiborová M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450 // *Chemico-biological interactions*. 2002. V. 139. №1. P. 1-21. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(01\)00285-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(01)00285-X)
17. Nabavi S. M., Šamec D., Tomczyk M., Milella L., Russo D., Habtemariam S., Shirooie S. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering // *Biotechnology advances*. 2020. V. 38. P. 107316. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>
18. Scarano A., Chieppa M., Santino A. Looking at flavonoid biodiversity in horticultural crops: A colored mine with nutritional benefits // *Plants*. 2018. V. 7. №4. P. 98. <https://doi.org/10.3390/plants7040098>
19. Havsteen B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids // *Pharmacology & therapeutics*. 2002. V. 96. №2-3. P. 67-202. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00298-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00298-X)
20. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacological reviews*. 2000. V. 52. №4. P. 673-751.
21. Huang Y. T. et al. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor // *British journal of pharmacology*. 1999. V. 128. №5. P. 999-1010. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702879>
22. Suolinna E. M., Buchsbaum R. N., Racker E. The effect of flavonoids on aerobic glycolysis and growth of tumor cells // *Cancer Research*. 1975. V. 35. №7. P. 1865-1872.

23. Scambia G., Ranelletti F. O., Panici P. B., Piantelli M., Bonanno G., De Vincenzo R., Mancuso S. Inhibitory effect of quercetin on OVCA 433 cells and presence of type II oestrogen binding sites in primary ovarian tumours and cultured cells // *British journal of cancer*. 1990. V. 62. №6. P. 942-946. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.414>
24. Kandaswami C., Perkins E., Soloniuk D. S., Drzewiecki G., Middleton Jr, E. Antit proliferative effects of citrus flavonoids on a human squamous cell carcinoma in vitro // *Cancer letters*. 1991. V. 56. №2. P. 147-152. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(91\)90089-Z](https://doi.org/10.1016/0304-3835(91)90089-Z)
25. Constantinou A., Kiguchi K., Huberman E. Induction of differentiation and DNA strand breakage in human HL-60 and K-562 leukemia cells by genistein // *Cancer Research*. 1990. V. 50. №9. P. 2618-2624.
26. Edwards J. M., Raffauf R. F., Le Quesne P. W. Antineoplastic activity and cytotoxicity of flavones, isoflavones, and flavanones // *Journal of natural products*. 1979. V. 42. №1. P. 85-91. <https://doi.org/10.1021/np50001a002>
27. Molnar J., Beladi I., Domonkos K., Földeák S., Boda K., Veckenstedt A. Antitumor activity of flavonoids on NK/Ly ascites tumor cells // *Neoplasma*. 1981. V. 28. №1. P. 11-18. PMID: 7279054
28. Huang Y. T., Hwang J. J., Lee P. P., Ke F. C., Huang J. H., Huang C. J., Lee M. T. Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor // *British journal of pharmacology*. 1999. V. 128. №5. P. 999-1010. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702879>
29. Lee L. T., Huang Y. T., Hwang J. J., Lee P. P., Ke F. C., Nair M. P., 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 research*. 2002. V. 22. №3. P. 1615-1627.
30. Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S., Ogawara H., Watanabe S. I., Itoh N., Fukami Y. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases // *Journal of Biological chemistry*. 1987. V. 262. №12. P. 5592-5595. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)45614-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)45614-1)
31. Le Marchand L. Cancer preventive effects of flavonoids—a review // *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2002. V. 56. №6. P. 296-301. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(02\)00186-5](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(02)00186-5)
32. Messina M. J., Persky V., Setchell K. D., Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data // *Nutrition and cancer*. 1994. V. 21. №2. P. 113-131. <https://doi.org/10.1080/01635589409514310>
33. Wei Y. Q., Zhao X., Kariya Y., Fukata H., Teshigawara K., Uchida A. Induction of apoptosis by quercetin: involvement of heat shock protein // *Cancer Research*. 1994. V. 54. №18. P. 4952-4957.
34. 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 // *British journal of cancer*. 1995. V. 72. №6. P. 1380-1388. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.518>
35. Knekt P., Kumpulainen J., Järvinen R., Rissanen H., Heliövaara M., Reunanen A., Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases // *The American journal of clinical nutrition*. 2002. V. 76. №3. P. 560-568. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.560>
36. Le Marchand L., Murphy S. P., Hankin J. H., Wilkens L. R., Kolonel L. N. Intake of flavonoids and lung cancer // *Journal of the National Cancer Institute*. 2000. V. 92. №2. P. 154-160. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.2.154>
37. Akram M., Iqbal M., Daniyal M., Khan A. U. Awareness and current knowledge of breast cancer // *Biological research*. 2017. V. 50. №1. P. 1-23. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0459-6>

38. Tao Z., Shi A., Lu C., Song T., Zhang Z., Zhao J. Breast cancer: epidemiology and etiology // *Cell biochemistry and biophysics*. 2015. V. 72. №2. P. 333-338. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0459-6>
39. Jain A., Madu C. O., Lu Y. Phytochemicals in chemoprevention: A cost-effective complementary approach // *Journal of Cancer*. 2021. V. 12. №12. P. 3686. <https://doi.org/10.7150%2Fjca.57776>
40. Choudhari A. S., Mandave P. C., Deshpande M., Ranjekar P., Prakash O. Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice // *Frontiers in pharmacology*. 2020. P. 1614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01614>
41. Singh D. B., Gupta M. K., Pathak R. K. Natural Products in Cancer Chemoprevention and Chemotherapy // *Front. Nat. Prod. Chem*. 2020. V. 6. №6. P. 151-182.
42. Chen Y. C., Shen S. C., Lee W. R., Lin H. Y., Ko C. H., Shih C. M., Yang L. L. Wogonin and fisetin induction of apoptosis through activation of caspase 3 cascade and alternative expression of p21 protein in hepatocellular carcinoma cells SK-HEP-1 // *Archives of toxicology*. 2002. V. 76. №5. P. 351-359. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0346-6>
43. Wei L., Lu N., Dai Q., Rong J., Chen Y., Li Z., Guo Q. Different apoptotic effects of wogonin via induction of H₂O₂ generation and Ca²⁺ overload in malignant hepatoma and normal hepatic cells // *Journal of cellular biochemistry*. 2010. V. 111. №6. P. 1629-1641. <https://doi.org/10.1002/jcb.22898>
44. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacological reviews*. 2000. V. 52. №4. P. 673-751.
45. Van Dross R., Xue Y., Knudson A., Pelling J. C. The chemopreventive bioflavonoid apigenin modulates signal transduction pathways in keratinocyte and colon carcinoma cell lines // *The Journal of nutrition*. 2003. V. 133. №11. P. 3800S-3804S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3800S>
46. Myhrstad M. C., Carlsen H., Nordström O., Blomhoff R., Moskaug J. Ø. Flavonoids increase the intracellular glutathione level by transactivation of the γ -glutamylcysteine synthetase catalytical subunit promoter // *Free Radical Biology and Medicine*. 2002. V. 32. №5. P. 386-393. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00812-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00812-7)
47. Rodriguez J., Yanez J., Vicente V., Alcaraz M., Benavente-Garcia O., Castillo J., Lozano J. A. Effects of several flavonoids on the growth of B16F10 and SK-MEL-1 melanoma cell lines: relationship between structure and activity // *Melanoma research*. 2002. V. 12. №2. P. 99-107.
48. Manthey J. A., Guthrie N. Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002. V. 50. №21. P. 5837-5843. <https://doi.org/10.1021/jf020121d>
49. Chiang L. C., Ng L. T., Lin I. C., Kuo P. L., Lin C. C. Anti-proliferative effect of apigenin and its apoptotic induction in human Hep G2 cells // *Cancer letters*. 2006. V. 237. №2. P. 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.06.002>
50. 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 // *British journal of cancer*. 1995. V. 72. №6. P. 1380-1388. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.518>
51. Manthey J. A., Guthrie N. Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2002. V. 50. №21. P. 5837-5843. <https://doi.org/10.1021/jf020121d>

52. Ahmed O. M., Ahmed A. A., Fahim H. I., Zaky M. Y. Quercetin and naringenin abate diethylnitrosamine/acetylaminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats: the roles of oxidative stress, inflammation and cell apoptosis // *Drug and Chemical Toxicology*. 2019. P. 1-12. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1683187>
53. Zhao Z., Jin G., Ge Y., Guo Z. Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways // *Inflammopharmacology*. 2019. V. 27. №5. P. 1021-1036. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-00556-3>
54. Chen Y. Y., Chang Y. M., Wang K. Y., Chen P. N., Hseu Y. C., Chen K. M., Hsu L. S. Naringenin inhibited migration and invasion of glioblastoma cells through multiple mechanisms // *Environmental toxicology*. 2019. V. 34. №3. P. 233-239. <https://doi.org/10.1002/tox.22677>
55. Shirakami Y., Sakai H., Kochi T., Seishima M., Shimizu M. Catechins and its role in chronic diseases // *Drug Discovery from Mother Nature*. 2016. P. 67-90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41342-6_4
56. Granado-Serrano A. B., Martín M. A., Haegeman G., Goya L., Bravo L., Ramos S. Epicatechin induces NF- κ B, activator protein-1 (AP-1) and nuclear transcription factor erythroid 2p45-related factor-2 (Nrf2) via phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) and extracellular regulated kinase (ERK) signalling in HepG2 cells // *British Journal of Nutrition*. 2010. V. 103. №2. P. 168-179. <https://doi.org/10.1017/S0007114509991747>
57. Wang P., Heber D., Henning S. M. Quercetin increased the antiproliferative activity of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate in prostate cancer cells // *Nutrition and cancer*. 2012. V. 64. №4. P. 580-587. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.661514>
58. Niu G., Yin S., Xie S., Li Y., Nie D., Ma L., Wu Y. Quercetin induces apoptosis by activating caspase-3 and regulating Bcl-2 and cyclooxygenase-2 pathways in human HL-60 cells // *Acta Biochim Biophys Sin*. 2011. V. 43. №1. P. 30-37.
59. Granado-Serrano A. B., Martín M. A., Bravo L., Goya L., Ramos S. Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2) // *The Journal of nutrition*. 2006. V. 136. №11. P. 2715-2721. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmq107>
60. Sun S., Gong F., Liu P., Miao Q. Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway // *Gene*. 2018. V. 664. P. 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.045>

*Работа поступила
в редакцию 10.05.2022 г.*

*Принята к публикации
16.05.2022 г.*

Ссылка для цитирования:

Айдын гызы Х., Зулфугарова М. Б. Антиканцерогенная активность флавоноидов растительного происхождения // *Бюллетень науки и практики*. 2022. Т. 8. №6. С. 351-363. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/05>

Cite as (APA):

Aydin gyzy, H., & Zulfugarova, M. (2022). Plant Flavonoids Anticarcinogenic Activity. *Bulletin of Science and Practice*, 8(6), 351-363. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/79/05>