

(монографіях, статтях, матеріалах з'їздів і конференцій, методичних рекомендаціях та ін.), які увійшли до збірок Міжнародних Конгресів і науково-практичних конференцій.

О. С. Шпичак

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ АПИПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СТАНДАРТИЗОВАННЫХ СУБСТАНЦИЙ ПРОДУКТОВ ПЧЕЛОВОДСТВА В УКРАИНЕ

Ключевые слова: продукты пчеловодства, стандартизированные субстанции, лекарственные апипрепараты, состав, технология, контроль качества, терапевтическая активность.

В статье представлен обобщающий материал, касающийся результатов комплексных научных исследований, проводимых в Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков, Украина) по разработке технологий получения стандартизованных биологически активных субстанций из продуктов пчеловодства и создание на их основе отечественных лекарственных апипрепаратов. В результате исследований были разработаны методические основы создания составов и технологий новых лекарственных апипрепаратов, обоснованы пути регулирования технологических свойств исходного сырья, биологически активных субстанций, а также методы их получения с оптимальными физико-химическими и терапевтическими свойствами. Результаты комплексных научных исследований представлены в различных публикациях (монографиях, статьях, материалах съездов и конференций, методических рекоменда-

циях и др.), которые вошли в сборники Международных Конгрессов и научно-практических конференций.

O. S. Shpychak

THEORETICAL ASPECTS AND PRACTICAL BASES OF CREATION OF BEE MEDICINES ON THE BASIS OF STANDARDIZED SUBSTANCES OF BEEKEEPING PRODUCTS IN UKRAINE

Keywords: beekeeping products, standardized substances, bee medicines, composition, technology, quality control, therapeutic activity.

The generalized material regarding the results of comprehensive researches conducted at the National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine) for the development of production technology of standardized biologically active substances from beekeeping products and the creation of domestic bee medicines based on the results presented in this article. Methodological foundations for creating the composition and technology of a new bee medicines were developed, the ways of regulating the technological properties of the starting material, biologically active substances, as well as methods for their preparation with optimal physicochemical and therapeutic properties are substantiated as a result of the researches. The results of comprehensive scientific research are presented in various publications (monographs, articles, materials of congresses and conferences, methodological recommendations, etc.) and were included in collections of International Congresses and research to practice conferences.



DOI:10.33617/2522-9680-2020-1-43
УДК615.322+581.6:581.192

ФІТОХІМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ *VISCUM ALBUM L.* (Огляд літератури)

- ¹ Н. А. Медведь, аспір. каф. біол.
- ² С. П. Весельський, д. біол. н., ст. наук. співроб, інстит. високих техн.
- ³ Т. П. Гарник, д. мед. н., проф., президент
- ¹ Ніжинський державний університет ім. Миколи Гоголя
- ² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
- ³ ВГО «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», м. Київ

Омела – вічнозелена рослина-напівпаразит. Рід *Viscum L.* містить від 70 [51] до 120 [35] видів, які є найпоширенішими у багатьох екосистемах Європи, Африки, Азії та Австралії. У флорі України, в залежності від дерева-господаря, присутні лише 3 підвиди: *Viscum album L. ssp. Platyspermum*, яка зростає на листяних рослинах; *Viscum album L. ssp. Abietis* – омела ялицева, для якої деревами-господарями є білі ялиці; *Viscum album L. ssp. Laxum* – соснова омела, яка росте на соснах, рідше зустрічається і на ялинах.

Рід *Viscum* зародився в ранньому еоцені в Африці, проте зміг подолати географічну ізоляцію за рахунок збільшення діапазонів специфічності (рис. 1) [29-31].

У ході еволюції і адаптації до напівпаразитичного способу життя родина *Viscaceae* втратила справжні корені і набула гаусторій, які проникають у стовбур дерев та з'єднуються з судинною тканиною, зберігши одночасно стебла та листя [3]. Ці напівпаразити ростуть ендofітно, як коркові нитки під корою господарів [28], на відміну від деяких видів *Loranthaceae*, які утворюють епікортикальні корені на поверхні гілки господаря. Омела – кулясто-гілкова рослина з дерев'янистими гілками. Листя товсті дворічні, довгасто-овальні, на кінці тупуваті. Квітки роздільностатеві сидячі, розміщені по 3-6 у розвилках гілок. Ягодоподібні плоди густо вкриті клейкою речовиною – вісцином. Плодо-



Рис. 1. Біогеографічна історія *Viscum*

Графічно узагальнена історія колонізації Австралії, континентальної Азії та Європи з Африки. Стрілка вказує на незалежну подію колонізації, а зірка передбачає ймовірне походження *ViscumL.*, з Африки.

носить омела рясно і щорічно, але починаючи лише з 7-9-річного віку [5].

Вивчення біохімічного складу омели триває і на даний момент. Питання про активні речовини омели повністю не з'ясоване, до того ж ця рослина напівпаразит, і склад біологічно активних речовин (БАР) у сировині омели може змінюватись залежно від часу збирання врожаю, виду дерева-господаря та процесу виготовлення препарату [25].

Встановлено, що пагони омели містять олеанолову і урсолову кислоти, холіни, алкалоїд віскотоксин, глікозид віскальбін, тритерпенові сапоніни, аміни, інозит, каротин, аскорбінову кислоту. Листя містять вуглеводи, поліспирти, органічні кислоти, тритерпеноїди, каучук, стерини, азотвімісні сполуки, поліпептиди, лектини, вітаміни А, С, Е, феноли та їх похідні, дубильні речовини, фенолкарбонові кислоти та їх похідні, флавоноїди, халкони, вищі жирні кислоти, віск, каротиноїди. В ягодах виявлені жирні масла, каучук, смолисті речовини, каротин, аскорбінова кислота [1].

Особливу увагу дослідників привертають віскотоксини та лектини. Вперше віскотоксин був описаний в 1948 році Вінтерфельдом і Біджлем, які визначили його як «білок, що складається виключно з амінокислот» [50]. Віскотоксини належать до родини α - та β -тіонінів групи високоосновних поліпептидів, багатих на цистеїн, і мають три або чотири дисульфідні

містки [16]. Наразі відомі віскотоксини типу А1, А2, А3, В і 1-PS, кожен з яких складається з поліпептидного ланцюга, що містить 46-50 амінокислот з молекулярною масою близько 5000 D [39].

Характерною особливістю цих речовин є наявність в їх складі великої кількості лізину, аргініну та гістидину. Ці позитивно заряджені амінокислоти надають віскотоксинам їх сильноосновний характер і дозволяють створювати комплекси з нуклеїновими кислотами, таким чином зв'язуючи негативно заряджену подвійну спіраль ДНК зовні. Такі властивості даних речовин подібні до гістонів, які відіграють важливу роль у регуляції генетичних процесів. Завдяки дисульфідним місткам окремих амінокислот віскотоксини надзвичайно термостабільні і мають високу стійкість до протеаз, таких як трипсин і хімотрипсин [22]. При введенні внутрішньом'язово експериментальним тваринам у незначних дозах віскотоксини викликають гіпотензію, брадикардію і негативний інотропний ефект на міокард [9]. Ріст пухлинних клітин людини інгібується концентраціями віскотоксину 1 мкг/мл на 50%. Клітини HeLa інгібуються на 50% вже за концентрації 0,2 мкг/мл віскотоксину [17, 38].

Довгий час вважалося, що тільки віскотоксини відповідають за токсичну дію омели. Однак, інші протеїни, такі як пізніше виявлені лектини, також сприяють токсичності цієї рослини. Перші повідомлення про виявлення лектинів

в омелі були зроблені у 1956 році внаслідок аглютинації еритроцитів людини водними екстрактами омели [10]. З тієї пори була здійснена значна дослідницька діяльність, з одного боку спрямована на дослідження хімічної структури лектинів омели, з іншого – для з'ясування їх біологічної активності.

Наразі добре вивчено три основні ізоформи лектинів омели – MLI, MLIІ, MLIІІ, які завжди виявляються в екстрактах, мають різний ступінь токсичності (найбільш токсичний MLIІІ, найменш – MLIІ) і мінливе їх співвідношення протягом року. Вважають, що лектини MLIІ і MLIІІ є ізоформами MLI (віскупін) і утворюються в результаті посттрансляційних модифікацій [6].

MLI, MLIІ і MLIІІ відрізняються за специфічністю вуглеводно-зв'язуючого фрагмента: MLI специфічний по відношенню до галактози, MLIІІ – до N-ацетилгалактозаміну, а MLIІ має однакову афінність до обох цукрів [40]. Частка MLI у складі екстракту омели білої, як правило, найбільш висока. Окрім того, цей лектин має найбільшу біологічну активність, яка приписується його здатності зв'язувати і активувати лімфоцити, а тому вважається найбільш цінним компонентом екстракту і становить найбільший терапевтичний інтерес [49].

Лектини складаються з одного А- і одного В-ланцюга, які з'єднані між собою дисульфідними містками. MLI являє собою димер (рис. 2). Ферментативно активний ланцюг А інгібує синтез білка і стимулює лімфоцити до вивільнення цитокінів. Інгібування синтезу білка засноване на активності РНК N-глікозидази

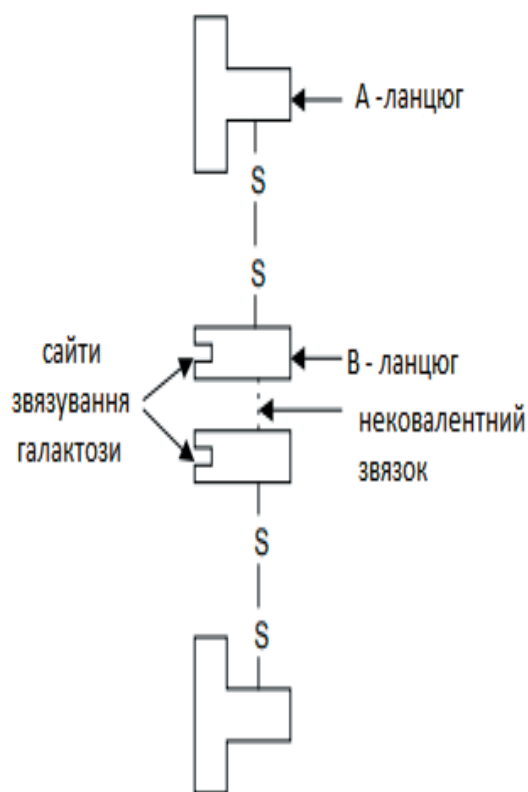


Рис. 2. Структурна модель MLI

ланцюга А, що обумовлено розщепленням N-глікозидного зв'язку в 28-рРНК на рибосомальному рівні [15, 33]. В ланцюг відповідає за зв'язування цукру і активацію макрофагів Т-лімфоцитів і лімфокінів ІЛ-1 та ІЛ-2, тим самим пригнічуючи ріст злоякісних пухлин [4, 24, 43, 44]. Окрім цього, MLI сприяє вивільненню в плазму крові β-ендорфіну, фізіологічна роль якого недостатньо з'ясована [11]. Однак вважається, що ендорфіни беруть участь в регуляції екстрапірамідальної, лімбічної та нейроендокринних функцій і, крім того, виявляють ейфоригенні властивості. Основна мішень ендорфінів – так звана опіюдна система організму, зокрема опіюдні рецептори [2]. Таким чином, MLI-терапія може покращувати стан хворих, які мають злоякісні новоутворення [11, 52].

Омела здавна відома в Європі, Азії та Африці як кормова та лікарська рослина. Перш за все, омелу цінували за лікарські властивості, а її препарати застосовували при лікуванні майже усіх хвороб, а також проти всякої отрути.

За часів Гіппократа омелу використовували як кровоспинний і в'язучий засіб [20]. У I столітті Пліній відзначив, що омелу можна використовувати для лікування епілепсії, сам же він омелою лікував ракові пухлини. Хільдегард фон Біген використовував омелу для лікування селезінки та печінки. Теофраст Парацельс за часів Середньовіччя успішно використовував омелу білу при лікуванні багатьох захворювань. Омелою білою Парацельс лікував усі нервові захворювання, всі види внутрішніх кровотеч, параліч спинного мозку, головні болі, хвороби очей, всі види пухлин. Саме Парацельс як лікар, маг і алхімік вперше науково обґрунтував її застосування. З 1920-х років екстракти *V. album* використовують для лікування раку [47].

У даний час екстракти омели білої досить широко застосовуються в Китаї та країнах Західної Європи – Швейцарії, Німеччини, Франції, Австрії [14, 22, 23, 32, 34, 43, 44]. Переважна більшість проведених клінічних досліджень по з'ясуванню ефективності екстрактів омели білої проводяться на тлі поточного лікування пацієнтів, тобто як засіб додаткової лікарської терапії. Це ускладнює отримання однозначних висновків про протипухлинну ефективність саме екстрактів омели білої [52]. Проте, в якості показників ефективності екстрактів омели білої відзначаються збільшення тривалості та якості життя онкологічних хворих, поліпшення переносимості стандартного конвенціонального лікування. Так, при раку підшлункової залози ін'єкції екстракту омели (препарат Iscador) застосовували в клініці Arlesheim (Швеція) впродовж 10 років для 320 пацієнтів (разова доза 0,3-30 мг 2-3 рази на тиждень). Тривалість життя ракових хворих збільшувалася в середньому на 6,6 місяців, для пацієнтів 4 стадії раку – 5,6 місяців [44, 46].

Антигіпертензивна активність. Ефективність традиційного використання екстрактів омели при гіпер-

тонії була підтверджена сучасними дослідженнями. Дослідження на тваринах показали, що введення етанолового екстракту значно знижує артеріальний тиск. Дія екстракту віскуму відбувалася переважно за допомогою мускаринових рецепторів [37]. Водний екстракт призводив до більшого зниження артеріального тиску у гіпертоніків, ніж у нормотензивних тварин. Застосований метод дослідження дозволяє припустити, що активність екстракту відбувається переважно завдяки сприятливій реакції нервової системи та її впливу на периферичні судини [36]. Фенольні сполуки – фенілпропаноїди та флавоноїди – виділені з *V. album* ssp. *Abietis* дозозалежно викликали розслаблення судин, що також може сприяти зниженню артеріального тиску. Ці сполуки, ймовірно, діють шляхом інгібування (сАМР) фосфодіестерази [13].

Антидіабетичні властивості. Традиційне використання омели як антидіабетичного препарату було підтверджено в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Водні екстракти викликали дозозалежний ефект вивільнення інсуліну в клональних В-клітинах. Також було продемонстровано, що активні компоненти є термостійкими [18]. Значне зниження рівня концентрації глюкози в сироватці крові, що супроводжується підвищенням рівня інсуліну, спостерігалось у алоксан-гіперглікемічних кроликів та щурів після введення водного екстракту омели. Екстракт посилює антиоксидантну активність сироватки крові, що дуже важливо для профілактики діабетичних ускладнень [41]. Аналогічний ефект спостерігався при експериментально змодульованому (стрептозоіндукованому) діабеті у щурів. Через 3 тижні лікування метанольним екстрактом спостерігалось значне зниження гіперглікемії та вдвічі вища активність α -амілази, ніж у звичайних щурів. Крім того, дослідження продемонструвало потенційний захисний ефект проти діабетичного порушення функції нирок та нормалізації печінкових ферментів та ліпідного профілю [8].

Інші біологічні ефекти омели. Нещодавні дослідження показали, що MLI істотно впливає на експресію двох білків (мезин та езрін) клітинної поверхні, які закріплюють мембрану в апоптотичних нейтрофілах. Ці дані можуть призвести до кращого розуміння механізму дії MLI та механізму аутоімунних захворювань [42].

Показано, що водний екстракт *V. album* проявляє дозозалежний протизапальний ефект, інгібуючи IL 1b індукований біосинтез простагландину E2 (PGE2) та пост-транскрипційний регуляторний вплив на експресію COX-2, не впливаючи на експресію циклоокси-

генази-1 (COX-1) [21]. Було показано також, що лише після 1 тижня введення водного екстракту *V. album*, у щурів з гострим ураженням печінки нормалізувався рівень амінотрансфераз у плазмі та покращилася морфологія печінки. Причому, гепатопротекторний ефект був сильнішим при застосуванні у поєднанні з силімаріном [7]. Ранні клінічні дослідження на пацієнтах з хронічним гепатитом С показали, що лікування препаратами *V. album* знизило рівень гепатоцелюлярних ферментів аланін-амінотрансферази (ALT) і аспартатамінотрансферази (AST) та покращило якість життя [48].

У тестах на тваринах було підтверджено, що водний екстракт листя *V. album* викликає багатонаправлений вплив на центральну нервову систему. Спостерігався седативний ефект, а також протиепілептична та антипсихотична активність. До цих процесів були залучені ГАМК-ергічна та дофамінергічні системи [19].

Показано також, що екстракт омели виявляє помірну антибактеріальну активність щодо *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* та *Proteus vulgaris*, а також протигрибкову активність стосовно *Candida albicans* [27]. Диетилловий ефір та екстракти петролейного етеру *V. album* ssp. *Platyspermum*, ssp. *Laxum* та ssp. *Abietis* виявляли активність *in vitro* щодо мікобактерій туберкульозу H37Ra штамів [12]. Водний екстракт листя *V. album* виявляв потужну антивірусну (проти вірусу парагрипу людини 2 типу) дію, впливаючи на реплікацію HPIV-2 [26].

Висновки

Отже, на сьогодні питання стосовно біологічно активних речовин у складі *Viscum album* L. не вирішене остаточно. На заваді цьому стоять труднощі дослідження хімічного складу цієї рослини-напівпаразиту, що залежать від часу збирання врожаю, виду дерева-господаря та технології виготовлення препарату. Попри це, експериментальні дослідження продемонстрували ефективність екстрактів омели білої у збільшенні тривалості та якості життя онкохворих, завдяки поліпшенню толерантності конвенціонального лікування. Препарати омели добре зарекомендували себе у випадках серцево-судинних та бактеріальних захворювань. На підставі цього можна припустити, що подальші дослідження речовин, які входять до складу *Viscum album* L. у майбутньому дозволять синтезувати препарати вибіркової дії на клітини-мішені, доставляти в клітину різні пептиди, створити вакцини нового покоління.

Литература

1. Варданян Р.Л., Варданян Л.Р., Атабекян Л.В. // Сб. трудов Международной научной конференции Горисского государственного университета, Горис, 2010, с. 60.
2. Vardanyan R.L., Vardanyan L.R., Atabekyan L.V. // Sb. trudov

Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii Gorisskogo gosudarstvennogo universiteta, Goris, 2010, s. 60 (Ru).

3. Динамика содержания β -эндорфина, мет- и лейэнкефалина в плазме больных опиоидной наркоманией в процессе купирования абс-

- тинентного синдрому [Текст] / Э.Б. Первомайский, В.Н. Кузьминов // Биологически активные вещества и регуляция функций мозга: сб. науч. трудов. – Харьков, 1990. – С. 22-24.
4. *Dinamika soдрzhanija β -jendorfina, met- i lejjinkefalina v plazme bol'nyh oprijnoj narkomaniej v processe kupirovanija abstinentnogo sindroma* [Текст] / Je.B. Pervomajskij, V.N. Kuz'minov // Biologičeski aktivnyje veshhestva i 4 reguljacija funkcij mozga: sb. nauch. trudov. – Har'kov, 1990. – S. 22-24 (Ru).
5. *Паразитизм и эпифитотииология* [Текст] / И. Г. Бейлин. – М.: Наука, 1986. – 351 с.
6. *Parazitizm i epifitotologija* [Текст] / I. G. Bejlin. – М.: Nauka, 1986. – 351 s. (Ru).
7. *Получение моноклональных изоформ растительного токсина вискумина* [Текст] / Фаттахова Г.В. [и др.] // Биотехнол. – 2001. – № 3. – С. 59-70.
8. *Poluchenie monoklonal'nyh izoform rastitel'nogo toksina viskumina* [Текст] / Fattahova G.V. [and all] // Biotehnoł. – 2001. – № 3. – S. 59-70 (Ru).
9. Чопик В.И., Дудченко Л. Г., Краснова А. Н. *Дикорастущие полезные растения Украины. Справочник.* – Киев: Наук. думка, 1983. – 400 с.
10. *Chopik V.I., Dudchenko L. G., Krasnova A. N. Dikorastushhie poleznye rastenija Ukrainy. Spravochnik.* – Kyiv: Naukova dumka, 1983. – 400 s. (Ru).
11. *Эпитопный анализ взаимодействия моноклональных антител с вискотоксинами* [Текст] / Тоневицкий А.Г. [и др.] // Биотехнол. – 2001. – №3. – С. 51-58.
12. *Jepitopnyj analiz vzaimodejstviya monoklonal'nyh antitel s viskotoksinami* [Текст] / Tonevickij A.G. [i dr.] // Biotehnoł. – 2001. – №3. – S. 51-58 (Ru).
13. O.M. Abdel-Salam *Effect of Viscum album on acute hepatic damage caused by carbon tetrachloride in rats* / O.M. Abdel-Salam, A.A. Sleem, N.M. Shaffie // Turk J. Med Sci. – 2010. – Vol. 40. – P. 421-426.
14. O. Adaramoye. *Methanolic extract of African mistletoe (Viscum album) improves carbohydrate metabolism and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats* / O. Adaramoye, M. Amanlou, M. Habibi-Rezaei, P. Pasalar // Asian Pac J. Trop. Med. – 2012. – Vol. 5(6). – P. 427-433. doi:10.1016/S1995-7645(12)60073-X.
15. N. Bloksma. *Cellular and humoral adjuvant activity of a mistletoe extract* / N. Bloksma, H. Van Dijk, P. Korst, J. M. Willers // Immunobiol. 156, 1979, P. 309-319.
16. W. Boyd, E. Shapleigh *Specific precipitating activity of plant agglutinins (lectins)* / W. Boyd, E. Shapleigh // Science 1956. – Vol. 119. – P. 419.
17. *Complete amino acid sequence of the a chain of mistletoe lectin I* [Text] / Soler M.H. [et al.] // FEBBS Letters. – 1996. – Vol. 399. – P. 153-157.
18. D. Deliorman. *Palittapongarnpim P. Evaluation of antimycobacterial activity of Viscum album subspecies* / D. Deliorman, F. Ergun, B. Sener // Pharm Biol. – 2001. – Vol. 39(5). – P. 381-383. doi:10.1076/phbi.39.5.381.5900.
19. D. Deliorman *Two new flavonoid glycosides from Viscum album ssp. album.* / D. Deliorman, I. Calis, F. Ergun // Pharm Biol. – 2002. – Vol. 40(5). – P. 380-383. doi:10.1076/phbi.40.5.380.8460.
20. *Demonstration of antibodies to the chitin-binding mistletoe lectin (CBML) in tumor patients before and during therapy with an aqueous mistletoe extract* [Text] / R. Klein [et al.] // Europ. J. Med. Res. – 2004. – Vol. 9, № 6. – P. 316-322.
21. Y. Endo. *The site of action of the A-chain of mistletoe lectin I on eukaryotic ribosomes: the RNA N-glycosidase activity of the protein.* / Y. Endo, K. Tsurugi, H. Franz // FEBS Letters 231, 1988. – P. 378-380.
22. D. E. A. Florack. *Thionins: properties, possible biological roles and mechanisms of actions* / D. E. A. Florack, W. J. Stiekema // Plant Mol Biol. – Vol. 26, 1994. – P. 25-37.
23. H. Franz *Mistletoe lectins and their A and B chains* // Oncology. – Vol. 43, 1986. – P. 23-34.
24. A.M. Gray. *Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant Viscum album (mistletoe)* / A.M. Gray, P.R. // J. Endocrinol. – 1999. – Vol. 160(3). – P. 409-414. doi:10.1677/joe.0.1600409.
25. G. Gupta, I. Kazmi, M. Afzal et al. *Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of Viscum album L. (Loranthaceae) in mice and rats.* / G. Gupta, I. Kazmi, M. Afzal [et al] // J. Ethnopharmacol. – 2012. – Vol. 141(3). – P. 81-816. doi:10.1016/j.jep.2012.03.013.
26. Hahn P. *Apoptoseinduzierende und antimutagene Wirkung von Viscum album L. auf humane Zellkulturen.* Dissertation. Kaiserslautern: Fachbereich Biologie der Universität Kaiserslautern; 2000 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://kluedo.uni-kl.de/frontdoor/index/index/docId/1089>.
27. P. Hegde. *Viscum album exerts anti-inflammatory effect by selectively inhibiting cytokine-induced expression of cyclooxygenase-2.* / P. Hegde, M.S. Maddur, A. Friboulet [et al] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6(10): e26312. doi:10.1371/journal.pone.0026312.
28. *In vitro immunoreactivity towards lectin-rich or viscotoxin-rich mistletoe (Viscum album L.) extracts Iscador applied to healthy individuals – A randomised double-blind placebo controlled study* [Text] / R. Huber, K. Classen, R. Klein // Arzneimit.-forsch.-drug res. – 2006. – Vol. 56, № 6 A. – P. 447-456.
29. *In vivo-induction of antibodies to mistletoe lectin I and viscotoxin by exposure to aqueous mistletoe extracts: A randomised double-blinded placebo controlled phase I study in healthy individuals* [Text] / Klein R. [et al] // Europ. J. Med. Res. – 2002. – Vol. 7, №4. – P. 155-163.
30. *Induction of antibodies to viscotoxins A1, A2, A3, and B in tumour patients during therapy with an aqueous mistletoe extract* [Text] / Klein R. [et al] // Europ. J. Med. Res. – 2002. – Vol. 7, № 8. – P. 359-367.
31. J. Nazaruk *Phytochemical profile and therapeutic potential of Viscum album L.* / J. Nazaruk, P. Orlikowski // Nat. Prod. Res. – Vol. 30. – 2016. – P. 373-385.
32. Karagoz A. O. *human parainfluenza virus type 2 in Vero cells* // Phytother Res. – Vol. 17. – P. 560-562.
33. H. Kati *Antimicrobial activity of Viscum album L. subsp. abietis (Wiesb)* / H. Kati, N. Yayli, Z. Demirbag // Turk J. Erturk O Biol. – 2003. – Vol. 27. – P. 255-258.
34. Kuijt J. *The biology of parasitic flowering plants* // Univer. of California Press, Berkeley. 1969, 246 pp. ref. Bibl. 783.
35. B. Liu *Historical biogeography of Loranthaceae (Santalales): Diversification agrees with emergence of tropical forests and radiation of songbirds* / B. Liu, C.T. Le, R.L. Barrett [et al] // Mol. Phylogenet. Evol. – 2018. – Vol. 124. – P. 199-212.
36. S.Magallon *A metacalibrated time-tree documents the early rise of flowering plant phylogenetic diversity* / S. Magallon, S. Gómez-Acevedo, L.L. Sánchez-Reyes [et al] // New Phytol., 2015, – Vol. 207. – P. 437-453. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25615647>.
37. Maula K., Krug M., Nickrent D. L. [et al]. *Morphology, geographic distribution, and host preferences are poor predictors of phylogenetic relatedness in the mistletoe genus Viscum L.* – 2018., doi: 10.1016/j.yuprev.2018.10.041 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/433359v1.article-info>.
38. *Mechanisms involved in Korean mistletoe lectin-induced apoptosis of cancer cells* [Text] / L.Y. Khil, W. Kim, S. Lyu // World J. Gastroenter. – 2007. – Vol. 13, №20. – P. 2811-2818.
39. G. Metzner. *The in vitro activity of lectin I from mistletoe (ML I) and its isolated A and B chains on functions of macrophages and polymorphonuclear cells* / G. Metzner, H. Franz, A. Kindt [et al] // Immunobiol. – Vol. 169, – 1985. – P. 461-472.
40. *Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: Review on current status of preclinical research* [Text] / U. Mengs, D. Gohel, E.Leng Peschlow // Anticancer Res. – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 1399-1407.
41. Nickrent, D. L. *on wards. The Parasitic Plant Connection.* [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://parasiticplants.siu.edu/> (accessed 31 January 2018).
42. O. Ofem. *Effect of crude aqueous leaf extract of Viscum album (mistletoe) in hypertensive rats* / O. Ofem, A. Eno, J. Imoru [et al] // Indian J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 39(1). – P. 15-19. doi:10.4103/0253-7613.30756.
43. M. Radenkovic. *Effects of mistletoe (Viscum album L., Loranthaceae) extracts on arterial blood pressure in rats treated with atropine sulfate and hexocycline* / M. Radenkovic, V. Ivetic, M. Popovic [et al] // Clin. Exp. Hypertens. – 2009. – Vol. 31(1). – P. 11-19. doi:10.1080/10641960802409820.

44. G. Ribereau-Gayon. Effects of mistletoe (*Viscum album* L.) extracts on cultured tumor cells / G. Ribereau-Gayon, M. L. Jung, S. Baudino [et al] // *Experientia*. – 1986. – Vol. 42 (6). – P. 594-599.
45. Schaller G., Urech K., Giannattasio M. Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from European subspecies of *Viscum album* L. – 1996, *Phytother Res.* – Vol. 10. – P. 473-477.
46. U. Schumacher. From Berlin and Witten to Southampton and Hamburg: 25 Years of Mistletoe Research Cooperation / U. Schumacher, U. Pfuller // *Mistletoe: From Mythology to Evidence-Based Medicine*. – Karger Publishers. – 2015. – Vol. 4. P. 39-47.
47. M.E. Shahaboddin. Antihyperglycemic and antioxidant activity of *Viscum album* extract / M.E. Shahaboddin, M. Pouramir, A. Moghadamnia [et al] // *Afr J. Pharm. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 5(3). – P. 433-436. doi:10.5897/AJPP11.136.
48. M. Simon, J. Simard, D. Girard. *Viscum album* agglutinin-I (VAA-I) increases cell surface expression of cytoskeletal proteins in apoptotic human neutrophils: moesin and ezrin are two novel targets of VAA-I / M. Simon, J. Simard, D. Girard [et al] // *Hum Exp Toxicol.* – 2013. – Vol. 32(10). – P. 1097-1106. doi:10.1177/0960327112468910.
49. Successful treatment of metastatic malignant melanoma with *Viscum album* extract (Iscador (R) M) [Text] / A. Icirsch // *J. of Alternat and Complement. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 443-445.
50. Treatment of pancreatic cancer with *Viscum album* (Iscador): A retrospective study of 292 patients 1986-1996 [Text] / G. Schaefermeyer, H. Schaefermeyer // *Complementary Ther. Med.* – 1998. – Vol. 6, № 4. – P. 172-177.
51. Treatment/control of HIV infection [Text] / S. Elhaggar // *Arch. AIDS Res.* – 1993. – Vol. 7, № 2. – P. 120-121.
52. W. Troger. *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival / W. Troger, D. Galun, M. Reif [et al] // *Eur J. Cancer*. 2013. – Vol. 49. – P. 3788-3797.
53. Tubeuf K. *Monographie der Mistel, 1923* [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/52624#page/1/mode/1up>.
54. K.J. Tusenius, A.M. Spoek, van J. Hattum. Exploratory study on the effects of treatment with two mistletoe preparations on chronic hepatitis C. / K.J. Tusenius, A.M. Spoek, van J. Hattum [et al] // *Arzneimittelforschung*, 2005. – Vol. 55. – P. 749-753.
55. Urech K., Baumgartner S. Chemical Constituents of *Viscum album* L.: Implications for the Pharmaceutical Preparation of Mistletoe. // Kaveri SV (eds): *Mistletoe: From Mythology to Evidence-Based Medicine*. Transl. Res. Biomed. Basel, Karger, 2015, Vol 4. – P. 11-23.
56. Winterfeld K., Bijl H. Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (*Viscum album* L.). 1948, ann. 561.
57. Wu Z.Y., Raven P. H., Hong D.Y. *Viscaceae* P. in *Flora of China* Vol. 5 (Ulmaceae through Basellaceae) // *Sci. Press, Beijing and Missouri Botanical Garden Press, St. Lo*, 2003.
58. Zänker K, Kaveri S. (eds): *Mistletoe: From Mythology to Evidence-Based Medicine*. Transl Res. Biomed. Basel, Karger, 2015, Vol. 4. – P. 1-10. doi:10.1159/000375421.

Надійшла до редакції 20.01.2020

УДК 615.322+581.6:581.192

DOI:10.33617/2522-9680-2020-1-40

Н. А. Медведь, С. П. Весельский, Т. П. Гарник

ФИТОХИМИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ *VISCUM ALBUM* L. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ключові слова: *Viscum album* L. ssp. *Platyspermum*, *Viscum album* L. ssp. *Abietis*, *Viscum album* L. ssp. *Laxum*, БАР, віскотоксини, віскумін, екстракт, ізоформи, лектини, MLI-терапія.

В огляді приведена біологічна характеристика *Viscum album* L., історія досліджень та аналізуються дані щодо характеристики біологічно активних речовин та терапевтичного потенціалу омели білої.

Н. А. Медведь, С. П. Весельский, Т. П. Гарник

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ *VISCUM ALBUM* L. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ключевые слова: *Viscum album* L. ssp. *Platyspermum*, *Viscum album* L. ssp. *Abietis*, *Viscum album* L. ssp. *Laxum*, БАВ, вискотоксины, вискумин, экстракт, изоформы, лектины, MLI-терапия.

В обзоре приведена биологическая характеристика *Viscum album* L., история исследований и анализируются данные о характеристике биологически активных веществ и терапевтического потенциала омели белой.

N. A. Medved, S. P. Veselsky, T. P. Garnyk

THE PHYTOCHEMICAL PROFILE AND THERAPY POTENTIAL OF *VISCUM ALBUM* L. (LITERATURE REVIEW)

Keywords: *Viscum album* L. ssp. *Platyspermum*, *Viscum album* L. ssp. *Abietis*, *Viscum album* L. ssp. *Laxum*, biologically active substances, viscoxins, viskomin, extract, lectins, MLI-therapy.

Besides their alleged therapeutic effects, mistletoes of the genus *Viscum* L. (Viscaceae) are keystone species in many ecosystems across Europe, Africa, Asia and Australia because of their complex faunal interactions. The genus *Viscum* originated in the early Eocene in Africa and appeared to have diversified mainly through geographic isolation, in several cases apparently coinciding with shifts in host preferences. During its evolution, switches in the reproductive mode from ancestral dioecy to monoecy imply an important role in the long-distance dispersal of the parasites from Africa to continental Asia and Australia. This evergreen hemiparasitic shrub grows on various trees and contains diverse, biologically active substances. Its chemical composition may vary depending on the time of harvest, species of the host tree and the manufacturing process. Among well-described and most active phytochemicals identified in *V. album* are lectins and viscotoxins, which play substantial role in cancer treatment because of their apoptotic and cytotoxic effects. Another group of compounds found in mistletoe are phenolicacids, phenylpropanoids and flavonoids with antioxidant and anti-inflammatory activities, which decrease blood pressure. Other mistletoe components include, among others, triterpenes with cytotoxic and apoptotic properties, and phytosterols, oligo- and polysaccharides. Extracts from the plant, especially aqueous, are applied in traditional and official medicine, among others in treating hypertension or arthritis. Potentially, it can also be used as a hepatoprotective or a sedative drug.

