



Противовоспалительные и антимикробные свойства некоторых метаболитов солодки

Хавкин А.И.^{1,2}, Николайчук К.М.³, Шрайнер Е.В.^{3,4,5,6}, Новикова М.Ф.³, Веремченко А.С.³, Левченко И.Д.³, Вергунова Е.Е.³, Тумас А.С.³, Платонова П.Я.³, Пономаренко А.В.^{4,5,6}, Пак И.А.^{5,6}, Покушалов Е.А.^{5,6}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

² Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (Белгород, Россия)

³ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

⁵ ГК Центр Новых медицинских технологий, (Новосибирск, Россия)

⁶ "Soloways" лаборатория (ул. Трудовая, 3, Новосибирск, 630099, Россия)

Для цитирования: Хавкин А.И., Николайчук К.М., Шрайнер Е.В., Новикова М.Ф., Веремченко А.С., Левченко И.Д., Вергунова Е.Е., Тумас А.С., Платонова П.Я., Пономаренко А.В., Пак И.А., Покушалов Е.А. Противовоспалительные и антимикробные свойства некоторых метаболитов солодки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 75–88. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-75-88

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

khavkin@nikid.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Новикова Мария Федоровна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Веремченко Анастасия Сергеевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Левченко Ирина Дмитриевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Тумас Артем Сергеевич, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Платонова Полина Яновна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Пonomаренко Андрей Викторович, врач сердечно-сосудистый хирург, директор по науке и развитию Центра новых медицинских технологий

Пак Инесса Алексеевна, профессор, д.м.н.

Покушалов Евгений Анатольевич, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Резюме

В данной статье освещается фармакологическая активность метаболитов солодки, представляющих собой значимый интерес в контексте лечения онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных заболеваний. В обзоре подробно рассмотрены многообразие и эффективность лихалокона, изоликвиритигенина, ликвиритигенина и других метаболитов солодки, которые демонстрируют противовоспалительные, антимикробные, антиоксидантные. В основе данных эффектов лежит способность метаболитов солодки регулировать молекулярные каскады, обуславливающие апоптоз, клеточный цикл, пролиферацию клеток и многие другие процессы. В статье подробно рассматриваются перспективы использования метаболитов солодки в онкологии, кардиологии их потенциал в создании новых лекарственных препаратов и необходимость дальнейших исследований для определения их полного терапевтического потенциала.

Ключевые слова: метаболический синдром, солодка, метаболиты солодки, лихалокон, изоликвиритигенин

EDN: BNFCSU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-75-88>

Anti-inflammatory and antimicrobial properties of some licorice metabolites

A. I. Khavkin^{2,3}, K. M. Nikolaychuk¹, E. V. Shreiner^{1,4,5,6}, M. F. Novikova¹, A. S. Veremenko¹, I. D. Levchenko¹, E. E. Vergunova¹, A. S. Tumas¹, P. Ya. Platonova¹, A. V. Ponomarenko^{4,5,6}, I. A. Pak^{5,6}, E. A. Pokushalov^{5,6}

¹ Novosibirsk State University (1 Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russian Federation)

² Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

³ Belgorod State Research University, (Belgorod, Russia)

⁴ Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

⁵ Group of companies "Center for new medical technologies" Russia, (Novosibirsk, Russia)

⁶ "Soloways" laboratory, (3, Trudovaya str., Novosibirsk, 630090, Russia)

For citation: Khavkin A. I., Nikolaychuk K. M., Shreiner E. V., Novikova M. F., Veremenko A. S., Levchenko I. D., Vergunova E. E., Tumas A. S., Platonova P. Ya., Ponomarenko A. V., Pak I. A., Pokushalov E. A. Anti-inflammatory and antimicrobial properties of some licorice metabolites. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 75–88. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-75-88

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
khavkin@nikid.ru

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Nikolaychuk Kirill, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-8364-6066

Evgenia Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman; researcher of the institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Maria Novikova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0008-7479-8277

Veremenko Anastasia, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-9228-2350

Irina Levchenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-7317-6077

Ekaterina Vergunova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0003-0793-4236

Artem Tumas, student of the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1138-6049

Polina Platonova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1880-9585

Andrei Ponomarenko, cardiovascular surgeon, director of science and development; ORCID: 0000-0002-5468-9961

Inessa Pak, professor, doctor of medical sciences, GC Center for New Medical Technologies; ORCID: 0009-0009-7808-1000

Evgeny Pokushalov, corresponding member RAS, professor, doctor of medical sciences; ORCID: 0000-0002-9494-4234

Summary

This article highlights the pharmacological activity of licorice metabolites of significant interest in the context of the treatment of cancer, cardiovascular, and respiratory diseases. The review details the diversity and efficacy of lichalcone, isoliquiritigenin, liquiritigenin, and other licorice metabolites that exhibit anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant effects. These effects are based on the ability of licorice metabolites to regulate molecular cascades responsible for apoptosis, cell cycle, cell proliferation and many other processes. The article discusses in detail the prospects for the use of licorice metabolites in oncology, cardiology, their potential in the development of new drugs and the need for further research to determine their full therapeutic potential.

Keywords: metabolic syndrome, licorice, licorice metabolites, lichalcone, isoliquiritigenin

Введение

Glycyrrhiza glabra, более известная как солодка, имеет давнюю историю использования в медицинских целях, уходящую корнями в глубокую древность. Это растение было известно еще в древнем Египте, где его использовали для улучшения вкуса лекарственных средств и как средство для лечения респираторных заболеваний. Солодка также занимала важное место в традиционной китайской медицине,

где ее применяли для лечения различных заболеваний, включая усталость, язвы и воспаления [1]. В древней Греции и Риме солодка использовалась как обезболивающее и противовоспалительное средство. Гиппократ, известный как отец медицины, описывал солодку как эффективное средство для лечения кашля и других респираторных проблем. В Средние века солодка приобрела популярность

в Европе как средство от кашля, язв и гастрита. С появлением современной науки и фармакологии интерес к солодке не угас. Исследования подтвердили многие из ее ранее обнаруженных свойств, выявив в ее составе активные соединения, такие как глицирризин, изоликвиритигенин, ликвиритигенин, лихалокон и глабридин и другие входящие в ее состав флавоноиды, обладающие мощными противовоспалительными и антимикробными свойствами. Таким образом, *Glycyrrhiza glabra* имеет богатую и многообразную историю использования как лекарственного растения, которая продолжает использоваться по сей день.

В последние годы научное сообщество уделяет значительное внимание изучению метаболитов солодки, особенно заслуживают внимания такие метаболиты как изоликвиритигенин, ликвиритигенин, лихалокон и глабридин. Эти исследования раскрывают новые аспекты биологической активности метаболитов солодки и их потенциальное применение в клинической практике. Так в онкологии метаболиты солодки привлекают внимание благодаря своему потенциальному противоопухолевому действию. Исследования показывают, что некоторые компоненты солодки, такие как глицирризин и его метаболиты, могут ингибировать рост опухолевых клеток и индуцировать апоптоз в различных типах опухолевых процессов [1]. Так существуют

исследования, показывающие противоопухолевое действие метаболитов солодки в отношении рака шейки матки, гепатоцеллюлярной карциномы, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы и рака предстательной железы [1]. В гастроэнтерологии солодка известна своими противовоспалительными и защитными свойствами в отношении желудочно-кишечного тракта. Так была показана способность метаболитов солодки, в частности глицирризина оказывать гепатопротекторное действие при вирусных гепатитах и других патологиях печени [1]. Помимо этого, метаболиты солодки обладают антерогенными, противодиабетическими, антимикробными, спазмолитическими, противовоспалительными и противоастматическими свойствами [2]. В дополнение к вышеперечисленному солодка используется как муколитическое средство [3].

Стоит отметить, что метаболиты солодки обладают рядом побочных эффектов, однако их выраженность минимальна, что делает их актуальной альтернативой современным методикам терапии.

В настоящем обзоре рассматриваются основные метаболиты, их фармакодинамические свойства, а также роль в терапии нозологий, относящихся к таким разделам медицины как онкология, кардиология, пульмонология, а также антимикробные и противовоспалительные свойства. [1].

1. Метаболиты солодки и их фармакодинамика

В фитохимии, занимающейся изучением химических соединений, получаемых из растений, особое внимание уделяется вторичным метаболитам [4]. Солодка является источником большого количества таких метаболитов, среди этих метаболитов выделяют несколько групп в зависимости от их химического состава, основными из них являются тритерпеноидные сапонины и фенольные соединения: флаваноны, кумарины, халконы, изофлавоны [1, 5]. В солодке было идентифицировано около 400 уникальных соединений, среди которых примерно 300 являются флавоноидами [6]. Ниже приведены характеристики основных метаболитов солодки, обладающие полезными фармакологическими эффектами.

Флаваноны и другие производные фенолов. Глицирризин — тритерпеноид, способен ингибировать простагландин E2 и циклооксигеназу (ЦОГ), благодаря чему оказывает противовоспалительный эффект. Помимо этого, глицирризин способен уменьшать агрегацию тромбоцитов [7, 8].

Следующий представитель этого класса — глицирретиновая кислота. В организме человека она образуется в результате метаболизма глицирризина, обладает противовоспалительной активностью, способен ингибировать 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу (фермент, принимающий участие в метаболизме стероидных гормонов, существует в виде двух форм 11 β -HSD1 — оксидоредуктаза, способствующая преобразованию неактивных глюкокортикоидов в активные формы, данная форма фермента имеет огромное значение для регуляции уровня глюкокортикостероидов, что имеет большое значение для иммунного баланса и метаболизма.

11 β -HSD2 — дегидрогеназа, преобразующая активные глюкокортикоиды (кортизол) обратно в их неактивные формы (кортизон), данная форма фермента обеспечивает защиту минералокортикоидных рецепторов от избыточной активации кортизолом, поддерживает баланс ионов натрия в организме и тем самым участвует в регуляции артериального давления) [1, 9].

Кверцетин — флавоноид растительного происхождения, способен ингибировать активность липоксигеназы и ЦОГ, а также снижает экспрессию провоспалительных цитокинов. Такие свойства флавоноида обеспечивают противовоспалительный эффект [10].

Ликвиритигенин — производное фенолов, способен ингибирует пути NLRP3 (цитозольный Nod-подобный рецептор, является важным компонентом инфламмосомы NLRP3, способствует активации каспазы 1 и каспазы 5 ответственных за синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18) и NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би», транскрипционный фактор, контролирует экспрессию генов ответственных за иммунный ответ, клеточный цикл и апоптоз), оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действия за счет способности нейтрализовать свободные радикалы и уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов. Помимо этого, обладает модулирующим действием в отношении фермента 11 β -HSD2. Существуют исследования, указывающие на положительное воздействие данного флавоноида при онкологических заболеваниях [11].

Изоликвиритигенин — является ещё одним фенольным флавоноидом, способен регулировать

уровень кортизола за счет влияния на фермент 11 β -HSD, обладает выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Последнее достигается за счет способности изоликвиригенина ингибировать активацию AP-1 (активирующий белок-1, является транскрипционным фактором, обеспечивает пролиферацию, трансформацию, старение и гибель клеток), NF- κ B, а также тормозить активность макрофагов [12–16].

Ликохалкон С — фенольное соединение, способное ингибировать транспорт электронов в бактериальной дыхательной цепи, благодаря чему может обладать потенциальным антибактериальным эффектом. Помимо этого, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, способен оказывать положительное воздействие на углеводный и липидный обмен [1].

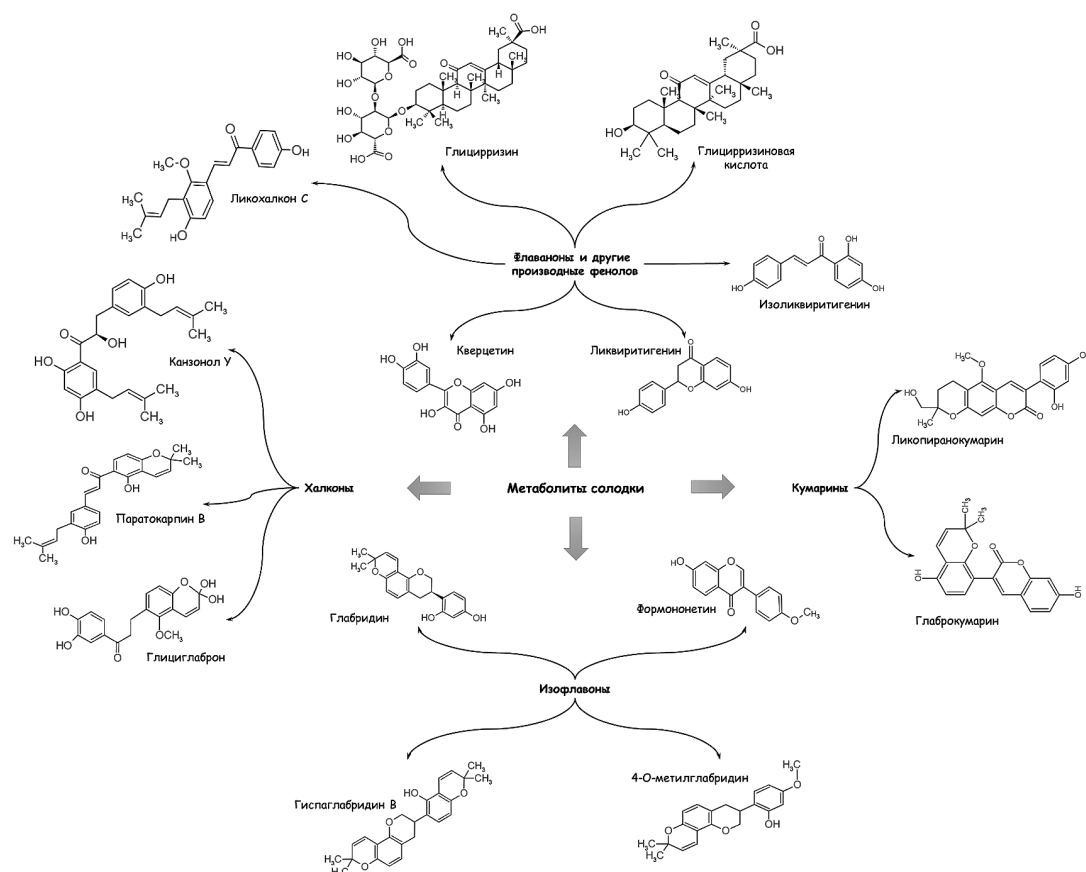
Кумарины. Кумарины — это большой класс химических соединений, которые естественным образом встречаются в многих растениях. Они известны своими ароматическими свойствами и часто используются в парфюмерии и ароматерапии. Кумарины также обладают рядом биологических свойств, включая антикоагулянтные (таким свойством обладает варфарин), антибактериальные, антигрибковые и противовоспалительные эффекты. В солодке были выделены такие кумарины как ликопиранокумарин и глаброкумарин [1]. Ликопиранокумарин — кумарин, лишен цитотоксических свойств, обладает противовирусным эффектом, так в опытах на ВИЧ-инфицированных клетках было показано, что ликопиранокумарин способен тормозить их рост [1]. Alagarsamy и соавт. (2022) в своей работе показали способность

ликопиранокумарина ингибировать Mpro SARS-CoV-2 (главная протеаза SARS-CoV-2) [17]. В работе Fatoki и соавт. говорится о способности ликопиранокумарина модулировать активность тирозиназы и ЦОГ-1, что служит одним из звеньев противовоспалительной активности данного флавоноида [18]. Аналогичными противовирусными свойствами обладает кумарин — глаброкумарин [1].

Халконы. Являются промежуточными продуктами в биосинтезе флавоноидов и изофлавоноидов в растениях. Они имеют уникальную химическую структуру, состоящую из двух ароматических колец, соединенных трехуглеродным мостиком, и относятся к группе полифенолов. Эти соединения привлекают внимание своими потенциальными противовоспалительными, антиоксидантными, противомикробными и противораковыми свойствами. Халконы также могут влиять на клеточный цикл и индуцировать апоптоз, что перспективным их исследованием как потенциальных противоопухолевых веществ. В солодке обнаружены такие халконы как Канзонол Y, Паратокарпин В и Глициглаброн [1]. Канзонол Y обладает ингибирующей активностью в отношении *Bacillus subtilis* H17 [19]. Для Паратокарпина-В были выявлены крайне выраженные антиоксидантные свойства, несколько менее выраженными антиоксидантными свойствами обладает глициглаброн [1, 20].

Изофлавоны. Представляют собой подкласс флавоноидов, который обладает слабой эстрогенной активностью, что позволяет модулировать им действие эстрогена, также существуют данные о противоопухолевом эффекте данных флавоноидов. Изофлавоны способны благоприятно влиять

Рис. 1
Основные
метаболиты
солодки



на сердечно-сосудистую систему, а также оказывают антиоксидантное воздействие, защищая клетки от повреждений, вызванных свободными радикалами [1]. В составе солодки были обнаружены такие изофлавоны как Глабридин, Формононетин, Гиспаглабридин-В и 4-О-метилглабридин. Глабридин способен ингибировать продукцию активных форм кислорода (АФК) и активность тирозина благодаря чему снижает меланогенез [1, 7, 21]. Глабридин выделяется как наиболее распространенный изофлавоноид, его содержание составляет 0.08–0.35% от сухой массы корней солодки [1]. Формононетин тормозит клеточный цикл, индуцирует апоптоз, тормозит метастатический рост опухолей. Формононетин

связывается с эстрогенными рецепторами (ER, эстрогенные рецепторы), модулируя их активность, а также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [22]. Гиспаглабридин-В обладает крайне выраженными антиоксидантными свойствами, способен снижать транскрипционную активность FoxO1 (транскрипционный фактор, участвует в росте органов, реакции тканей на инсулин, регуляции клеточного цикла, ангиогенезе) из-за уменьшения экспрессии мышечно-специфических E3-убиквитин-лигаз MuRF1 (Убиквитин-белковая лигаза E3 TRIM63 или Muscle Ring-Finger Protein-1) и Atrogin1 (F-box protein 32 или FBXO32) [14, 15, 16, 19–23].

2. Фармакологическая активность метаболитов солодки при онкологических заболеваниях

Рак шейки матки. Данное заболевание является 4-м по распространенности видом рака среди женщин в мире, влекущим за собой около четверти миллиона смертельных исходов ежегодно. Недавние исследования акцентируют внимание на изоликивиритигенине как потенциальном средстве для борьбы с этим заболеванием. Обнаружено, что изоликивиритигенин борется с раком, запуская процесс апоптоза (программируемой клеточной смерти) в клетках HeLa, которые являются одним из видов клеток рака шейки матки. Апоптоз инициируется за счет окислительного стресса и митохондриальных механизмов передачи сигналов, а также стресса, связанного с эстрогеновыми рецепторами. Применение изоликивиритигенина приводит к уменьшению роста клеток и усилению апоптоза как в клетках HeLa, так и в раковых клетках U14. В эксперименте на животных было показано, что изоликивиритигенин усиливает противоопухолевое действие и снижает образование микроядер из-за разрывов ДНК у мышей с имплантированными клетками U14, особенно при комбинации с циклофосфамидом. Эти результаты дают основу для дальнейшего исследования изоликивиритигенина как потенциального противоопухолевого средства [24].

Рак молочной железы. Рак молочной железы занимает одно из первых мест среди причин смерти женщин во всем мире. В развитых странах, несмотря на улучшение методов ранней диагностики и лечения, показатели выживаемости остаются низкими. Согласно статистическим данным от рака груди умирает более полу миллиона женщин, что составляет 15% от всех летальных исходов от рака [25]. На развитие и течения заболевания оказывают свое влияние множество факторов: генетические, эпигенетические, микроокружение опухоли и другие. Однако в основе подавляющего числа опухолей этого типа лежит активация эстрогенных рецепторов. Сегодня для лечения используются гормональная терапия и ингибиторы ароматазы, которые помогают уменьшить уровень эстрогена, затрудняя рост опухоли. Помимо этого, существуют и другие способы терапии, к таковым можно отнести: онкохирургия, радиотерапия, химиотерапия. Последняя включает применение таких препаратов как доксорубицин, паклитаксел, эпирубицин, цисплатин. Однако

применение данных препаратов часто сопряжено с тяжелыми побочными эффектами и развитием устойчивости опухоли к ним [26–29]. В связи с этим остается актуальным вопрос по поиску новых противоопухолевых агентов. Так было показано, что изоликивиритигенин может обладать ингибирующей активностью в отношении ароматазы [26–29]. Помимо этого, изоликивиритигенин показывает обещающие результаты в подавлении пути VEGFR-2/VEGF (путь VEGFR-2/VEGF описывает взаимодействие между рецептором фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR-2) и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF)). Этот путь играет ключевую роль в ангиогенезе, то есть в процессе образования новых кровеносных сосудов из существующих. В контексте рака молочной железы, активация пути VEGFR-2/VEGF способствует росту и распространению опухоли, обеспечивая ее кровоснабжением и питательными веществами, необходимыми для роста и метастазирования, ключевого в развитии рака груди. Изоликивиритигенин снижает выработку VEGF в клетках рака груди, ускоряя деградацию HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1) и взаимодействуя с VEGFR-2, что снижает его активность. Это способствует уменьшению роста опухоли и подавляет ангиогенез и запускает апоптоз [30]. В одном из исследований было показано, что изоликивиритигенин в комбинации с доксорубицином показал эффективность при терапии рака молочной железы, где клетки характеризовались терапевтической устойчивостью [1]. Изоликивиритигенин подавляет рост раковых клеток, способствуя аутофагии и апоптозу, увеличивает чувствительность к химиотерапевтическим препаратам [1, 31].

Гепатоцеллюлярная карцинома. Данная форма онкологии является наиболее часто встречающимся видом первичного рака печени у взрослых. В некоторых исследованиях была показана эффективность изоликивиритигенина в терапии данной нозологии. В основе противоопухолевого действия изоликивиритигенина лежит несколько механизмов [1]. В опытах на мышах было показано, что изоликивиритигенин стимулирует выработку ферментов второй фазы метаболизма экзогенных веществ в печени, таких как хинонредуктаза-1, глутатион и глутатион S-трансфераза [1]. Повышение утилизации

потенциально вредоносных веществ, может снизить риск развития онкологии. Изоликивиритигенин способен активировать хинонредуктазу в клетках гепатомы Нера 1c1c7, что снижает риск развития рака [1]. Изоликивиритигенин выступает в роли природного антиоксиданта, что было показано в опытах на клеточной культуре гепатомы человека НерG2, где данный флавоноид инактивировал активные формы кислорода и тем самым уменьшал повреждение клеточных структур [31]. Изоликивиритигенин оказывает влияние на подавление роста клеток НерG2, останавливая их на стадии митоза G2/M и инициируя процесс апоптоза. Кроме того, Изоликивиритигенин может оказывать противоопухолевое действие благодаря активации следующих мишеней [1]:

p21 (WAF1) — также известный как CDKN1A (циклин-зависимый киназный ингибитор 1A), играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и репарации ДНК. Это белок функционирует как ингибитор циклиновых зависимых киназ (CDKs), и его активность тесно связана с белком p53. В контексте гепатоцеллюлярной карциномы p21/WAF1 играет важную роль в предотвращении бесконтрольного деления клеток, что является ключевым аспектом онкогенеза. Когда ДНК клетки повреждается, p53 активируется и стимулирует экспрессию p21. Последний связывается с циклиновыми зависимыми киназами и ингибирует их, блокируя переход клетки из G1 в S фазу клеточного цикла митоза [32, 33, 34]. Это дает клетке больше времени для репарации, поврежденной ДНК, предотвращая развитие мутаций, которые могут привести к раку. Изоликивиритигенин может активировать p53, который, в свою очередь, активирует p21/WAF1, что приводит к торможению роста раковых клеток и может инициировать апоптоз, тем самым подавляя развитие или прогрессирование опухоли.

Fas (APO-1, или CD-95) — является членом семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) и играет ключевую роль в регулировании процесса апоптоза. Этот рецептор присутствует на поверхности многих типов клеток, включая клетки иммунной системы и некоторые раковые клетки. В контексте гепатоцеллюлярной карциномы, Fas играет важную роль в поддержании баланса между ростом и гибелью клеток. Когда Fas активируется, он инициирует каскад сигнальных путей, ведущих к апоптозу. Это значит, что активация Fas может способствовать уничтожению раковых клеток, что делает его потенциальной целью для терапии [35]. Изоликивиритигенин способен активировать путь Fas, что ведет к апоптозу раковых клеток.

Лиганд Fas (FasL или CD95L) — локализован на Т-лимфоцитах и естественных клетках киллерах (NK-клетки), а также на некоторых опухолевых клетках. При связывании с CD-95 запускает апоптоз. Изоликивиритигенин повышая активность данного лиганда, повышает его связывание с CD-95, что приводит к описанным выше механизмам [35, 36].

Bax (Bcl-2-associated X protein) — белок, участвующий в регуляции апоптоза. Когда Bax активируется, он перемещается на митохондриальную мембрану, где способствует высвобождению цитохрома C и других промоторов апоптоза из митохондрий в цитоплазму. Это запускает каскад сигнальных

путей, приводящих к активации ряда каспаз, обуславливающих дальнейшую активацию митохондриального пути апоптоз [37].

Все эти механизмы в совокупности обуславливают противоопухолевое действие изоликивиритигенина.

Рак толстой кишки. Рак толстой кишки занимает 3-е место в рейтинге смертности среди онкологических заболеваний, более того показатели выживаемости составляют всего 10% [38]. Более того данное заболевание сопровождается значимым снижением качества жизни обусловленное симптоматикой данной нозологии, особенно значимо снижение качества жизни у людей пожилого возраста. В связи с этим остается актуальным вопрос поиска средств способных эффективно бороться с данной нозологией. Так в одном из исследований было показано, что ингибирование 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы типа II (11 β HSD2) может снизить рост опухоли и формирование метастазы, за счет регуляции синтеза глюкокортикостероидов [1]. Таким образом наметилась одна из потенциальных мишеней. Позднее было установлено, что глицирретиновая кислота, являющаяся метаболитом солодки способна подавлять активность 11 β HSD2. Так глицирретиновая кислота, ингибируя фермент 11 β HSD2, позволяет кортизолу угнетать экспрессию ЦОГ-2 через глюкокортикоидные рецепторы, тем самым препятствуя развитию опухолей [1]. В отдельном исследовании изучалась эффективность экстракта солодки в борьбе с раком толстой кишки как в одиночку, так и в сочетании с цисплатином. Это исследование показало, что экстракт солодки значительно снижает рост опухоли в моделях на мышах и, в сочетании с цисплатином, усиливает его противоопухолевые свойства и одновременно снижает оксидативный стресс, вызванный цисплатином. Однако у пациентов, проходящих лечение цисплатином, использование добавок с экстрактом солодки не рекомендуется [1]. Дополнительное исследование выявило синергетический эффект комбинации экстрактов солодки и имбиря в снижении прогрессии рака толстой кишки, повышении инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами и усилении апоптоза [39].

Другой метаболит солодки — изоликивиритигенин, также показал свою эффективность в модели рака толстой кишки у животных вызванным 1,2-диметилгидразином [1]. Изоликивиритигенин повышает чувствительность опухолевых клеток HT29 к TRAIL (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10 или TNF-related apoptosis-inducing ligand) путем увеличения экспрессии рецепторов смерти 5 и белков, связанных с рецепторами TRAIL, что указывает на его хемопревентивные свойства [1]. Помимо влияния на метаболизм, изоликивиритигенин воздействует на прогрессирование опухоли, вызывая апоптоз и аутофагию. Изоликивиритигенин замедляет рост опухоли, снижая уровни антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-x(L) и ингибируя клеточный цикл на стадии G2 [1]. Кроме того, изоликивиритигенин эффективно уменьшает уровни NO (оксид азота) и PGE2 (простагландин E2) в клетках рака толстой кишки человека и мыши [1] и является потенциальным модулятором множественной лекарственной

устойчивости (MDR). Последние эффекты обусловлены способностью изоликвиригенина подавлять экспрессию генов каспазы 8, каспазы 3, AhR (aryl hydrocarbon receptor), ABCB1 (ген, кодирующий трансмембранный транспортер — Р-гликопротеин — данный транспортер обеспечивает лекарственную устойчивость, за счет выброса лекарственного средства из клетки), ABCC1 (ген, кодирующий АТФ-связывающий кассетный транспортер подсемейства C 11 или MRP8 — данный транспортер участвует в формировании множественной лекарственной устойчивости), GSTP1 (ген, кодирующий глутатион S-трансферазу Р — фермент участвующий в метаболизме ксенобиотиков) и CYP1A1 (ферменты печени семейства P450) в опухолевых клетках рака толстой кишки с MDR [40]. Данные каскады обуславливают способность изоликвиригенина тормозить рост опухоли, модулировать активность реактивных форм кислорода, уменьшать активность ЦОГ-2 и модулировать активность NF- κ B.

Рак поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы тяжелая патология, приводящая часто заканчивающаяся летальным исходом, данная нозология плохо поддается терапии и сложна в диагностике [41]. В контексте терапии данной нозологии стоит рассмотреть метаболит солодки Ликохалкон А. Данный метаболит эффективно ингибирует активность JNK1 (Митоген-активируемая протеинкиназа 8 или c-Jun киназа кодируемая геном JNK1), при этом оказывая меньшее влияние на JNK2 (c-Jun киназа кодируемая одноименным геном). Компьютерное моделирование показало, что ликохалкон А более сильно влияет на способность JNK1 связываться с АТФ по сравнению с JNK2. Это открытие было подтверждено как в лабораторных, так и в тестах на животных. Важно, что JNK1 в большей степени экспрессируется в клеточных линиях рака поджелудочной железы, чем в структурных клетках поджелудочной железы. Ликохалкон А за счет ингибирования JNK1 индуцировал апоптоз и остановку клеточного цикла митоза в фазе G(1) [42]. В другом исследовании было показано, что 3-О-эфирное производное глицирретиновой кислоты — 2,6-дихлорбензил обладает цитотоксическими свойствами в отношении клеточных линий рака поджелудочной железы (MIA PaCa-2), притом полумаксимальная ингибирующая доза составила (IC₅₀) — 7 мкМ [43]. Дополнительные исследования продемонстрировали ингибирующие и защитные свойства солодки и ее производных против ДНК-повреждающего действия канцерогенов [1].

3. Фармакологическая активность метаболитов солодки при кардиологических патологиях

Атеросклероз. Накопление ЛПНП (липопротеины низкой плотности) приводит к их окислению, что запускает иммунные реакции и способствует воспалению, усугубляя атеросклероз [51]. Обнаружено, что метаболиты солодки помогают уменьшить эти эффекты, снижая уровни холестерина, триглицеридов и ЛПНП, при этом повышая ЛПВП (липопротеины высокой плотности) [52]. Она также препятствует окислению ЛПНП, сокращая их атерогенную модификацию [53]. Метаболиты

Рак простаты. Недавнее исследование показало, что при использовании изоликвиригенина наблюдается заметное подавление роста раковых клеток линий LNCaP и C4-2, причем эффективность зависит от дозировки. Изоликвиригенин снижает потенциал митохондриальной мембраны (Psi(m)) и уровень реактивных форм кислорода [44]. Отмечено, что Изоликвиригенин селективно воздействует на клетки C4-2, нарушая пути сигнализации, зависимые от аденозинмонофосфата (AMP), а также пути стимулированные экстрацеллюлярно-регулируемой киназой (ERK). Кроме того, изоликвиригенин останавливает клеточный цикл в клетках человеческого рака простаты DU145 и клетках рака простаты крыс MatLyLu, что достигается за счет снижения уровней следующих белков [1]:

Циклин Е — данный белок способствует переходу клетки из фазы G1 в S, путем фосфорилирования Smad3. Это приводит к снижению транскрипционной активности данного фактора в результате чего не происходит активация пути TGF- β — ответственного ингибирования прогрессии клеточного цикла. Помимо этого, данный белок фосфорилирует фактор p220 (NPAT), который отвечает за транскрипцию генов гистонов во время активного клеточного цикла. В дополнение к этому циклин Е фосфорилирует нуклеофозмин, в результате чего последний теряет связь с недублированной центросомой, что ведет к запуску процесса дупликации. Еще одним важным свойством является способность циклина Е фосфорилировать p21 о роли которого было рассказано выше [45–48]. Таким образом снижение уровня циклина Е приводит к ингибированию клеточного цикла и остановки деления опухолевых клеток.

Циклин D1 — данный белок регулирует переход G1 фазы клеточного цикла в фазу S. Циклин D1 формирует комплекс с циклин-зависимыми киназами CDK4 и CDK6, выполняя функцию регуляторной субъединицы и активатора этих киназ. Комплексы циклин D1/CDK4 и циклин D1/CDK6, в свою очередь, активируют (фосфорилируют) белок ретинобластомы (Rb), который является опухолевым супрессором. Этот процесс способствует прогрессии клеточного цикла, переводя клетку из G1-фазы в S-фазу [49, 50]. Опять снижение экспрессии данного белка приводит к остановке клеточного цикла и тем самым нарушает рост опухоли.

Циклин-зависимая киназа-4 (CDK4) — роль данного белка описана выше, соответственно снижение его уровня снова тормозит клеточный цикл.

солодки ингибируют активность ацил-КоА холестерин ацилтрансферазы, фермента, ответственного за эстерификацию холестерина в клетках. Это снижает уровень холестерина и предотвращает формирование атеросклероза, ограничивая всасывание холестерина в кишечнике и предотвращая формирование пенных клеток в сосудах [53]. Помимо этого, метаболиты солодки снижают активность гидроксиметилглутарил-КоА синтазы и увеличивают активность холестерин-7 α -гидроксилазы, что

Рис. 2

Эффекты метаболитов солодки на сердечно-сосудистую систему (*TLR4* — толл-подобный рецептор 4; *MAPK* — митоген-активируемая протеинкиназа; *NF-κB* — ядерный фактор-κB; *AP-1* — белок-активатор-1; *IL* — интерлейкины; *TNF* — фактор некроза опухоли; *VEGF* — фактор роста эндотелия сосудов; *ICAM-1* — молекула межклеточной адгезии-1; *VCAM-1* — молекула адгезии сосудистых клеток-1; *ЦОГ* — циклооксигеназа; *АСАТ* — ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза; *VSMCs* — гладкомышечные клетки сосудов; *AMPK* — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; *ЛПНП* — липопротеиды низкой плотности; *NADPH*-оксидаза — никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза; *NO* — оксид азота; *iNOS* — индуцируемая синтаза оксида азота; *PON2* — параоксоназа 2; *PPARγ* — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, γ).



важно для биосинтеза и катаболизма холестерина [54]. Также метаболиты солодки способны активировать аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (AMPK) и рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами α и γ (PPARα, PPARγ), что усиливает её антиатеросклеротическое воздействие [55].

Описанные данные подтверждаются клиническими исследованиями. Так в клиническом исследовании Ю. В. Маркиной было изучено влияние солодки на уровень холестерина сыворотки крови в модели *ex vivo*. Атерогенность сыворотки крови определялась как способность сыворотки вызывать накопление холестерина в первичных культурах моноцитов, выделенных из крови человека. Определение осуществлялось в образцах, взятых до введения солодки и в образцах, взятых после введения солодки через 2,4 и 6 часов. Участники исследования получали препарат «Лакринат», содержащий 200 мг. порошка корня солодки. Само исследование включало 15 человек без сердечно-сосудистых рисков и иных хронических заболеваний (исключение артериальная гипертензия, 10 участников имели данный диагноз, притом 8 человек получали терапию телмисартанов в дозе 40 мг/сут, а два человека лозартанов в дозе 50 мг/сут). Забор крови у участников осуществлялся при нормальном артериальном давлении и нормальных показателях липидограммы. Результаты данного исследования показали значительное увеличение содержания холестерина в клетках после добавления сыворотки крови, полученной до приема солодки, что указывает на атерогенный потенциал сыворотки. При этом способность сыворотки крови вызывать накопление холестерина в клетках значительно снижалась через 2, 4 и 6 часов после приема однократной дозы препарата на основе корня солодки. Так показатели холестерина в контрольной группе составляли 17 мкг/мл, в образцах тестируемой группы до введения пациентам солодки — 28,7 мкг/мл, в образцах тестируемой группы на 6 часу наблюдения — 20 мкг/мл [53].

Другое исследование показало, что прием экстракта корня солодки в течение года в дозе 200 мг в день способствует уменьшению толщины

комплекса интима-медиа сонной артерии (сIMT) с 0,92(0,25) до 0,84(0,21), что значительно отличается от результатов в контрольной группе ($p < 0,001$), где сIMT увеличилась с 0,85(0,17) до 0,88(0,18) [56]. В этом же исследовании отмечено снижение уровня холестерина и ЛПНП (липопротеины низкой плотности) в группе, принимавшей солодку, в отличие от контрольной группы. Интересно, что потребление солодки также привело к уменьшению артериального давления у участников исследования.

В еще одном клиническом исследовании было показано, что месячный курс на основе экстракта корня солодки позволил снизить уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также снизить показатели артериального давления [57]. Систематический обзор и мета-анализ подтвердили, что солодка эффективно снижает массу тела, что может быть полезно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая роль избыточного веса как фактора риска [58]. Солодка также часто используется в составе комплексных натуральных средств, которые оказывают кардиопротективное действие, влияя на липидный профиль и артериальное давление [59]. Отдельно стоит отметить, что компоненты солодки обладают терапевтическим потенциалом в лечении сахарного диабета благодаря их противовоспалительным и антиоксидантным свойствам [60], что может способствовать снижению риска атеросклероза у диабетиков.

Артериальная гипертензия. В отношении данного заболевания действия метаболитов солодки носят противоречивый характер. Так с одной стороны изоликувиритигенин в гладкой мускулатуре сосудов может снижать активность TrpC5 (Short transient receptor potential channel 5), что нарушает поступление ионов кальция в цитоплазму гладкомышечной клетки [61]. Дополнительно к этому метаболиты солодки обладают способностью блокировать рецепторы инозитолтрисфосфата (IP3R), что снижает внутриклеточное высвобождение ионов кальция [62]. Уменьшение ионов кальция в цитоплазме клеток гладкой мускулатуры сосудов приводит к снижению их тонуса и, следовательно,

снижению артериального давления. Помимо этого, метаболиты солодки способны регулировать продукцию NO в эндотелии сосудов (оксида азота), что также снижает тонус сосудов и тем самым способствует снижению артериального давления [53].

С другой стороны, метаболиты солодки способны ингибировать активность фермента 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа II, что приводит к повышению концентрации кортизола, а это в свою очередь ведет к гипокалиемии и гипернатриемии, обуславливающей повышение артериального давления [1, 63]. Существуют данные о том что прием солодки способен вызвать псевдогиперальдостеронизм [64]. Мета-анализ 18 клинических испытаний показал, что прием солодки ведет к дозозависимому

увеличению артериального давления, начиная с дозы 100 мг в день (средняя доза глицирризиновой кислоты в исследованиях составила 377,9 мг) [65]. В связи с этим Поэтому препараты на основе солодки следует использовать с осторожностью, особенно у беременных, пожилых людей и пациентов с артериальной гипертензией, всегда под наблюдением врача.

Состояния с повышенным тромбообразованием. Было показано, что глицирризин ингибирует тромбин, взаимодействуя с его экзосайтом I [53]. Ликохалкон А уменьшает активацию тромбоцитов и снижает образование тромбов, блокируя определённые сигнальные пути в процессе агрегации тромбоцитов [66].

4. Фармакологическая активность метаболитов солодки при патологиях дыхательной системы

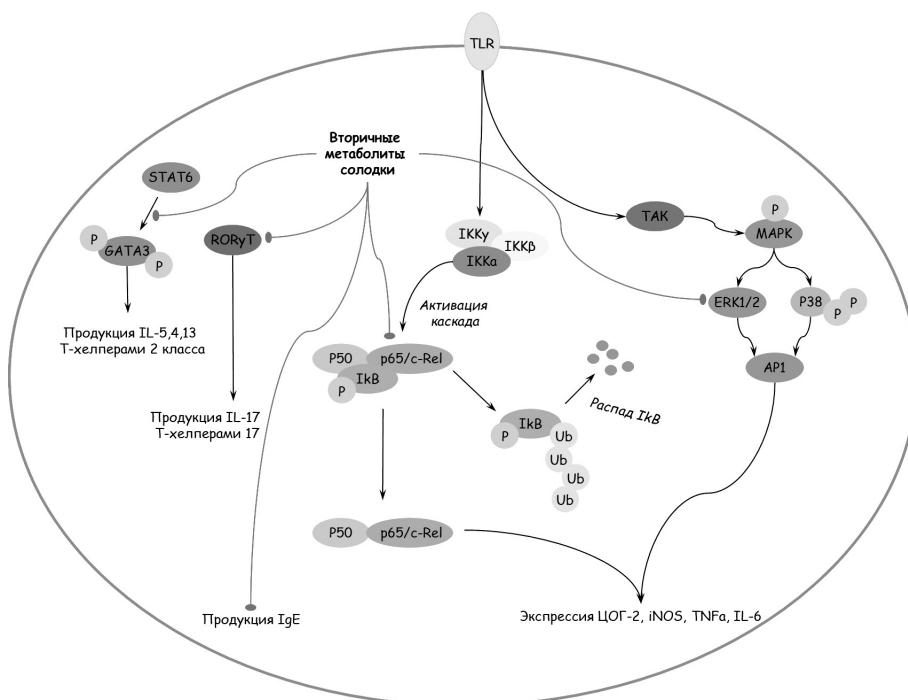
Бронхиальная астма, ХОБЛ и острый респираторный дистресс-синдром. Исследование флавоноидов солодки подтвердило их способность снижать воспаление легких путем уменьшения рекрутирования нейтрофилов и окислительного стресса [1]. Солодка продемонстрировала свою эффективность в уменьшении обструкции дыхательных путей, снижении гиперреактивности, инфильтрации эозинофилами, ремоделирования и воспаления в дыхательных путях [1].

Изоликвиритигенин показал способность существенно сократить воспалительные процессы и уровень цитокинов при ХОБЛ, путем изменение активности сигнальных путей NF- κ B (ядерный фактор каппа-бета) и Nrf2 (ядерный фактор, связанный с эритроидным подобным фактором 2) [67]. В другом исследовании была показана эффективность глицирризиновой кислоты в лечении ХОБЛ и бронхиальной астмы, а также выявлены протекторные свойства данного метаболита в отношении легочной

ткани [1, 68]. Глицирризиновая кислота и 18 β -глицирретиновая кислота способны уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, что позволяет рассматривать их как перспективные ингибиторы воспалительного процесса в тканях респираторного тракта [1]. Еще один важный компонент солодки — Глабридин в исследованиях на мышах показал свою эффективность в лечении бронхиальной астмы, снижая уровни сывороточного IgE, общего белка и лейкоцитов, а также улучшая функцию дыхания [69]. Кверцетин продемонстрировал противовоспалительные и антиоксидантные свойства в доклинической модели, снижая воспаление и окислительный стресс, нейтрализуя свободные радикалы и усиливая экспрессию антиоксидантных ферментов. Помимо этого, он ингибирует различные белковые и липидные киназы, конкурируя за места связывания АТФ, тем самым снижая воспалительные пути [70]. Сапонины помогает разжижать и выделять мокроту из легких, что также вносит положительный

Рис. 3

Молекулярные каскады обуславливающие противоастматическое действие метаболитов солодки. (TLR — толл-подобный рецептор; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; IL — интерлейкины; TNF — фактор некроза опухоли; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; ЦОГ — циклооксигеназа; AP-1 — белок-активатор-1; I κ B — I κ B-киназа; IKK β — ингибитор ядерного фактора каппа-В киназы субъединица бета; IgE — иммуноглобулины класса E; STAT6 — трансдуктор сигналов и активатор транскрипции 6; GATA3 — транскрипционный фактор).



вклад в терапию обструктивных респираторных заболеваний [1]. Таким образом антиоксидантные, противовоспалительные и муколитические свойства позволяют рассматривать солодку как потенциальное средство для лечения инфекций дыхательных

путей и обструктивных респираторных заболеваний, особенно в случаях, когда существующие стандартные терапии оказываются неэффективными.

5. Противомикробная и противовоспалительная активности метаболитов солодки

Антимикробное действие. В свете растущей проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, научное сообщество обратило внимание на растительные соединения как на потенциальные антимикробные средства. В последнее время активно исследуются лекарственные растения, включая их различные компоненты, такие как сапонины, алкалоиды, флавоноиды, гликозиды, фенолы и танины, обладающие антимикробными свойствами [1]. Особый интерес вызывают исследования, посвященные антимикробной активности метаболитов солодки [1], данные исследования описывают противомикробную активность солодки в отношении таких микроорганизмов как *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*. Некоторые исследования показали, что этанольный экстракт листьев солодки эффективен против *Candida albicans* и грамположительных бактерий, что делает его перспективным в качестве альтернативного лечения [1]. В другом исследовании антибактериальной активности солодки было показано, что метанольный экстракт ее корней имеет высокую эффективность в отношении грамположительных бактерий по сравнению с граммотрицательную и высокую активность против видов *Candida* [71]. Исследование Gupta показало, что глабридин способен эффективно подавлять различные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* в концентрации 29,16 мкг/мл [1].

Дополнительные исследования антибактериальных свойств солодки проводились против *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Они показали, что наибольшая эффективность наблюдается против *S. aureus*, в то время как наименьший эффект был зафиксирован против *P. aeruginosa*. Эти результаты дают основания предполагать, что экстракт *G. glabra* может быть эффективным средством против бактериальных инфекций и служить альтернативой существующим антибактериальным препаратам [1].

Противовоспалительное действие. В последние годы наблюдается рост распространения воспалительных заболеваний, существенно влияющих на жизнь людей. Это привело к с одной стороны к росту использования НПВС, весьма эффективных лекарственных средств, однако при этом обладающих рядом значимых побочных эффектов, а с другой стороны к поиску новых средств с противовоспалительной активностью. В связи с этим внимания привлекли лекарственные растения, благодаря их более низкому риску нежелательных последствий [72]. Среди многих растений, используемых в фармакологии, особое место занимает глицирриза гладкая (солодка). Ее давняя история применения в лечении воспалений подтверждена многочисленными

исследованиями, которые изучают ее активные соединения и механизмы их действия, предоставляя базу для будущих научных работ в этой области [73,74].

Солодка демонстрирует свои противовоспалительные эффекты, например, через уменьшение уровней простагландина E2, матриксных металлопротеиназ, фактора некроза опухоли альфа и свободных радикалов [1]. В исследованиях, проводимых на крысах с коллаген-индуцированным артритом было показано, что вторичные метаболиты солодки значительно уменьшают симптомы ревматоидного артрита, воздействуя на матриксные металлопротеиназы, продукцию провоспалительных цитокинов и фактора роста сосудистого эндотелия. Данные эффекты достигаются путем воздействия вторичных метаболитов солодки на сигнальный путь TLR4/NF-κB/NLRP3 (этот сигнальный путь активируется в ответ на воспалительные стимулы, такие как липополисахаридами, и участвует в регуляции выработки воспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления) у крыс с коллаген-индуцированным артритом и в клетках RAW264.7 обработанных липополисахаридами [75].

Противовоспалительные эффекты солодки также были выявлены *in vivo*, где ее флавоноиды подавляли экспрессию гена ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2), iNOS (индуцируемая оксидом азота синтаза) и сигнальные пути MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) [76]. Флавоноиды солодки, благодаря своему комплексному механизму действия, показали свой потенциал как безопасные противовоспалительные средства [77].

В другом исследовании, проводимом на мышах, было изучено противовоспалительное действие глицирризина. Его результаты показали, что Глицирризин значительно уменьшал уровни экспрессии iNOS, ЦОГ-2, TNF-α (фактор некроза опухоли альфа) и IL-6 (интерлейкин-6), что указывает на его потенциал как противовоспалительного и обезболивающего средства [78]. Он также снижал экспрессию IL-1β (интерлейкин-1 бета) и уровни малового диальдегида и NO (оксида азота) в очагах воспаления [79]. Еще одним интересным свойством глицирризина является его способность контролировать активность нейтрофилов [1]. Глицирризин показал противовирусную активность, так он за счет ингибирования путей JNK (с-Jun N-терминальная киназа), NF-κB и p38 снижал репликацию вируса H5N1 в легочных клетках [1].

Исследования изоликивиритигенина в моделях острого панкреатита показали его эффективность в снижении окислительного стресса путём модуляции пути Nrf2/HO-1 (ядерный фактор, связанный с эритроидным 2-связанным фактором

2/гемоксигеназа-1) [80, 81]. В контексте острого почечного заболевания изоликиритигенин показал способность уменьшать липополисахард-индуцированные повреждения почек за счет подавления NF-κB и TNF-α-стимулированного образования HMGB (высокомобильная группа боксовых белков) [82, 83]. Помимо этого, изоликиритигенин за счет воздействия на пути NF-κB и Nrf2 обеспечивал уменьшение воспаления и фиброза в почках, а также подавлял выработку провоспалительных цитокинов [84].

Исследования еще одного важного метаболита солодки — Ликохалкон-А, показали его способность оказывать противовоспалительное действие

за счет уменьшения продукции некоторых ферментов — матриксных металлопротеиназ MMP1, MMP3 и MMP13 (где MMP означает матриксные металлопротеиназы) в хондроцитах, клетках хряща на фоне повышенной продукции IL-1β (интерлейкин-1бета) [85].

Ликохалкон-С, проявляет свое противовоспалительное воздействие иным способом. Он снижает активность NF-κB (ядерного фактора каппа В) и других молекул, связанных с воспалительными процессами, включая iNOS (индуцибельную оксидазу азота), ICAM-1 (межклеточную адгезионную молекулу-1) и VCAM-1 (сосудистую клеточную адгезионную молекулу-1) [86].

Заключение

В рамках настоящего обзора были рассмотрены многочисленные аспекты фармакологической активности метаболитов солодки, обладающих значимым потенциалом в лечении широкого спектра заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые и респираторные патологии. Исследования подтвердили, что метаболиты солодки, такие как ликохалкон, изоликиритигенин, ликвиритигенин и другие, проявляют выраженные противовоспалительные, антимикробные, антиоксидантные свойства. Эти метаболиты оказывают влияние на различные молекулярные и клеточные механизмы, регулирующие апоптоз, клеточный цикл и воспалительные и иммунные процессы.

Особенно значимым является их потенциал в онкологической терапии, где метаболиты солодки демонстрируют способность ингибировать рост и распространение опухолевых клеток, что открывает новые перспективы в разработке противоопухолевых препаратов. В кардиологии метаболиты

солодки способствуют снижению риска атеросклероза и улучшению сердечно-сосудистой функции, что делает их важными компонентами в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, данная часть обзора подчеркивает значительный терапевтический потенциал метаболитов солодки. Однако необходимы дальнейшие исследования для углубленного понимания механизмов их действия, определения оптимальных дозировок и формулировок, а также для оценки долгосрочной безопасности и эффективности их клинического применения. Учитывая обширный спектр биологически активных соединений, содержащихся в солодке, и их multifunctionality, метаболиты солодки могут стать важным элементом в разработке новых фармацевтических препаратов и комплексных терапевтических стратегий для лечения различных заболеваний.

Литература | References

1. Wahab S, Annadurai S, Abullais SS, Das G, Ahmad W, Ahmad MF et al. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Comprehensive Review on Its Phytochemistry, Biological Activities, Clinical Evidence and Toxicology. *Plants (Basel)*. 2021 Dec 14;10(12):2751. doi: 10.3390/plants10122751.
2. Gaur R, Yadav KS, Verma RK, Yadav NP, Bhakuni RS. In vivo anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin. *Phytomedicine*. 2014 Mar 15;21(4):415–22. doi: 10.1016/j.phymed.2013.10.015.
3. Xiaoying W, Han Z, Yu W. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): ethnobotany and health benefits. Sustained energy for enhanced human functions and activity. *Academic Press*. 2017: 231–250. doi: 10.1016/B978-0-12-805413-0.00014-4
4. Alsayari A, Wahab S. Genus *Ziziphus* for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Dec;28(12):6897–6914. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.076.
5. Bao F, Bai HY, Wu ZR, Yang ZG. Phenolic compounds from cultivated *Glycyrrhiza uralensis* and their PD-1/PD-L1 inhibitory activities. *Nat Prod Res*. 2021 Feb;35(4):562–569. doi: 10.1080/14786419.2019.1586698.
6. Tang ZH, Li T, Tong YG, Chen XJ, Chen XP, Wang YT, Lu JJ. A Systematic Review of the Anticancer Properties of Compounds Isolated from Licorice (Gancao). *Planta Med*. 2015 Dec;81(18):1670–87. doi: 10.1055/s-0035-1558227.
7. Graebin C. S. The Pharmacological Activities of Glycyrrhizinic Acid (“Glycyrrhizin”) and Glycyrrhetic Acid. In: Mérillon, JM., Ramawat, K. (eds) *Sweeteners*. Reference Series in Phytochemistry. Springer, Cham. 2018. doi: 10.1007/978-3-319-27027-2_15.
8. Okimasu E, Moromizato Y, Watanabe S, Sasaki J, Shiraishi N, Morimoto YM, Miyahara M, Utsumi K. Inhibition of phospholipase A2 and platelet aggregation by glycyrrhizin, an antiinflammation drug. *Acta Med Okayama*. 1983 Oct;37(5):385–91. doi: 10.18926/AMO/32426.
9. Simmler C, Pauli GF, Chen SN. Phytochemistry and biological properties of glabridin. *Fitoterapia*. 2013 Oct;90:160–84. doi: 10.1016/j.fitote.2013.07.003.
10. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev*. 2016 Jul-Dec;10(20):84–89. doi: 10.4103/0973-7847.194044.
11. Zhu X, Shi J, Li H. Liquiritigenin attenuates high glucose-induced mesangial matrix accumulation, oxidative stress, and inflammation by suppression of the NF-κB and NLRP3 inflammasome pathways. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct;106:976–982. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.045.
12. Mazur J, Roy K, Shigdar S. et al. Efficacy of promising flavonoids from *Festuca*, *Lonicera*, and *Acacia* genera against

- glioblastoma multiforme; potential for the Dandenong Ranges. *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents*. 2020 Apr; 383–422. doi: 10.1016/B978-0-12-819666-3.00013-4;
13. Peng F, Du Q, Peng C, Wang N, Tang H, Xie X, Shen J, Chen J. A Review: The Pharmacology of Isoliquiritigenin. *Phytother Res*. 2015 Jul;29(7):969–77. doi: 10.1002/ptr.5348.
 14. Jiang J, Zhang X, True AD, Zhou L, Xiong YL. Inhibition of lipid oxidation and rancidity in precooked pork patties by radical-scavenging licorice (*Glycyrrhiza glabra*) extract. *J Food Sci*. 2013 Nov;78(11): C1686–94. doi: 10.1111/1750-3841.12273.
 15. Martins N, Barros L, Dueñas M et al. Characterization of phenolic compounds and antioxidant properties of *Glycyrrhiza glabra* L. rhizomes and roots. *RSC Advances*. 2015 Jun; 5(34):26991–26997. doi: 10.1039/C5RA03963K.
 16. Xie J, Zhang U, Wang W et al. Identification and simultaneous determination of glycyrrhizin, formononetin, glycyrrhetic acid, liquiritin, isoliquiritigenin, and licochalcone A in licorice by LC–MS/MS. *Acta Chromatographica*. 2014 Sep; 26(3):507–516. doi: 10.1556/achrom.26.2014.3.9.
 17. Alagarsamy V, Raja Solomon V, Sulthana MT et al. Screening Active Phytochemicals of Some Ayurvedic Medicinal Plants to Identify Potential Inhibitors against SARS-CoV-2 Mpro by Computational Investigation. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2023; 20(9):1380–1392. doi: 10.2174/1570180819666220929151127.
 18. Fatoki TH, Ajiboye BO, Aremu AO. In Silico Evaluation of the Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Dermatocosmetic Activities of Phytoconstituents in Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.). *Cosmetics*. 2023; 10(3):69. doi: 10.3390/cosmetics10030069.
 19. Sharifi-Rad J, Quispe C, Herrera-Bravo J, Belén LH, Kaur R, Kregiel D, Uprety Y et al. *Glycyrrhiza* Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological and Health-Promoting Abilities. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 24;2021:7571132. doi: 10.1155/2021/7571132.
 20. Wang D, Liang J, Zhang J, Wang Y, Chai X. Natural Chalcones in Chinese Materia Medica: Licorice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Mar 16;2020:3821248. doi: 10.1155/2020/3821248.
 21. Chen J, Yu X, Huang Y. Inhibitory mechanisms of glabridin on tyrosinase. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2016 Nov 5;168:111–117. doi: 10.1016/j.saa.2016.06.008.
 22. Jiang D, Rasul A, Batool R, Sarfraz I, Hussain G, Mateen Tahir M, Qin T, Selamoglu Z, Ali M, Li J, Li X. Potential Anticancer Properties and Mechanisms of Action of Formononetin. *Biomed Res Int*. 2019 Jul 28;2019:5854315. doi: 10.1155/2019/5854315.
 23. Huang Z. Y., Wang L. J., Wang J. J., Feng W. J. Et al. Hispaglabridin B, a constituent of liquorice identified by a bioinformatics and machine learning approach, relieves protein-energy wasting by inhibiting forkhead box O1. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan;176(2):267–281. doi: 10.1111/bph.14508.
 24. Zhao H, Yuan X, Li D, Chen H, Jiang J, Wang Z, Sun X, Zheng Q. Isoliquiritigenin enhances the antitumor activity and decreases the genotoxic effect of cyclophosphamide. *Molecules*. 2013 Jul 24;18(8):8786–98. doi: 10.3390/molecules18088786.
 25. Wang KL, Yu YC, Hsia SM. Perspectives on the Role of Isoliquiritigenin in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 1;13(1):115. doi: 10.3390/cancers13010115.
 26. Lin LC, Wu CH, Shieh TM et al. The licorice dietary component isoliquiritigenin chemosensitizes human uterine sarcoma cells to doxorubicin and inhibits cell growth by inducing apoptosis and autophagy via inhibition of m-TOR signaling. *Journal of Functional Foods*. 2017 Jun; 33:332–344. doi: 10.1016/j.jff.2017.03.061.
 27. Peng F, Tang H., Liu P. et al. Isoliquiritigenin modulates miR-374a/PTEN/Akt axis to suppress breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Scientific reports*. 2017 Aug; 7(1):9022. doi: 10.1038/s41598-017-08422-y.
 28. Li Y, Zhao H, Wang Y, Zheng H, Yu W, Chai H, Zhang J, Falck JR, Guo AM, Yue J, Peng R, Yang J. Isoliquiritigenin induces growth inhibition and apoptosis through down-regulating arachidonic acid metabolic network and the deactivation of PI3K/Akt in human breast cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 Oct 1;272(1):37–48. doi: 10.1016/j.taap.2013.05.031.
 29. Wang N, Wang Z, Peng C, You J, Shen J, Han S, Chen J. Dietary compound isoliquiritigenin targets GRP78 to chemosensitize breast cancer stem cells via β -catenin/ABCG2 signaling. *Carcinogenesis*. 2014 Nov;35(11):2544–54. doi: 10.1093/carcin/bgu187.
 30. Lin P.H., Chiang Y.F., Shieh T.M. et al. Dietary Compound Isoliquiritigenin, an Antioxidant from Licorice, Suppresses Triple-Negative Breast Tumor Growth via Apoptotic Death Program Activation in Cell and Xenograft Animal Models. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Mar 10;9(3):228. doi: 10.3390/antiox9030228.
 31. Sun C, Zhang H, Ma XF, Zhou X, Gan L, Liu YY, Wang ZH. Isoliquiritigenin enhances radiosensitivity of HepG2 cells via disturbance of redox status. *Cell Biochem Biophys*. 2013 Apr;65(3):433–44. doi: 10.1007/s12013-012-9447-x.
 32. Almond J.B., Cohen G.M. The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia*. 2002 Apr;16(4):433–43. doi: 10.1038/sj.leu.2402417.
 33. Stewart-Ornstein J., Lahav G. Dynamics of CDKN1A in Single Cells Defined by an Endogenous Fluorescent Tagging Toolkit. *Cell Rep*. 2016 Feb 23;14(7):1800–1811. doi: 10.1016/j.celrep.2016.01.045.
 34. Barr AR, Cooper S, Heldt FS, Butera F, Stoy H, Mansfeld J, Novák B, Bakal C. DNA damage during S-phase mediates the proliferation-quiescence decision in the subsequent G1 via p21 expression. *Nat Commun*. 2017 Mar 20;8:14728. doi: 10.1038/ncomms14728.
 35. Liu F, Bardhan K, Yang D, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, Liles GB, Lee JR, Liu K. NF- κ B directly regulates Fas transcription to modulate Fas-mediated apoptosis and tumor suppression. *J Biol Chem*. 2012 Jul 20;287(30):25530–40. doi: 10.1074/jbc.M112.356279.
 36. Yang D, Torres CM, Bardhan K, Zimmerman M, McGaha TL, Liu K. Decitabine and vorinostat cooperate to sensitize colon carcinoma cells to Fas ligand-induced apoptosis in vitro and tumor suppression in vivo. *J Immunol*. 2012 May 1;188(9):4441–9. doi: 10.4049/jimmunol.1103035.
 37. Weng C, Li Y, Xu D, Shi Y, Tang H. Specific cleavage of Mcl-1 by caspase-3 in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis in Jurkat leukemia T cells. *J Biol Chem*. 2005 Mar 18;280(11):10491–500. doi: 10.1074/jbc.M412819200.
 38. Wahab S, Alshahrani MY, Ahmad MF, Abbas H. Current trends and future perspectives of nanomedicine for the management of colon cancer. *Eur J Pharmacol*. 2021 Nov 5;910:174464. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174464.
 39. Saeedifar AM, Mosayebi G, Ghazavi A, Ganji A. Synergistic Evaluation of Ginger and Licorice Extracts in a Mouse Model of Colorectal Cancer. *Nutr Cancer*. 2021;73(6):1068–1078. doi: 10.1080/01635581.2020.1784440.
 40. Zhou JX, Wink M. Reversal of Multidrug Resistance in Human Colon Cancer and Human Leukemia Cells by Three Plant Extracts and Their Major Secondary Metabolites. *Medicines (Basel)*. 2018 Nov 13;5(4):123. doi: 10.3390/medicines5040123.
 41. Hani U, Osmani RAM, Siddiqua A. et al. A systematic study of novel drug delivery mechanisms and treatment strategies for pancreatic cancer. *Journal of Drug Delivery*

- Science and Technology*. 2021 Jun; 63:102539. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102539.
42. Yao K, Chen H, Lee MH, Li H, Ma W, Peng C, Song NR, Lee KW, Bode AM, Dong Z, Dong Z. Licochalcone A, a natural inhibitor of c-Jun N-terminal kinase 1. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Jan;7(1):139–49. doi: 10.1158/1940-6207.
43. Sharma R, Santosh K. Guru, Shreyans K. Jain. et al. 3-(2,6-Dichloro-benzoyloxy)-11-oxo-olean-12-ene-29-oic acid, a semisynthetic derivative of glycyrrhetic acid: synthesis, antiproliferative, apoptotic and anti-angiogenesis activity. *MedChemComm*. 2015; 6(4):564–575. doi: 10.1039/C4MD00344F.
44. Zhang X, Yeung ED, Wang J, Panzhinskiy EE, Tong C, Li W, Li J. Isoliquiritigenin, a natural anti-oxidant, selectively inhibits the proliferation of prostate cancer cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010 Aug;37(8):841–7. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05395.x.
45. Hinds PW, Mitnacht S, Dulic V, Arnold A, Reed SI, Weinberg RA. Regulation of retinoblastoma protein functions by ectopic expression of human cyclins. *Cell*. 1992 Sep 18;70(6):993–1006. doi: 10.1016/0092-8674(92)90249-c.
46. Cooley A, Zelivianski S, Jeruss JS. Impact of cyclin E overexpression on Smad3 activity in breast cancer cell lines. *Cell Cycle*. 2010 Dec 15;9(24):4900–7. doi: 10.4161/cc.9.24.14158.
47. Ma T, Van Tine BA, Wei Y. et al. Cell cycle-regulated phosphorylation of p220NPAT by cyclin E/Cdk2 in Cajal bodies promotes histone gene transcription. *Genes & development*. 2000; 14(18):2298–2313. doi: 10.1101/gad.829500.
48. Okuda M, Horn HF, Tarapore P, Tokuyama Y, Smulian AG, Chan PK, Knudsen ES, Hofmann IA, Snyder JD, Bove KE, Fukasawa K. Nucleophosmin/B23 is a target of CDK2/cyclin E in centrosome duplication. *Cell*. 2000 Sep 29;103(1):127–40. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00093-3.
49. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, Pagano M, Draetta G. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev*. 1993 May;7(5):812–21. doi: 10.1101/gad.7.5.812.
50. Matsushime H, Ewen ME, Strom DK, Kato JY, Hanks SK, Roussel MF, Sherr CJ. Identification and properties of an atypical catalytic subunit (p34PSK-J3/cdk4) for mammalian D type G1 cyclins. *Cell*. 1992 Oct 16;71(2):323–34. doi: 10.1016/0092-8674(92)90360-o.
51. Mushenkova NV, Bezsonov EE, Orekhova VA, Popkova TV, Starodubova AV, Orekhov AN. Recognition of Oxidized Lipids by Macrophages and Its Role in Atherosclerosis Development. *Biomedicines*. 2021 Jul 29;9(8):915. doi: 10.3390/biomedicines9080915.
52. Reda FM, El-Saadony MT, El-Rayes TK, Farahat M, Attia G, Alagawany M. Dietary effect of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) on quail performance, carcass, blood metabolites and intestinal microbiota. *Poult Sci*. 2021 Aug;100(8):101266. doi: 10.1016/j.psj.2021.101266.
53. Markina YV, Kirichenko TV, Markin AM, Yudina IY, Starodubova AV, Sobenin IA, Orekhov AN. Atheroprotective Effects of *Glycyrrhiza glabra* L. *Molecules*. 2022 Jul 22;27(15):4697. doi: 10.3390/molecules27154697.
54. Honda K, Saneyasu T, Hasegawa S, Tominaga Y, Yokota S, Kamisoyama H. Effect of licorice flavonoid oil on cholesterol metabolism in high fat diet rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(6):1326–8. doi: 10.1271/bbb.130104.
55. Ho FM, Liao YH, Yang AJ, Lee Chao PD, Hou YC, Huang CT, et al. Anti-atherosclerotic action of Ger-Gen-Chyn-Lian-Tang and AMPK-dependent lipid lowering effect in hepatocytes. *J Ethnopharmacol*. 2012 Jun 26;142(1):175–87. doi: 10.1016/j.jep.2012.04.034.
56. Fogelman Y, Gaitini D, Carmeli E. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: decreased CIMT, reduced plasma lipid levels, and decreased blood pressure. *Food Nutr Res*. 2016 Apr 22;60:30830. doi: 10.3402/fnr.v60.30830.
57. Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M, Presser D, Attias J, Hayek T, Aviram M. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure. *Nutrition*. 2002 Mar;18(3):268–73. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00753-5.
58. Luís Â, Domingues F, Pereira L. Metabolic changes after licorice consumption: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *Phytomedicine*. 2018 Jan 15;39:17–24. doi: 10.1016/j.phymed.2017.12.010.
59. Lee IT, Lee WJ, Tsai CM, Su IJ, Yen HT, Sheu WH. Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2012 Feb;32(2):85–92. doi: 10.1016/j.nutres.2011.12.011.
60. Yang L, Jiang Y, Zhang Z, Hou J, Tian S, Liu Y. The anti-diabetic activity of licorice, a widely used Chinese herb. *J Ethnopharmacol*. 2020 Dec 5;263:113216. doi: 10.1016/j.jep.2020.113216.
61. Qi J, Cui J, Mi B, Yan X, Xu W, Ma H, Zhang Q, Xu F. Isoliquiritigenin Inhibits Atherosclerosis by Blocking TRPC5 Channel Expression. *Cardiovasc Ther*. 2020 Apr 7;2020:1926249. doi: 10.1155/2020/1926249.
62. Ye Y, Gao M, Feng L, Feng B, Ma X. Isoliquiritigenin-induced vasodilation by activating large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in mouse mesenteric arteries. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019 Nov;46(11):1044–1052. doi: 10.1111/1440-1681.13156.
63. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. Bioactive Candy: Effects of Licorice on the Cardiovascular System. *Foods*. 2019 Oct 14;8(10):495. doi: 10.3390/foods8100495.
64. Bangert K, Kluger MA, Kluge S, Janneck M. Life-Threatening Complications of Excessive Licorice Consumption. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Dec 27;118(51–52):890–891. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0390.
65. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2017 Nov;31(11):699–707. doi: 10.1038/jhh.2017.45.
66. Tan CS, Ch'ng YS, Loh YC, Zaini Asmawi M, Ahmad M, Yam MF. Vasorelaxation effect of *Glycyrrhiza uralensis* through the endothelium-dependent Pathway. *J Ethnopharmacol*. 2017 Mar 6;199:149–160. doi: 10.1016/j.jep.2017.02.001.
67. Lien LM, Lin KH, Huang LT, Tseng MF, Chiu HC, Chen RJ, Lu WJ. Licochalcone A Prevents Platelet Activation and Thrombus Formation through the Inhibition of PLCγ2-PKC, Akt, and MAPK Pathways. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 12;18(7):1500. doi: 10.3390/ijms18071500.
68. Yu D, Liu X, Zhang G, Ming Z, Wang T. Isoliquiritigenin Inhibits Cigarette Smoke-Induced COPD by Attenuating Inflammation and Oxidative Stress via the Regulation of the Nrf2 and NF-κB Signaling Pathways. *Front Pharmacol*. 2018 Sep 20;9:1001. doi: 10.3389/fphar.2018.01001.
69. Kim SH, Hong JH, Yang WK, Geum JH, Kim HR, Choi SY, Kang YM, An HJ, Lee YC. Herbal Combinational Medication of *Glycyrrhiza glabra*, *Agastache rugosa* Containing Glycyrrhizic Acid, Tilianin Inhibits

- Neutrophilic Lung Inflammation by Affecting CXCL2, Interleukin-17/STAT3 Signal Pathways in a Murine Model of COPD. *Nutrients*. 2020 Mar 27;12(4):926. doi: 10.3390/nut12040926.
70. Dogan MF, Parlar A, Cam SA, Tosun EM, Uysal F, Arslan SO. Glabridin attenuates airway inflammation and hyper-responsiveness in a mice model of ovalbumin-induced asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020 Aug;63:101936. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101936.
 71. Karahan F, Avsar C, Ozyigit I.I. et al. Antimicrobial and antioxidant activities of medicinal plant *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera* from different habitats. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2016 May 09;30(4):797–804. doi: 10.1080/13102818.2016.1179590.
 72. Alsayari A, Wahab S. Genus *Ziziphus* for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Dec;28(12):6897–6914. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.076.
 73. Yang R, Yuan BC, Ma YS, Zhou S, Liu Y. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. *Pharm Biol*. 2017 Dec;55(1):5–18. doi: 10.1080/13880209.2016.1225775.
 74. Rajagopalan P, Wahab S, Dera A. A. et al. Anti-cancer activity of ethanolic leaf extract of *Salvia officinalis* against oral squamous carcinoma cells in vitro via caspase mediated mitochondrial apoptosis. *Pharmacognosy Magazine*. 2020 Nov;16(5):546–552. doi: 10.4103/pm.pm_90_20.
 75. Meng X, Zhang X, Su X, Liu X, Ren K, Ning C, Zhang Q, Zhang S. Daphnes Cortex and its licorice-processed products suppress inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway and regulation of the metabolic profile in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Ethnopharmacol*. 2022 Jan 30;283:114657. doi: 10.1016/j.jep.2021.114657.
 76. Vasanth MP, Purushotham KG, Sathish M. et al. Vasanth M. P. et al. In-vitro anti-inflammatory activity of liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) using aqueous extract. *Int. J. Res. Pharm. Sci*. 2020;11:657–662. doi: 10.26452/ijrps.v11i1.1872.
 77. Yu X, Bao Y, Meng X, Wang S, Li T, Chang X, Xu W, Yang G, Bo T. Multi-pathway integrated adjustment mechanism of licorice flavonoids presenting anti-inflammatory activity. *Oncol Lett*. 2019 Nov;18(5):4956–4963. doi: 10.3892/ol.2019.10793.
 78. Wang HL, Li YX, Niu YT, Zheng J, Wu J, Shi GJ, Ma L, Niu Y, Sun T, Yu JQ. Observing Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities of Glycyrrhizin Through Regulating COX-2 and Pro-inflammatory Cytokines Expressions in Mice. *Inflammation*. 2015 Dec;38(6):2269–78. doi: 10.1007/s10753-015-0212-3.
 79. Yin L, Guan E, Zhang Y, Shu Z, Wang B, Wu X, Chen J, Liu J, Fu X, Sun W, Liu M. Chemical Profile and Anti-inflammatory Activity of Total Flavonoids from *Glycyrrhiza Uralensis* Fisch. *Iran J Pharm Res*. 2018 Spring;17(2):726–734. PMID: 29881429.
 80. Liu X, Zhu Q, Zhang M, Yin T, Xu R, Xiao W, Wu J, Deng B, Gao X, Gong W, Lu G, Ding Y. Isoliquiritigenin Ameliorates Acute Pancreatitis in Mice via Inhibition of Oxidative Stress and Modulation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr 26;2018:7161592. doi: 10.1155/2018/7161592.
 81. Zhang M, Wu YQ, Xie L, Wu J, Xu K, Xiao J, Chen DQ. Corrigendum: Isoliquiritigenin Protects Against Pancreatic Injury and Intestinal Dysfunction After Severe Acute Pancreatitis via Nrf2 Signaling. *Front Pharmacol*. 2019 Jul 12;10:788. doi: 10.3389/fphar.2019.00788.
 82. Tang Y, Wang C, Wang Y, Zhang J, Wang F, Li L, Meng X, Li G, Li Y, Wang L. Isoliquiritigenin attenuates LPS-induced AKI by suppression of inflammation involving NF- κ B pathway. *Am J Transl Res*. 2018 Dec 15;10(12):4141–4151.
 83. Zhao H, Zhang N, Ho V, Ding M, He W, Niu J, Yang M, Du XL, Zorzi D, Chavez-MacGregor M, Giordano SH. Adherence to treatment guidelines and survival for older patients with stage II or III colon cancer in Texas from 2001 through 2011. *Cancer*. 2018 Feb 15;124(4):679–687. doi: 10.1002/cncr.31094.
 84. Xiong D, Hu W, Ye ST, Tan YS. Isoliquiritigenin alleviated the Ang II-induced hypertensive renal injury through suppressing inflammation cytokines and oxidative stress-induced apoptosis via Nrf2 and NF- κ B pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Nov 17;506(1):161–168. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.013.
 85. Jia T, Qiao J, Guan D et al. Anti-Inflammatory Effects of Licochalcone A on IL-1 β -Stimulated Human Osteoarthritis Chondrocytes. *Inflammation*. 2017 Jul 29;40:1894–1902. doi: 10.1007/s10753-017-0630-5.
 86. Franceschelli S, Pesce M, Ferrone A, Gatta DM, Patruno A, Lutiis MA, Quiles JL, Grilli A, Felaco M, Speranza L. Biological Effect of Licochalcone C on the Regulation of PI3K/Akt/eNOS and NF- κ B/iNOS/NO Signaling Pathways in H9c2 Cells in Response to LPS Stimulation. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 23;18(4):690. doi: 10.3390/ijms18040690.