

Н.І. Москаленко, О.З. Комаровська-Порохнявець, О.П. Іськів, Н.Є. Стадницька
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

БІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХІНОНІВ

© Москаленко Н.І., Комаровська-Порохнявець О.З., Іськів О.П., Стадницька Н.Є., 2008

Хінони представляють клас токсикологічних інтермедіатів, що можуть індукувати ряд негативних проявів *in vivo*. Механізми, за допомогою яких хінони проявляють токсичний ефект, є доволі складними, але два основні процеси, очевидно, є центральними, – це пряме арилювання сульфгідрилів та продукування активних видів кисню за участю редокс-циклу. Взаємозв'язок структури та активності хінонів вивчено недостатньо, що вказує на необхідність подальшого вивчення цього аспекту.

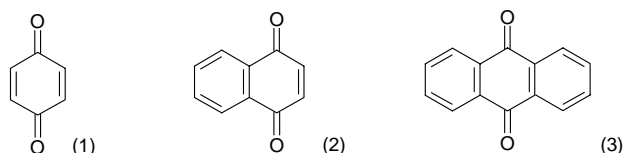
Quinones represent a class of toxicological intermediates, which can create a variety of hazardous effects *in vivo*. The mechanisms by which quinones exert their toxic effects are complex, but two processes appear to be centrally involved the direct arylation of sulfhydryls, and the generation of active oxygen species via redox cycling. The structure-activity relationship of quinones have not been elucidate, indicating that this aspects are areas worthy of future investigation

Постановка проблеми. Хінони та їхні похідні були виявлені у дикорослих та культурних вищих рослин, лишайників, грибів, а також у морських тварин та водоростей. У вищих рослин хінони присутні в окисненій, відновленій, глікозильованій та конденсованій формі, як правило, разом з їхніми попередниками. Хінони беруть участь у процесах метаболізму, дихання, поділу клітин, окисного фосфорилування, утворюють різноманітні комплекси з ДНК та РНК, і можливо, в інших життєво важливих фізіологічних процесах [1, 2, 3].

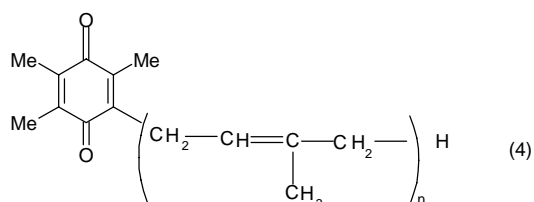
Природні хінони вирізняються великою структурною варіабельністю, широким спектром біологічної активності та різним ступенем токсичності [4, 5]. Входять до складу багатьох лікарських засобів рослинного походження. Проявляють помірну протипухлинну, послаблювальну, в'язучу, протизапальну та бактерицидну дію [3, 6, 7, 8, 9].

На жаль, інформація щодо біологічної активності природних хінонів не систематизована і приклади планово-спрямованого вивчення залежності між структурою хінонових похідних та їхньою біологічною активністю доволі незначні. У наш час інтенсивне дослідження біосинтетиків є передумовою досягнення промислово-масштабного продукування вторинних метаболітів, зокрема і хінонів [10].

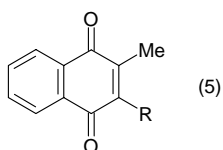
Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відомо, що хімічні сполуки, які мають хінонову структуру, поширені у довкіллі. Ці сполуки проявляють різноманітну біологічну активність та відіграють важливу роль в природі. “Хінони” – це група діоксопохідних з дигідроароматичними кільцями. Основними класами серед них є бензо- (1), нафто- (2) та антрахінони (3).



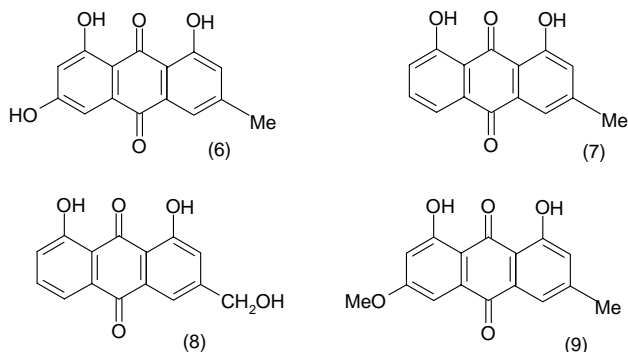
Бензохінони індукують широкий спектр ефектів від життєво важливих для гомеостазу організму до максимального проявлення цитотоксичності або карциногенності. Наприклад, убіхінон (коензим Q) (4), що синтезується в організмі з попередників фенілаланіну або тирозину, є основним переносником електронів у мітохондріальному диханні.



Важливе місце серед біологічно активних сполук нафтохінонової природи займають сполуки серії вітамінів К (5), які належать до природних 1,4- нафтохінонів. Це є похідні 2-метил-1,4-нафтохінону, які відрізняються переважно за будовою бічного ланцюга. Вони є істотними факторами, що беруть участь у згортанні крові. 1,4-Нафтохінони застосовуються в індустрії як вихідний матеріал для біологічно активних субстанцій, що використовуються у фармацевтичній промисловості, агрохімії, косметології.

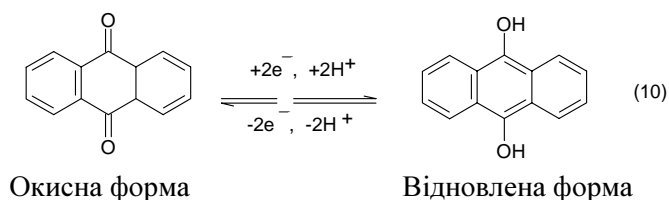


Основною хімічною структурою антрахінонів є антраценове кільце з двома кетонowymi групами в положеннях С9 та С10. У рослинах антрахінони наявні у вигляді глікозидів, але вільні форми, аглікони, також поширені в природі [2,25]. Найпоширеніші антрахінонові аглікони у вищих рослинах, серед яких емодин (6), хризофанол (7), алое-емодин (8) та фісціон (9). Антрахінонові глікозиди утворюються, коли одна або більше молекул цукру, як правило, глюкоза або рамноза, зв'язуються з агліконом β-глікозидним зв'язком через гідроксильну групу в положенні С8 (у глюкози) або в положенні С6 (у рамнози) [11].

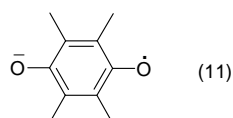


Багато сполук антрахінонового ряду є забарвленими речовинами і мають здатність до флюоресценції. Тому їх можна ідентифікувати за допомогою електрохімічних та флюоресцентних методів, які описані у матеріалах різних досліджень. Ці методи, як правило, використовуються для комплексного розділення, яке необхідне для оцінки цих компонентів у біологічних зразках [12].

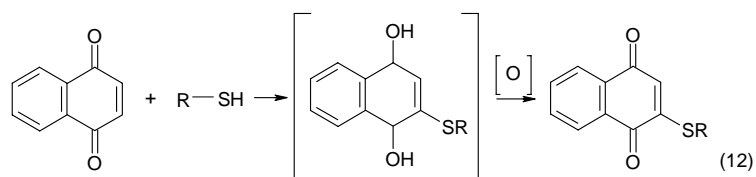
Основні особливості хімії хінонів, а саме їхня здатність брати участь в оборотних окисно-відновних реакціях (10) та їхній електрофільний характер вивчалися з метою з'ясування впливу редокс-циклу та арилювання макромолекул на рівень токсичності хінонів. Ці особливості можна використовувати у раціоналізації різних біологічних ефектів хінонів, таких, як нефротоксичність деяких хінонових тіоетерів, потенційна роль ендогенних хінонів, похідних катехоламінів у певному типі дегенерації нейронів, а також карциногенезі та протипухлинних властивостей хінонів [13,14].



Як відомо, хінони можуть викликати різноманітні токсичні прояви *in vivo*, зокрема гостру цитотоксичність, імунотоксичність та канцерогенез. Механізми, за допомогою яких хінони здатні викликати ці ефекти, є доволі складними. Хінони – це сполуки з високою відновною активністю, які можуть брати участь у редокс-циклі через їхні семіхінонові радикали (11), що призводить до формування активних видів кисню, включаючи супероксид, пероксид водню і, особливо, гідроксил радикал. Утворення цих токсичних молекул може призвести у клітині до окисного стресу через утворення окиснених клітинних макромолекул, включаючи ліпіди, білки та ДНК [15,17,19].



З іншого боку, відомо, що хінони є акцепторами в реакції Міхаеля, і клітинні пошкодження можуть відбуватися внаслідок арилювання (12) життєво важливих клітинних білків та/або ДНК [21].



Незважаючи на те, що деяка токсичність проявляється через зв'язування хінонів безпосередньо з нуклеїновими кислотами, білками та ліпідами, значущішими є механізми, які пов'язані з реакційноздатними кисневими інтермедіатами. Семіхінонові інтермедіати утворюються при унівалентній редукції хінонів, яка каталізується клітинними ферментами. Семіхінони легко віддають електрон кисню, генеруючи, у такий спосіб, утворення супероксидного аніона. Супероксидний аніон потім генерує гідроксильний та гідропероксильний вільні радикали, які інактивують ферменти, пошкоджують ланцюги ДНК та викликають пероксидацію ліпідів мембран [1, 6]. Ферментні механізми для детоксикації хінонів та інших електрофільних ксенобіотиків сформувалися на ранніх етапах еволюції внаслідок нагромадження кисню [1, 6].

Як вже згадувалося, хінони поширені у довкіллі і є загальними вторинними метаболітами, які відіграють важливу роль у різноманітних біологічних та хімічних процесах, зокрема перенесення електронів у клітинах тварин та рослин, фотосинтез, посттрансляційну модифікацію білків, метаболізм клітинних медіаторних молекул, таких, як естрогени та катехоламіни, та захист від фітофагів. Природні хінони здавна використовують у народній медицині. Аналіз досліджень, виконаних в останні роки, доводить терапевтичне значення як природних хінонів, так і їхніх синтетичних похідних, особливо як антипаразитарних та протипухлинних агентів.

Біологічна активність багатьох хінонів полягає, переважно, у хімічній модифікації, яка може бути наслідком біоредуктивної активності хінонів та/або їхнього електрофільного характеру, що надалі призводить до ковалентного зв'язування з важливими для клітин білками [14, 16, 17, 18].

Хінони також формують важливий клас токсичних сполук, які виникають в результаті метаболізму фенолів та близьких до них сполук, включаючи сам фенол та 1-нафтол. Механізми, за допомогою яких хінони проявляють токсичний ефект, є доволі складними, але два основні процеси,

очевидно, є центральними, – це пряме арилювання сульфгідрилів та продукування активних видів кисню за участю редокс-циклу. Деякі хінони показали свою мутагенність внаслідок формування активних видів кисню, а інші – через їхнє перетворення в ДНК-зв'язані семіхінонові вільні радикали. Парадоксально, що хінони є не тільки мутагенними сполуками і тому мають канцерогенні властивості, вони також ефективні як протипухлинні агенти [6].

Ряд агентів з протипухлинними властивостями мають у своєму складі хінонові ядра та відповідні заміщення, що дає їм змогу функціонувати як біовідновні алкілювальні агенти [14, 17, 19, 20].

Було вивчено шість природних нафтохінонів, зокрема менадїон, які виявили певний рівень мутагенності, що підлягає подальшому дослідженню. Хінони слугують субстратами для широкого ряду флавоензимів, включаючи НАДН-цитохром Р-460 редуктазу, НАД(Ф)хінон оксиредуктазу, НАДН-цитохром *b*₅ редуктазу та НАДН-убіхінон оксидоредуктазу і можуть піддаватися або прямому двоелектронному відновленню до гідрохінону, або одноелектронному відновленню до семіхінонового радикала. У присутності кисню більшість семіхінонів швидко аутоокислюються, формуючи супероксидний аніон-радикал, регенеруючи хінон. Цей редокс-цикл може призвести до умов окисного стресу, що пояснює цитотоксичні та антипухлинні властивості хіноїдних препаратів [2].

Доволі детально було вивчено метаболічні шляхи, через які чотири хінони, а саме: менадїон, бензо[*a*]пірен-3,6-хінон, 9,10-фенантренхінон та дантрон викликають мутагенність. Встановлено, що двоелектронне відновлення цих хінонів через НАД(Ф)Н-хінон редуктазу не було мутагенним, тоді як одноелектронне відновлення, яке каталізується НАДФН-цитохром Р-450 редуктазою, було мутагенним. Виявлено, що мутагенність хінонів через ці шляхи зумовлена утворенням кисневих радикалів. Наприклад, фенантренхінон перетворювався на немутагенний метаболіт у цитохром Р-450-залежній реакції, тоді як дантрон перетворюється на метаболіт з високим рівнем мутагенності. Ці дослідження ілюструють складність метаболічних шляхів, які залучаються до мутагенності хінонів [2].

Хоча всі хінони є представниками редокс-циклу, який генерує реактивні види кисню, хінони, особливо заміщені, також функціонують як арилювальні агенти. Під час арилювання хінони реагують з клітинними нуклеофілами, такими, як тіоли на цистеїнових залишках білків, глутатіоном та детоксифікуючими агентами, такими, як *N*-ацетилцистеїн, формуючи ковалентно зв'язані хінон-тіол продукти реакції Міхаеля, які зберігають здатність функціонувати як агенти редокс-циклу. На відміну від добре вивченого процесу генерації активних видів кисню, наслідками якого є окисний стрес в живих клітинах, роль формування адуктів Міхаеля у токсичності хінонів недостатньо зрозуміла. Арильовані хінони мають унікальні біологічні властивості, такі, як висока цитотоксичність, що не завжди властиво неарильованим хінонам та арильованим хінон-тіол адуктам. Клітинні механізми, які відповідають за цей вид цитотоксичності, мало відомі [21].

Токсичність може виникати як результат застосування самих хінонів, так і за рахунок метаболізму інших ліків та різноманітних токсинів навколишнього середовища або дієтичних складових. У клітинах, які швидко діляться, наприклад, клітини пухлин, цитотоксичність була пов'язана з модифікаціями ДНК. Молекулярна основа ініціації хінонової токсичності в клітинах, які не діляться, пояснюється ариляцією життєво важливих білкових тіолів або аміногруп та/або окисненням білкових тіолів за рахунок активованих видів кисню [16, 22].

Численні антрахінони та їхні похідні були протестовані на протівірусну активність щодо цитомегаловірусу та на цитотоксичність. Такі сполуки, як емодин, реїн, гіперіцин, алізарин показали антивірусну активність проти нормальної лабораторної лінії цитомегаловірусу AD-169. Результати підтверджують, що ці сполуки можуть використовуватися як прототипи для синтезу класу антицитомегаловірусних ліків, які ефективні проти стійких штамів цитомегаловірусу [16].

Виявлено, що емодин, який є у клітинах вегетативних органів рослин, може бути засобом захисту проти травоїдних тварин, хижаків, патогенів, конкурентів та зовнішніх абіотичних факторів (наприклад інтенсивне опромінення) [3, 24]. Так, 9,10-антрахінон, був ідентифікований як пташиний репелент [25].

Емодин, так само, як і фісціон, хрїзофанол, алое-еомдин та реїн формують ряд антрахінонових похідних, які з давніх часів широко використовуються як складові послаблювальних засобів. Нові дослідження показали, що емодин проявляє також інші біологічні активності: впливає на імунну та вазомоторну системи і має протизапальну дію. Молекулярні механізми, що лежать в основі багатьох з цих біологічних ефектів, або невідомі, або є дискусійними [3, 23, 24, 26, 27].

Здійснено вивчення можливого механізму імуносупресивного ефекту емодину (1, 3, 8-тригідроксі-6-метилантрахінону). Взаємозалежність структура – активність емодину та інших антрахінонових похідних вказує, що важливу роль в імуносупресії відіграють вільні гідроксильні групи в бета-положенні антрахінонового ядра. Результати підтверджують, що імуносупресивна дія емодину може бути частково опосередкована пероксидом водню, що утворюється семіхіноном та регулюється метаболітами арахідонової кислоти [7].

Хінони містяться у багатьох продуктах харчування. Так, 1,8-дигідроксиантрахінон, наявний у послаблювальних засобах, незавершених грибах, китайських травах та, можливо, овочах, дискутується як людський канцероген. Виконано скринінг різноманітних овочів (салат-латук, боби, горох), деяких трав та трав'яних напоїв, для виявлення в них вільних антрахінонів емодину, хрїзофанолу та фісціону. Генотоксичність досліджуваних антрахінонів вивчалась у певній тестовій системі на мікроядрах і мутаційний вплив випробовувався на лімфоїдних клітинах L5178Y tk (+/-) миші. Емодин виявився генотоксичним, тоді як хрїзофанол та фісціон не показали такого ефекту. Враховуючи концентрації антрахінонів щоденного раціону, генотоксичний ефект проаналізованих складових не становить високого генотоксичного ризику у збалансованій дієті людини [4].

Різнманітні похідні природних хінонів знайдено у деяких видах рослин, наприклад, таких, як ревінь. У клітинах цієї рослини можуть бути ферменти, які здатні приймати сульфоновані антрахінони як субстрати. Попередньо показано, що клітини, ізольовані з *Rheum palmatum*, здатні ефективно нагромаджувати і трансформувати різні моно- та дисульфоновані антрахінони. Оскільки ревінь є стійким видом, він може бути перспективним кандидатом у розвитку знезараження стоків, які містять ксенобіотики, що не піддаються обробці [9].

Порівняння спектра антибактеріальної дії похідних бензохінонів підтверджує, що антибактеріальна активність бензохінонів залежить від типу заміщених груп [28]. Результати досліджень підтверджують, що двоелектронне відновлення тренімону (2,3,5-трисетиленіміно-1,4-бензохінон) до його гідрохінонового похідного відіграє важливу роль у цитотоксичній активації тренімону [29].

Алелопатична активність природних хінонів є першочерговою функцією реагуючих радикалів, які утворюються як результат редокс-циклу між хіноновим та гідрохіноновим станами. Хінони та близькі до них феноли є представниками найпоширеніших біологічно активних речовин кореневих виділень рослин з алелопатичними властивостями. Алелопатичні хінони можуть мати негативний або позитивний вплив для реципієнтних рослин. Феноли та хінони є важливими молекулами для підземних сигнальних взаємозв'язків між рослинами та іншими симбіотичними і патогенними організмами [1].

Підсумовуючи вищесказане, можна припустити, що токсичність хінонів зумовлена, поперше, активацією кисню редокс-циклом і, по-друге, арилюванням важливих макромолекул. Фізико-хімічні параметри, що лежать в основі цієї активності не з'ясовані, хоча віриться, що редокс-потенціал відіграє значну роль. Також було встановлено, що цитотоксичність не корелює з ліпоїльністю хінонів.

Аналогічні роботи ілюструють, що кореляція між мутагенним характером та структурою хінонів є складною і залежить як від їхніх хімічних властивостей, так і від їхньої здатності взаємодіяти з клітинними ферментами. Оскільки хінони доволі поширені у природі і є перспективними як антипухлинні агенти, доцільним є подальше вивчення цих сполук з метою дослідження їхньої мутагенності та канцерогенності [2].

На завершення можна сказати, що більшість хінонів переважно є цитотоксичними або генотоксичними сполуками. Вони можуть утворюватися екзогенно з бензену або поліциклічних ароматичних гідрокарбонів або ендогенно з естрогенів та катехоламінів. Тому передбачається, що

певні хворобливі стани, такі, як рак грудей або хвороба Паркінсона опосередковані ендogenousними хінонами – естроген-*o*-хіноном або допамін-*o*-хіноном. Хінони також залучені до гострої нефротоксичності, імунотоксичності та канцерогенезу [15, 18].

Серед природних хінонів особливо похідні нафтохінонів мають широкий спектр біоактивностей. Представниками природних нафтохінонів є вітаміни групи К (філохінон, менахінон), які відомі як антигемогагічні вітаміни. Такий антибіотик, як наноміцин, також має структуру 5-гідроксил-1,4-нафтохінону.

Природні 1,8-дигідроантрахінони; реїн, дантрон, емодин використовуються у фармацевтиці як послаблювальні засоби, інші гідроксильовані антрахінони застосовуються в промисловості як текстильні та харчові барвники. Ці сполуки володіють імуносупресивними, фоточутливими, мутагенними та цитотоксичними властивостями. Встановлено потенційні механізми цитотоксичності гідронафтохінонів: 1) ферментативний редокс-цикл з подальшим окисним стресом; 2) інгібування топоізомерази II та протеїн кінази C; 3) інгібування гліколізу та мітохондріальних функцій [30].

Антибіотики антрациклінової групи, відомі як дауноміцин та адриаміцин, мають значну антипухлинну активність і багато подібних хімічних сполук розглядаються як антиракові ліки.

Хінони доволі широко застосовують у медицині та в сільському господарстві як засоби боротьби зі шкідниками. Вони використовуються як антибактеріальні агенти, гербіциди, інсектициди, фунгіциди, як вітаміни К, антибіотики, антивірусні та протизапальні агенти, дезінфікувальні засоби та засоби для фарбування волосся, антималярійні, антиалергічні, антиастматичні, антиревматичні та бронхорозширювальні ліки.

Під час пошуків нових медичних препаратів надзвичайно важливо знати шляхи та методи роботи з різними рослинними та біологічними об'єктами, зокрема, методи виділення, розділення, очищення та ідентифікації індивідуальних компонентів для подальшого дослідження їхньої біологічної активності з метою створення нових лікарських форм.

1. Matvienko M, Wojtowicz A, Wrobel R, Jamison D, Goldwasser Y, Yoder L. *Quinone oxidoreductase message levels are differentially regulated in parasitic and non-parasitic plants exposed to allelopathic quinones*// *Plant Journal*. – 2001. – Vol. 25, № 4. – P. 375–387. 2. Chesis PL, David EL, Smith MT, Ernster L, Ames BN. *Mutagenicity of quinones: pathways of metabolic activation and detoxification*// *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. – 1984. – Vol. 81. –P. – 1696–1700 .3. Izhaki I. *Emodin – a secondary metabolite with multiple ecological function in higher plants*// *New Phytolog* – 2002. – Vol.155. –P. 205–217. 4. Mueller SO, Schmitt M, Dekant W, Stopper H, Schlatter J, Schreier P, Lutz WK. *Occurrence of emodin, chrysophanol and physcion in vegetables, herbs and liquors*// *Food and Chem. Toxicol.* –1999. –Vol.37, №5. –P.481–491 5. Westendorf J, Marquardt H, Poginsky B, Dominiak M, Schmidt J, Marquardt H. *Genotoxicity of naturally occurring hydroxyanthraquinones*// *Mutat.Res.* – 1990. – Vol. 240, №1. – P. 1–12. 6. Smith MT. *Quinones as mutagens, carcinogens, and anticancer agents: introduction and overview*// *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1985. – Vol.16, № 5. – P. 665–672. 7. Huang HC, Chang JH, Tung SF, Wu RT, Foegh ML, Chu SH. *Immunosuppressive effect of emodin, a free-radical generator*// *Europ. J. of Pharmacol.* –1992. – Vol.211, № 3. – P.359–364 8. Barnard DL, Huffman JH, Morris JLB, Wood SG, Hughes BG, Sidwell RW. *Evaluation of the antiviral activity of anthraquinones, anthrones and anthraquinone derivatives against human cytomegalovirus*// *Antiviral Research.* –1992. – Vol.17, №1. –P. – 63-77. 9. Duc R, Vapek T, Soudek P, Schwitzguébel J-P. *Accumulation and transformation of sulfonated aromatic compounds by Rhubarb cells (Rheum palmatum)*// *International J. of Phytoremediation.* –1999. – Vol.1, № 3. –P.255-271. 10. Van den Berg AJJ. *Biotechnology and biosynthesis of quinones*// *Pharmacy World and Science.* – 1991. – Vol.13, №2.-P.74-77. 11. Thomson R.H. *Naturally occurring quinones. III. Recent advances.* – London. – 1987. 12. Loadman PM, Calabrese CR. *Separation methods for anthraquinone related anti-cancer drugs*// *J. Chromatogr. B.Biomed. Sci. Appl.* – 2001. – Vol.764, № 1–2. – P.193–206. 13. Brunmark A, Cadenas E. *Redox and addition chemistry*

of quinoid compounds and its biological implications// *Free Radic. Biol. Med.*-1989. -Vol.7, №4. -P.435-477. 14. Giulivi C, Cadenas E. One – and two-electron reduction of 2-methyl-1, 4-naphthoquinone bio-reductive alkylating agents: kinetic studies, free-radical production, thiol oxidation and DNA-strand-break formation// *Biochem.J.* –1994. –Vol.301. –P.21-30. 15. Bolton JL, Trush MA, Penning TM, Dryhurst G, Moncs TJ. Role of quinones in toxicology// *Chem.Res.Toxicol.* – 2000. – Vol.13, №3. – P.135-160. 16. O'Brien PJ. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity// *Chem.Biol.Interact.* –1991. –Vol.80, №1. – P.1-41 17. Munday R, Smith BL, Munday CM. Toxicity of 2,3-dialkyl-1, 4-naphthoquinones in rats: comparison with cytotoxicity in vitro// *Free Radical Biology and Medicine.* –1995. – Vol.19, №6. – P.759-765. 18. Siraki AG, Chan TS, O'Brien PJ. Application of Quantitative structure-toxicity relationships for the comparison of the cytotoxicity of 14 p-benzoquinone congeners in primary cultured rat hepatocytes versus PC 12 cells// *Toxicological sciences.* –2004. – Vol.81. –P.148-159. 19. Blower PE, Yang C, Fligner MA, Verducci JS, Yu L, Rechman S, Weinstein JN. Pharmacogenomic analysis: correlating molecular substructure classes with microarray gene expression data// *Pharmac.J.* – 2002. – Vol.2.-P.259-271. 20. Buffinton G, Cadenas E. Reduction of ferrylmyoglobin to metmyoglobin by quinonoid compounds // *Chem. Biol. Interact.* 1988. – Vol.66, №3. -P.233-250. 21. Wang X, Thomas B, Sachdeva R, Arterburn L, Frye L, Hatcher PG, Cornwell DG. Mechanism of arylating quinone toxicity involving Michael adduct formation and induction of endoplasmic reticulum stress// *PNAS.* – 2006. – Vol. 103, №10. –P. 3604 – 3609. 22. Gant TW, Rao DN, Vason RP, Cjhen GM. Redox cycling and sulphhydryl arylation; their relative importance in the mechanism of quinone cytotoxicity to isolated hepatocytes// *Chem.Biol.Intract.* -1988. – Vol.65, №2. -P.157-173. 23. Hasan A, Ahmed I, Jay M, Voirin B. Flavonoid glycosides and an anthraquinone from *Rumex chalepensis*// *Phytochem.* – 1995. – Vol.39, №5. – P. 1211–1213. 24. Donnelly DM, Sheridan MH. Anthraquinones from *Triphoderma polysporum*// *Phytochem.* –1986. – Vol. 24, №10. - P.2303-2304. 25. Avery ML, Humphrey JS, Decker DG. Feeding deterrence of anthraquinone, anthracene, and anthrone to rice eating birds// *J. of Wildlife Management.* –1997. – Vol.61, №4. –P. – 1359–1365. 26. Kinjo J, Ikeda T, Watanabe K, Nohara T. An anthraquinone glycoside from *cassia – angustifolia* leaves// *Phytochem.* – 1994. – Vol. 37, №6. – P. – 1685-1687. 27. Demirezer LO, Kuruuzum-Uz A, Bergere I, Schiewe HJ, Zeeck A. The structures of antioxidant and cytotoxic agents from natural source: anthraquinones and tannins from roots of *Rumex patientia*// *Phytochemistry.* – 2001. – Vol. 58, №8. – P.1212-1217. 28. Nishina A, Hasegawa KI, Uchibori T, Seino H, Osava T. 2,6-Dimethoxy-p-benzoquinone as antibacterial substance in the bark of *phyllostachys-heterocycla* var *pubescentis*, a species of thick-stemmed bamboo// *J. of Agricultural and Food Chemistry.* – 1991. – Vol. 39, №2. – P.266–269. 29. Silva JM, O'Brien PG. Molecular mechanisms of trenimon-induced cytotoxicity in resistant L5178Y/HBM10 cells// *Int.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* –1992. – Vol.22, №4. – P.639–642. 30. Nemeikaitė-Čėnienė A, Sergėdienė E, Nivinskas H, Čėnas N. Cytotoxicity of natural hydroxyanthraquinones: role of oxidative stress// *Z. Naturforsch.* – 2002. – Vol. 57c. – P.822–827.