



فلاونوئیدها، عواملی اثربخش در محافظت از پرتوها

حسن امانپور: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
مهدی مشهدی اکبر بوجار: مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، و گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) mahdimashhadi@bmsu.ac.ir
نازیلا قلی‌پور: مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، و گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

پرتو یونیزه‌کننده،
 محافظ پرتو،
 فلاونوئید

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۰۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۲

با توجه به کاربرد قابل ملاحظه پرتودرمانی در درمان و تشخیص بیماری‌های مختلف و حتی در جنگ‌های هسته‌ای، محافظت افراد و بافت‌های سالم در معرض خطر از این پرتوها حائز اهمیت می‌باشد. از آنجا که در حال حاضر هیچ محافظ پرتو ایده‌آل و بی‌خطری در دسترس نیست، شاهد تلاش زیادی برای یافتن و استخراج آن‌ها از منابع طبیعی و گیاهی هستیم. ترکیبات فنلی از جمله فلاونوئیدها به طور گسترده‌ای در گیاهان به عنوان متابولیت ثانویه ارائه می‌شوند و برای سلامتی انسان، پیشگیری و درمان بسیاری از اختلالات مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از قابلیت‌های زیستی مهم فلاونوئیدها می‌توان به اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدتومور، ضد پیری، ضدباکتری و ویروس، حمایت‌کننده عصبی و محافظت‌کننده پرتویی اشاره نمود. سمیت کم و قابلیت مصرف خوراکی آن‌ها برای بیماران رادیوتراپی، افراد در معرض اشعه، نیروهای نظامی و حتی عموم مردم، نقطه قوت این ترکیبات است. این مطالعه تلاش می‌کند خلاصه‌ای از مکانیزم‌های مولکولی اصلی در اثرات محافظتی پرتو توسط فلاونوئیدها و مروری از نتایج مطالعات جدید ارائه دهد. یافته‌های این مطالعات چشم‌انداز جامعی از کاربردهای آتی فلاونوئیدها در اختیار ما می‌دهند و می‌توانند به بهینه‌سازی اثرات آن‌ها در روش‌های حفاظت از پرتوهای سمی کمک کنند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Amanpour H, Mashhadi Akbar Boojar M, Gholipour N. Flavonoids as effective agents for radioprotection. Razi J Med Sci. 2020;27(1):62-72.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.



Review Article

Flavonoids as effective agents for radioprotection

Hasan Amanpour, Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mahdi Mashhadi Akbar Boojar, Nano Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, and Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author) mahdimashhadi@bmsu.ac.ir

Nazila Gholipour, Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, and Department of Medicinal Chemistry, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

According to the major application of radiotherapy in the treatment and diagnosis of several diseases and even nuclear war, the protection of normal tissues and people at risk from the radiation is considerable. Presently, we do not have an ideal and safe radio protective agent and there is great effort to develop these agents from natural sources. Phenolic compounds, as well as flavonoid, are presented widely as the second metabolite in plants and have been considered for investigation according to their benefits for human health, healing and preventing many disorders. The main biologic properties of flavonoids include antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-senescence, anti-bacterial and anti-viral, neuroprotection and radio protective effects. The little toxicity and edible usability have made flavonoids as an appropriate choice for radiotherapy patients, radiation, military forces, and even the general public. This review tries to provide a summary of the principal molecular mechanisms involved in flavonoid radio-protective effects. Data of these investigations will give a wide perspective to flavonoids and can help to optimize their effects in radioprotection procedures.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Ionizing radiation,
Radio-protector,
Flavonoids

Received: 31/08/2019

Accepted: 01/02/2020

Cite this article as:

Amanpour H, Mashhadi Akbar Boojar M, Gholipour N. Flavonoids as effective agents for radioprotection. Razi J Med Sci. 2020;27(1):62-72.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).



پرتوی آن‌ها تمرکز کرده اند. از این رو، بررسی مکانیزم محافظت پرتوی فلاونوئیدها و به کارگیری صحیح آن‌ها در پیشگیری و شرایط مواجهه با بحران‌های پرتوی ضروری به نظر می‌رسد.

روش کار

در این مطالعه مروری، جستجو در میان نمایه‌های بین‌المللی و فارسی Scopus، Google Scholar، PubMed، Web of Science و Magiran بدون محدودیت سال و با کلیدواژه‌های پرتو یونیزه‌کننده، محافظ پرتو و فلاونوئید انجام شد و مقالات مرتبط مورد ارزیابی قرار گرفت.

آسیب‌زایی ناشی از پرتوهای یونیزه‌کننده

این پرتوها به طور طبیعی به شکل‌های مختلف از قبیل پرتوی ایکس، آلفا، بتا، گاما و نوترون ظاهر می‌شوند (۱۳). اثر این پرتوها بر بدن انسان می‌تواند به سلسله‌ای از تغییرات بیوشیمیایی پیچیده و نهایتاً آسیب یا نکروز ارگان هدف را سبب شوند (۱۴).

مطالعات نشانگر آن است که آسیب‌های ناشی از این پرتوها بر بدن انسان به طور مستقیم یا غیرمستقیم ایجاد می‌شود. آسیب مستقیم این پرتوها زمانی اتفاق می‌افتد که بزرگ‌مولکول‌های زیستی مختلفی در ارگان‌های زنده به طور فیزیکی با این پرتوها در تماس قرار گیرند و آسیب حاد ناشی از پرتو رخ دهد (۱۵). آسیب غیرمستقیم پرتوها عمدتاً توسط رادیکال‌های آزادی است که از مولکول‌های آب موجود در بدن حاصل می‌شوند (۱۶). پرتو یونیزان منجر به تولید رادیکال‌های آزاد از قبیل رادیکال هیدروکسیل و سوپراکساید می‌شوند که می‌توانند با بزرگ‌مولکول‌های زیستی بدن تداخل داشته باشند و تغییرات چشم‌گیری در ساختار و عملکرد آن‌ها ایجاد کنند که به نوبه خود علت آسیب جدی ناشی از پرتوهاست (۱۷).

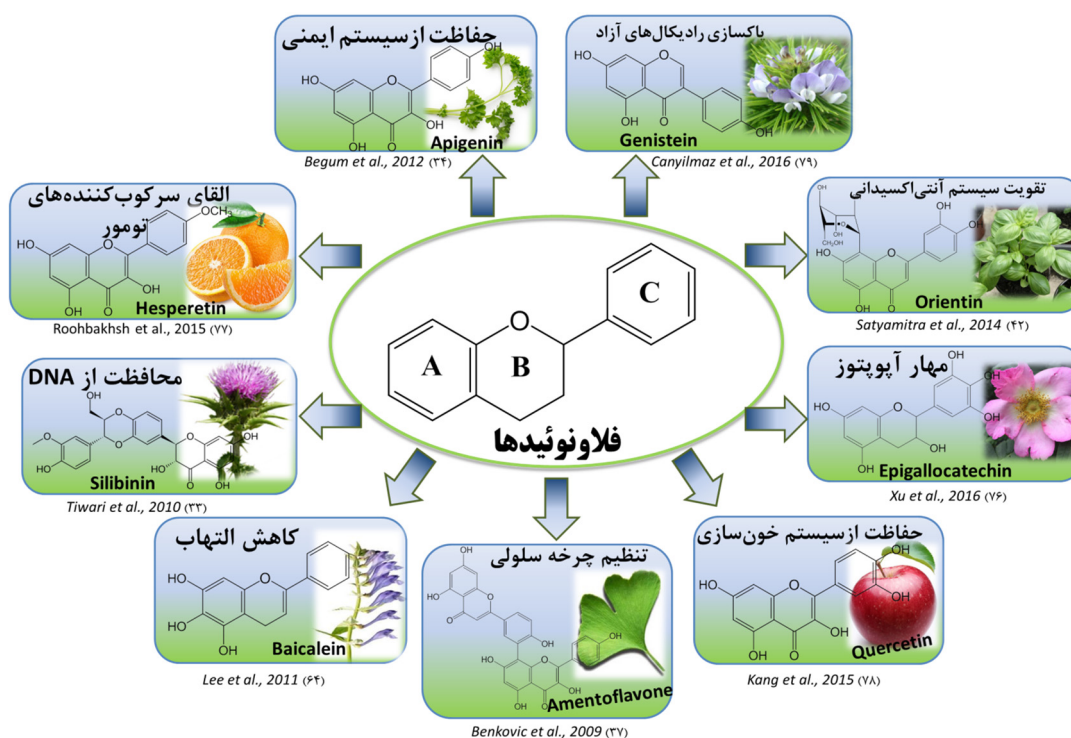
آسیب به DNA، آسیب به سیستم ایمنی و آسیب سیستم خون‌ساز مهم‌ترین صدماتی است که توسط این پرتوهای یونیزان به ارگان‌های زنده می‌رسد. آسیب به DNA سبب از دست رفتن اطلاعات سلولی و تخریب

در سال‌های اخیر با پیشرفت علم نوین و تکنولوژی، فناوری پرتوهای یونیزان به طور گسترده در زمینه‌های مختلف از جمله کاربردهای تشخیصی و درمانی در علوم پزشکی، کشاورزی و صنعت به کار گرفته شده است (۱). از این رو، انسان نسبت به گذشته در معرض مقادیر بالایی از این پرتوها بوده است (۲). علاوه بر این، افزایش احتمال حملات تروریستی به نیروگاه‌ها و راکتورها و حتی حوادث غیر عمدی و نشت تصادفی مواد رادیواکتیو همواره نگران‌کننده بوده است (۳).

پرتودرمانی یکی از روش‌های رایج و جایگزین جراحی در درمان سرطان به تنهایی یا همراه با شیمی‌درمانی است. آسیب بافت سالم و خطر ایجاد بدخیمی جدید در آن، همواره یکی از چالش‌های مهم فرایند پرتودرمانی بوده که می‌تواند با کمک محافظت‌کننده‌های پرتوی و افزایش مقاومت سلول‌های طبیعی از این رخداد جلوگیری کرد (۴ و ۵).

این پرتوها مسبب تولید بیش از اندازه رادیکال‌های آزاد در بدن هستند و این رادیکال‌ها نقش بسزایی در پاتوژنز بیماری‌های مختلف دارند چرا که قادر به القای صدمه به ساختار سلول، آسیب به DNA، اکسید کردن پروتئین و یا القای پراکسیداسیون لیپیدها هستند (۶). این تأثیرات مخرب می‌توانند منجر به اختلال عملکرد سیستم خون‌ساز و ایمنی، تسریع در فرایند پیری و گسترش زوال گردند (۷). از این رو اهمیت حفاظت انسان از این پرتوها در زمینه رادیوتراپی و افراد در معرض خطر خصوصاً نظامیان افزایش یافته است (۸).

فلاونوئیدها گروهی از ترکیبات پلی‌فنولیک هستند که تاکنون بیش از ۹۰۰۰ نوع مختلف از آن‌ها در بسیاری از گیاهان شناسایی شده است (۹). از اوایل دهه ۱۹۲۰ فعالیت زیستی مشتقات فلاونوئیدی مشخص شده بود که از این میان می‌توان به خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد، افزایش مقاومت نسبت به پرتوها، کاهش التهاب، اثرات ضدتوموری و کاهش سرعت پروسه پیری سلول‌ها اشاره کرد (۱۰-۱۲). در حال حاضر بسیاری از مطالعات بر اثرات محافظت



شکل ۱- هسته ساختمان شیمیایی فلاونوئیدها و مکانیسم‌های مولکولی اصلی در اثرات محافظت پرتوی هشت فلاونوئید شاخص (۳۳،۳۴،۳۷،۴۲،۶۴،۷۶،۷۷،۷۸،۷۹).

نحوه توزیع گروه‌های هیدروکسیل در بیش از ۱۰ دسته مختلف طبقه‌بندی می‌شوند که از میان آن‌ها فلاون‌ها، فلاونون‌ها، فلاونول‌ها، فلاونونول‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاونول‌ها (کاتشین‌ها) و آنتوسیانیدین‌ها بیشتر از بقیه مورد توجه بوده‌اند که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند (۲۴).

مکانیسم‌های مولکولی فلاونوئیدها در محافظت

از پرتوها

به ترکیبات غیرسمی یا با سمیت کم به دست آمده از فرآورده‌های طبیعی که می‌توانند قبل یا بعد از قرارگیری در معرض پرتو یونیزان استفاده شوند تا آسیب ناشی از پرتو را کاهش دهند محافظت‌کننده پرتو طبیعی (Natural Radioprotective) گفته می‌شود (۲۵).

سودمندی فلاونوئیدها در موارد مختلف از قبیل خواص ضدپرتوهای یونیزان، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدرادیکال‌های آزاد، اثرات ضدویروسی و ضدباکتریایی، خاصیت ضدتومور در پیشگیری و درمان سرطان و اثرات ضد التهابی آن‌ها در مطالعات مختلف سلولی و حیوانی به اثبات رسیده است (۲۶-۲۸). جدول ۱

عملکرد طبیعی سلول شود که می‌تواند تا مرگ سلول یا خروج آن از سازوکارهای تنظیم‌کننده چرخه سولی و ایجاد تومور پیش رود (۱۸).

سلول‌های سیستم ایمنی و خون‌ساز به شدت به پرتوهای یونیزان حساسند. پرتوهای یونیزان می‌تواند منجر به کاهش تعداد سلول‌های ایمنی و تضعیف عملکرد اختصاصی و غیراختصاصی آن‌ها شوند (۱۹). در مورد سیستم خون‌ساز نیز این پرتوها می‌تواند با سرکوب مغز استخوان سبب کاهش گویچه‌های قرمز خون شود (۱۸ و ۲۰).

طبقه‌بندی فلاونوئیدها

فلاونوئیدها ترکیبات پلی‌فنولی با هسته اصلی ۲- فنیل کرومون هستند. این ترکیبات به فرم آزاد واجد دو حلقه آروماتیک دارای OH فنولی (حلقه A و B) متصل بخش کربنی هستند (۲۱). فرمول بسته آن‌ها به صورت $C_6C_3C_6$ بوده که در شکل ۱ نمایش داده شده است (۲۲). این ترکیبات به طور گسترده در ساقه یا تنه و همین طور در میوه‌ها و عموماً به شکل متابولیت ثانویه در گیاهان یافت می‌شوند (۲۳). فلاونوئیدها بر اساس ویژگی‌های شیمیایی حلقه‌های کربنی و تعداد و

جدول ۱- مطالعات مهم صورت گرفته جهت ارزیابی اثرات محافظت پرتویی فلاونوئیدها

نام فلاونوئید	حیوان یا رده‌ی سلولی مورد مطالعه	دوز تجویز شده	زمان تجویز	دوز یا نوع پرتو	مکانیسم پیشنهادی	آزمون	اثر زیستی مشاهده شده	منابع
Apigenin	لنفوسیت‌های انسانی	۳٫۲ میکرومولار	یک ساعت پیش از مواجهه	۳Gy پرتوی گامای حاصل از ^{60}Co	کاهش آسیب‌های وارد بر کروموزوم	(CBMN) Cytokinesis-block micronucleus	کاهش آسیب‌های وارد بر کروموزوم ناشی از پرتوهای یونیزان در لنفوسیت‌های انسانی / کاهش تشکیل ریزهسته	۳۴
Amentoflavone	سلول‌های فیبروبلاست ریه خوکچه هندی	۳۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	بازه ۲۴ ساعته پیش از پرتوگیری	۸Gy پرتوی گامای حاصل از ^{60}Co	مهار استرس اکسیداتیو	اندازه‌گیری میزان حیات سلولی، آپوپتوز و سطوح ROS	مهار آپوپتوز و کاهش میزان ROS	۳۰
Baicalein	سلول‌های خونی موش	۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	فلاونوئید پیش از قرارگیری بدن در معرض پرتوها	۱۵Gy	کاهش بیان عوامل پیش-التهابی مثل Akt و NF- κ B	Alkaline comet assay و Micronucleus assay RT-PCR	کاهش آسیب DNA و مغز استخوان	۶۴
Genistein	موش	۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	یک ساعت پیش از مواجهه	پرتوایکس	کاهش عوامل مهارکننده آپوپتوز نظیر فسفواینوزیتید-۳-کیناز همراه با پروتئین کیناز B (PI3K-Akt)، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و متالوپروتئینازهای ۲ و ۹ (MMPs)	کاهش عملکرد مغز استخوان تا ۴۴ درصد شاخص امیدبه زندگی سی روزه در موش‌ها را افزایش می‌دهد	۷۱	
Hesperidin	موش	۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲ هفته قبل	۷Gy	کاهش سطوح TNF- α و افزایش IL-10	آنالیز بیوشیمیایی	کاهش التهاب	۶۵
Orientin	موش	۲۰۰ میکرومولار	۳۰ دقیقه پیش از مواجهه	۴Gy	پاکسازی رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل القا شده	DPPH	به طور مؤثر سمیت ژنی القا شده توسط پرتوها را کاهش دهند و DNA را از آسیب پرتو حفظ کنند	۴۲
Quercetin	رده سلولی کراتینوسیتی HaCaT	۲۰ میکرومولار	۸ ساعت پیش از مواجهه	UVB	افزایش‌دهنده فعالیت SOD و کاهش‌دهنده سطوح TNF α ، MDA و ROS	سنجش MTT و ارزیابی ROS	کاهش چشم‌گیر مرگ و میر سلولی	۴۵
Silibinin	موش	۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۳ روز پیش از مواجهه	۷/۵ گری	کاهش ریزهسته	سنجش آسیب به DNA	کاهش چشم‌گیر مرگ و میر ناشی از این پرتوها و نیز حفاظت از آسیب DNA سلول‌های خونی	۳۳

حفاظت از سیستم خونساز و کاهش التهاب است که در ادامه بررسی می‌شوند.

جلوگیری از آسیب به DNA و سمیت ژنی

DNA هدف اول و اصلی آسیب پرتوهای یونیزه‌کننده است. آسیب ثانویه DNA به دلیل قرارگیری در معرض پرتوهای یونیزان می‌تواند سبب اثرات مخرب بسیاری بر بدن انسان گردد؛ لذا، کاهش اثرات مخرب پرتوهای یونیزه‌کننده و DNA یکی از مسائل مهم در تحقیقات محافظت از بدن در مقابل

شرحی از مطالعات مهم صورت گرفته جهت ارزیابی اثرات محافظت پرتویی فلاونوئیدها را به نمایش گذاشته است.

تجویز فلاونوئیدهای مختلف در موش سبب افزایش چشم‌گیر بقاء ۳۰ روزه و کاهش آپوپتوز- نکروز القا شده توسط پرتوهای یونیزان شده است (۲۹ و ۳۰). به‌طور کلی مکانیسم‌های اصلی محافظت در مقابل پرتو که برای فلاونوئیدها مطرح شده است شامل محافظت از DNA، اثر آنتی‌اکسیدانی، حفاظت از سیستم ایمنی،

کنند (۳۷-۴۰).

پاکسازی رادیکال‌های آزاد و اثرات آنتی‌اکسیدانی

پرتوهای یونیزان می‌تواند با اثر بر محیط آبی ارگانسیم‌های زنده تعداد زیادی از گونه‌های رادیکال آزاد تولید کنند. این رادیکال‌ها می‌توانند فعالیت (SOD) *Superoxide dismutase*، (GSH-Px) *Glutathione peroxidase* و (CAT) *Catalase* را کاهش داده و سبب پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش شاخص مالون‌دی‌آلدهید (MDA) *Malondialdehyde* گردند که پتانسیل زیادی برای وار کردن آسیب به غشای سلولی و محتوای DNA دارند (۶ و ۴۱). فلاونوئیدها می‌توانند به طور موثری رادیکال‌های آزاد اکسیژن را پاکسازی کرده و آثار غیرمستقیم پرتوهای یونیزان را بر بدن انسان حذف کنند (۴۲). این اثرات در بسیاری از مطالعات حیوانی توانسته است مرگ و میر ناشی از دریافت پرتو را کاهش دهد (۴۳).

نشان داده شده است که فلاونوئیدهای خانواده رازک (*Humulus lupulus*) می‌توانند فعالیت SOD و GSH-Px را تقویت کرده و محتوای MDA را در موش در معرض پرتو کاهش دهند. این فلاونوئیدها همچنین می‌تواند تعداد لکوسیت‌های خون را افزایش داده و اثری محافظتی روی سیستم ایمنی موش در معرض پرتو نشان دهند (۴۴).

مطالعه مقایسه‌ای صورت گرفته بر رده کراتینوسیتی HaCaT بیانگر توانایی بالای Quercetin و در رده بعدی Genistein در پاکسازی رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل القا شده توسط تابش پرتوهای UVB بود. علاوه بر این، تیمار سلول‌ها با فلاونوئیدهای ذکر شده قبل از تماس با پرتو افزایش‌دهنده فعالیت SOD و کاهش‌دهنده سطوح ROS، TNF α و MDA بود (۴۵).

در مطالعه‌ای مشابه، افزایش تأثیرگذار در ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و افزایش فعالیت SOD در سلول‌های فئوکروموسیتومای موش صحرایی PC12 تیمار شده با Quercetin در مقایسه با سلول‌های شاهد کاملاً قابل توجه بود (۴۶). مشخص شده است که مجموعه فلاونوئیدهای Breviscapine (به دست آمده از گیاه *Erigeron breviscapus*) به طور مؤثری رادیکال‌های آزاد تولید شده ناشی از پرتو را خنثی کرده و متعاقب

پرتوهای یونیزه کننده است (۳۱).

روش سنجش قلیایی ستاره دنباله‌دار (Alkaline comet assay) جهت بررسی اثرات محافظت پرتوی Baicalein بر آسیب DNA در معرض تشعشع نشان داد که تجویز این فلاونوئید پیش از قرارگیری بدن در معرض پرتوها اثرات پیشگیری کننده از آسیب قابل توجهی به همراه خواهد داشت (۳۲). سنجش ریز هسته (Micronucleus assay) در سلول‌های خونی موش در معرض پرتو نیز حاکی از کاهش آسیب وارد در مغز استخوان بود.

نشان داده شده است که تیمار لنفوسیت‌های موش در معرض ۳ گری از پرتوهای یونیزان با Silibinin آسیب‌های وارده بر DNA و ایجاد ریزهسته را کاهش می‌دهد. همچنین تجویز خوراکی سیلیبین به موش پیش از قرارگیری بدن در معرض ۷٫۵ گری از پرتو یونیزان سبب کاهش چشم‌گیر مرگ و میر ناشی از این پرتوها و نیز حفاظت از آسیب DNA سلول‌های خونی گردید (۳۳).

اطلاعات به دست آمده از سنجش (CBMN) Cytokinesis-block micronucleus در ارزیابی اثرات محافظت پرتوی Apigenin در لنفوسیت‌های انسانی، حاکی از تقلیل آسیب‌های وارد بر کروموزوم ناشی از پرتوهای یونیزان بود (۳۴). این فلاونوئید سرعت تشکیل ریزهسته را به شکل وابسته به دوز، به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد.

زو پینگ و همکاران اثرات محافظت پرتوی مجموعه فلاونوئیدهای Guipi pill را در موش مورد ارزیابی قرار دادند و نشان دادند که تجویز این فلاونوئیدها، شش روز پیش از قرارگیری در معرض ۸ گری از پرتوهای یونیزان به میزان قابل توجهی ضریب زیستایی سی روزه در این حیوانات را افزایش می‌دهد (۳۵). مشخص شده است که این فلاونوئیدها سبب افزایش شمار تعداد تام گلبول‌های سفید و محتوای DNA مغز استخوان می‌گردند (۳۶).

علاوه بر این، فلاونوئیدهای خانواده Ocimum (Orientin)، Procyanidin، Narigin، مجموعه فلاونوئیدهای Propolis و فلاونوئیدهای Gentianella نیز می‌توانند به طور مؤثر سمیت ژنی القا شده توسط پرتوها را کاهش دهند و DNA را از آسیب پرتو حفظ

خصوصاً لنفوسیت‌های T اثر مشابهی داشته اند (۳۶). مطالعات دیگر نشان می‌دهند که Quercetin، Apigenin، Hesperidin و Rutin می‌توانند به طور بسزایی تکثیر لنفوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌های کلیدی سیستم ایمنی را تقویت کنند و آسیب وارده به لنفوسیت‌های خون محیطی را به طور قابل توجهی کاهش دهند (۵۰-۵۳). نشان داده شده است که تجویز Resveratrol در کارگرانی که در محیط با پتانسیل بالای خطرات الکترومغناطیسی کار می‌کنند می‌تواند به بازسازی بیان و عملکرد فاکتور هسته‌ای κB (NF- κB) و IL-6 و نهایتاً جلوگیری از زوال عملکرد سیستم ایمنی کمک کند (۵۴).

حفاظت از سیستم خون‌ساز

سیستم خون‌ساز به جهت حجم بسیار بالای تکثیر و تقسیم سلولی به شدت به پرتو حساس می‌باشد. پرتوهای یونیزان همه رده‌های سلولی بنیادی مغز استخوان را هدف قرار می‌دهند (۵۵). لذا، حفاظت از سیستم خونساز فاکتور مهمی در پیشگیری از آسیب پرتوی می‌باشد. تحقیقات آزمایشی نشان می‌دهد که فلاونوئیدها می‌تواند ارگان‌های خون‌ساز را از آسیب پرتو حفظ کنند و بازسازی آن را بهبود ببخشند تا مقاومت بدن در مقابل آسیب پرتویی افزایش یابد (۵۶). مشتقات سنتتیک تتراهیدروکسی‌ایزوفلاون واجد اثرات بیولوژیک مؤثرتری در مقایسه با منبع طبیعی خود بوده اند و نشان داده شده است که تیمارموش‌های مواجه شده با پرتوی گاما با منشأ کبالت ۶۰ با این فلاونوئیدها تا حد زیادی به بازسازی سیستم خونسازی و بهبود عملکرد آن کمک می‌کند (۵۷). مطالعات قبلی نیز اثر مشابهی از Quercetin، Genistein و مشتقات محلول در آب پروپولیس در جلوگیری از کاهش تعداد گویچه‌های سفید و قرمز، پلاکت و هموگلوبین خون و همچنین آسیب وارد به DNA لوکوسیت‌ها ناشی از پرتوهای یونیزان نشان داده اند (۵۸-۶۰). به نظر می‌رسد قسمت قابل توجهی از این اثرات ناشی از افزایش تولید فاکتورهای محرک کلونی گرانولوسیت‌ها (G-CSFs) به عنوان فاکتور کلیدی در بازسازی سلول‌های بنیادی باشد (۳۶).

نشان داده شده است که تجویز سوسپانسیون از نانوذرات Genistein در موش، مرگ سلول‌های بنیادی

آن با کاهش پراکسیداسیون لیپید ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی درون سلولی را افزایش می‌دهد و به این ترتیب نقش محافظت‌کننده پرتوی خود را ایفا می‌کند (۴۷).

پینگ و همکاران اثرات محافظت پرتوی Amentoflavone را با اندازه‌گیری میزان حیات سلولی، آپوپتوز و سطوح ROS پس از مواجهه با ۸Gy پرتوی گامای حاصل از ^{60}Co در سلول‌های فیبروبلاست ریه خوکچه هندی ارزیابی کردند. این مطالعه نشان داد که تیمار سلول‌ها با این فلاونوئید در بازه ۲۴ ساعته پیش از پرتوگیری به طور چشمگیری آپوپتوز را مهار کرده و سطوح ROS را کاهش می‌دهد (۳۰). مطالعه مشابه دیگری نشان داد که تجویز Genistein به میزان 200 میلی گرم بر کیلوگرم یک ساعت قبل از در معرض پرتوی X قرارگرفتن با بهبود عملکرد مغز استخوان تا ۴۴ درصد شاخص امیدبه زندگی سی روزه در موش‌ها را افزایش می‌دهد (۴۸).

حفاظت از سیستم ایمنی

سیستم ایمنی در مقابل پرتوهای مضر به شدت حساس است. قرارگیری در معرض پرتوهای یونیزان می‌تواند منجر به معضلات عملکردی سیستم ایمنی وحتى مرگ ناشی از کاهش تعداد سلول‌های ایمنی شود. همچنین پرتوهای یونیزان قادر به ایجاد مشکل در تولید آنتی‌بادی و اختلال در تنظیم شبکه سایتوکاینی هستند.

در میان فلاونوئیدها، ایزوفلاون‌ها که غالباً گیاهان غلاف‌دار یافت نقش پررنگ‌تری در حفاظت از سیستم ایمنی در مقابل پرتوهای یونیزان داشته اند (۳۶). نشان داده شده است که تیمار موش‌ها با تنها ۴Gy از پرتوهای یونیزان برای کاهش عملکرد سیستم ایمنی در تیموس و طحال کافی است. موش‌های دریافت‌کننده ایزوفلاون‌های سویا به طور چشم‌گیری بهبود در شاخص عملکرد لنفوسیت‌ها، کاهش آپوپتوز، کاهش قرارگرفتن سلول‌ها در فاز G0 یا G1 و افزایش حضور سلول‌ها در فازهای G2 و میتوز پس از پرتوگیری داشتند. علاوه براین، افزایش قابل ملاحظه توانایی فاگوسیتوز ماکروفاژها و سطوح همولیزین سرم، IgA، IgM و IgG نیز دیده شد (۴۹). فلاونوئیدهای Tartary buckwheat نیز در حفاظت سلول‌های سیستم ایمنی

و پیام‌رسان‌های آن در سلول‌های توموری توسط فلاونوئیدها تقویت شده‌اند (۱۰ و ۶۸-۶۶). در مقابل عوامل مهارکننده آپتوز نظیر فسفواپتوزیتید-۳-کیناز همراه با پروتئین کیناز B (PI3K-Akt)، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)، متالوپروتئینازهای ۲ و ۹ (MMPs) و بسیاری از فاکتورهای رشد که پیش‌برنده تکثیر و تمایز سلول‌های توموری هستند توسط فلاونوئیدها سرکوب شده‌اند (۶۹-۷۱).

با این وجود اثرات فلاونوئیدها در سلول‌های سالم و غیرتوموری تا حد زیادی مغایر با سلول‌های توموری بوده است. اثرات محافظت‌کننده فلاونوئیدها بر سلول‌های عصبی، کبد، کلیه، قلب، پوست و سیستم ایمنی و خون ساز در مطالعات مختلف مورد بحث قرار گرفته است (۷۵-۷۲). تفاوت قائل شدن فلاونوئیدها بین این دو گروه از سلول‌ها امیدهای زیادی در به‌کارگیری آنها به جهت اثرات محافظت‌پرتویی و دیگر اثرات مفید آنها پدید آورده است.

نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی مطالعات انجام شده می‌توان گفت فلاونوئیدها به عنوان محافظ پرتویی طبیعی در کاربردهای پرتودرمانی جهت محافظت سلول‌های سالم، سوانح پرتویی تصادفی و همچنین در حوادث تروریستی می‌توانند کمک مؤثری به کاهش اثرات سوء این پرتوها داشته باشند. اثرات محافظت‌کننده از DNA، حفاظت از سیستم ایمنی و سیستم خون‌ساز، پاکسازی رادیکال‌های آزاد، تقویت سیستم ایمنی و خواص آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها مؤید این توانایی است. با آنکه این ترکیبات در اغلب موارد و در دوزهای خفیف برای سلول‌های سالم سمی نیستند، ولی سمیت قابل توجهی از طریق القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی بر سلول‌های سرطانی دارند. در صورتی که مطالعات بالینی آینده خاصیت حساس‌کنندگی پرتویی این مواد بر روی بافت‌های بدخیم و همچنین خاصیت محافظت پرتویی بر روی بافت‌های سالم را تأیید نمایند، می‌توان از آنها به عنوان ماده محافظ پرتویی در پرتودرمانی نیز استفاده کرد.

نیایی خون‌ساز ناشی از پرتوگیری را از ۷۷٪ به ۴۳٪ کاهش داده و افزایش فاکتورهای پیش‌التهابی همچون IL-6 و COX-2 را در مغز استخوان و طحال موش تضعیف می‌کند (۳۶).

کاهش التهاب

مواجه‌شدن با میزان زیادی پرتوهای یونیزان می‌تواند سبب واکنش‌های شدید التهابی گردد. سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند در بافت‌ها و ارگان‌های هر قسمتی از بدن موجب آسیب و یا نکروز آن گردند. این‌گونه آسیب‌ها در ریه و کلیه بیشتر رایج‌اند (۶۱).

ایزوفلاون‌های سویا اثرات محافظت‌کننده امیدوارکننده‌ای چه پیش از قرارگیری و چه پس از قرارگیری در معرض پرتو در بافت ریه با کاهش انفیلتراسیون ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در سطوح آلوئولی و برونشیولی و در نهایت کاهش فیبروز نشان داده‌اند (۶۲). تجویز مجموعه فلاونوئیدهای گیاه *Astragalus complanatus* پس از قرارگیری موش‌ها در معرض Gy ۱۰ پرتو کاهش محسوس سطح سرمی TGF- β ، TNF- α و IL-6 و متعاقب آن کاهش آسیب ناشی از التهاب را در موش پرتو دیده را به همراه داشت (۶۳).

Baicalein به عنوان فعال‌ترین فلاونوئید گیاه گل صدتومانی (*Paeonia lactiflora*) می‌تواند پاسخ‌های التهابی ناشی از پرتو را با تعدیل منفی NF-kB و افزایش فعال‌سازی FOXOs، کاتالاز و SOD در کلیه موش سرکوب کند. علاوه بر این، این ترکیب فسفوریله‌شدن MAPKs و Akt القا شده با پرتو که کینازهای تقویت‌کننده NFkB هستند را نیز مهار می‌کند (۶۴). به تازگی نشان داده شده است که تجویز Quercetin و Hesperidin در موش می‌تواند با کاهش سطوح TNF- α و افزایش IL-10 به‌طور قابل توجهی از آسیب روده‌ای جلوگیری کند (۶۵).

فلاونوئیدها و آپتوز

در اغلب مطالعات سلولی و مولکولی صورت گرفته بر انواع رده‌های سلول‌های توموری، فلاونوئیدهای با مکانیسم‌های مختلف القاکننده آپتوز بوده‌اند (۲۷). مسیره‌های پیش‌آپتوزی نظیر BID، Bax، کاسپازهای ۳، ۸ و ۹، سرکوب‌کننده‌های تومور از جمله p53، عوامل مهارکننده چرخه سلولی همچون برخی کینازهای وابسته به سایکلین و آبشار فعال‌کننده سرامید

References

- Varghese JJ, Hansen ME, Benoit D, Ovitt C. A Historical Review of Salivary Gland Radioprotection. *International Journal of Radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):E129-30.
- Tang Q, Zhao F, Yu X, Wu L, Lu Z, Yan S. The role of radioprotective spacers in clinical practice: a review. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(5):514.
- Aliyari SH, Sharififar S, Pishgooie A. Radiation accidents and how to deal with it. *Mil Caring Sci J* 2014;1(1):43-51.
- Wallis CJ, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, et al. Complications following surgery with or without radiotherapy or radiotherapy alone for prostate cancer. *Br J Cancer* 2015;112(6):977.
- Johnke RM, Sattler JA, Allison RR. Radioprotective agents for radiation therapy: future trends. *Future Oncol* 2014;10(15):2345-57.
- Poprac P, Jomova K, Simunkova M, Kollar V, Rhodes CJ, Valko M. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38(7):592-607.
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YS, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytochemicals: current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010;3(1):91-100.
- Greenberger JS. Radioprotection. *In Vivo* 2009;23(2):323-36.
- Xiao ZP, Peng ZY, Peng MJ, Yan WB, Ouyang YZ, Zhu HL. Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. *Mini Rev Med Chem* 2011;11(2):169-77.
- Mashhadi Akbar Boojar M, Hassanipour M, Ejtemaei Mehr S, Mashhadi Akbar Boojar M, Dehpour AR. New Aspects of Silibinin Stereoisomers and their 3-O-galloyl Derivatives on Cytotoxicity and Ceramide Metabolism in Hep G2 hepatocarcinoma Cell Line. *Iran J Pharm Res* 2016;15(3):421-33.
- Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci* 2016;5.
- Banjarnahor SD, Artanti N. Antioxidant properties of flavonoids. *Med J Indones* 2015 Jan 27;23(4):239-44.
- Flakus FN. Detecting and Measuring Ionizing Radiation- A Short History. *IAEA bulletin* 1982;23(4):31-6.
- Bréchnac F, Oughton D, Mays C, Barnhouse L, Beasley JC, Bonisoli-Alquati A, et al. Addressing ecological effects of radiation on populations and ecosystems to improve protection of the environment against radiation: Agreed statements from a Consensus Symposium. *J Environ Radioact* 2016;158:21-9.
- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem* 2015;30(1):11-26.
- Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett* 2012;327(1-2):48-60.
- Sankaranarayanan K. Estimation of the genetic risks of exposure to ionizing radiation in humans: current status and emerging perspectives. *J Radiat Res* 2006;47:5766.
- Zhang XD, Ma C, Sun X, Zhang K. Research progress of natural drug antiradiation effect. *Chin J Radiolog Health* 2004;13:228-230.
- Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system. *J Photochem Photobiol B* 2001;63(1-3):28-40.
- Gläser K, Rohland M, Kleine-Ostmann T, Schrader T, Stopper H, Hintzsche H. Effect of radiofrequency radiation on human hematopoietic stem cells. *Radiat Res* 2016;186(5):455-65.
- Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2010;2(12):1231-46.
- Ghasemzadeh A, Ghasemzadeh N. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *J Med Plant Res* 2011;5(31):6697-703.
- Williams CA, Grayer RJ. Anthocyanins and other flavonoids. *Nat Prod Rep* 2004;21(4):539-73.
- Brodowska KM. Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *Eur J Biol Res* 2017;7(2):108-23.
- Dobrzynska MM. Resveratrol as promising natural radioprotector. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2013;64(4).
- Hoensch HP, Oertel R. The value of flavonoids for the human nutrition: Short review and perspectives. *Clin Nutr Exp* 2015;3:8-14.
- Ghasemi S, Lorigooini Z. A review of significant molecular mechanisms of flavonoids in prevention of prostate cancer. *J Chem Pharm Sci* 2016;9(4):3388-94.
- Sarbu LG, Bahrin LG, Babii C, Stefan M, Birsa ML. Synthetic flavonoids with antimicrobial activity: a review. *J Appl Microbiol* 2019 Apr 1. doi: 10.1111/jam.14271.
- Ping X, Junqing J, Junfeng J, Enjin J. Radioprotective effects of troxerutin against gamma irradiation in V79 cells and mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(10):2593-6.
- Xu P, Zhang WB, Cai XH, Lu DD, He XY, Qiu PY, Wu J. Flavonoids of *Rosa roxburghii* Tratt act as radioprotectors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(19):8171-5.
- Hall J, Angèle S. Radiation, DNA damage and cancer. *Mol Med Today* 1999;5(4):157-64.
- Gandhi NM. Baicalein protects mice against radiation-induced DNA damages and genotoxicity. *Mol Cell Biochem* 2013;379(1-2):277-81.

33. Tiwari P, Kumar A, Ali M, Mishra KP. Radioprotection of plasmid and cellular DNA and Swiss mice by silibinin. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2010;695(1-2):55-60.
34. Begum N, Prasad NR, Kanimozhi G, Hasan AQ. Apigenin ameliorates gamma radiation-induced cytogenetic alterations in cultured human blood lymphocytes. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2012;747(1):71-6.
35. Xu P, Jia JQ, Jiang EJ, Kang LP, Wu KL. Protective effect of an extract of Guipi Pill (归脾丸) against radiation-induced damage in mice. *Chin J Integr Med* 2012;18(7):490-5.
36. Li YN, Zhang WB, Zhang JH, Xu P, Hao MH. Radioprotective effect and other biological benefits associated with flavonoids. *Trop J Pharm Res* 2016;15(5):1099-108.
37. Benkovic V, Knezevic AH, Orsolc N, Basic I, Ramic S, et al. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: in vitro study on human white blood cells. *Phytother Res* 2009;23(8):1159-68.
38. Jagetia GC, Venkatesha VA, Reddy TK. Naringin, a citrus flavonone, protects against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow. *Mutagenesis* 2003;18(4):337-43.
39. Hosseinimehr SJ, Mahmoudzadeh A, Ahmadi A, Mohamadifar S, Akhlaghpour S. Radioprotective effects of hesperidin against genotoxicity induced by γ -irradiation in human lymphocytes. *Mutagenesis* 2009;24(3):233-5.
40. Moon HI, Jeong MH, Jo WS. Protective Activity of C-Geranylflavonoid Analogs from *Paulownia tomentosa* against DNA Damage in 137Cs Irradiated AHH-1Cells. *Nat Prod Commun* 2014;9(9):1934578X1400900919.
41. Ma X, Deng D, Chen W. Inhibitors and Activators of SOD, GSH-Px, and CAT. *Enzyme Inhib Activ* 2017;29:207.
42. Satyamitra M, Mantena S, Nair CK, Chandna S, Dwarakanath BS, Devi U. The antioxidant flavonoids, orientin and vicenin enhance repair of radiation-induced damage. *SAJ Pharm Pharmacol* 2014;1(1):1.
43. Gvilava I, Ormotsadze G, Chkhikvishvili I, Giorgobiani M, Kipiani NV, Sanikidze T. Radioprotective activity of polymethoxy-lated flavonoids of citrus extract. *Georgian Med News* 2018;285:119-124.
44. Ha CT, Li XH, Fu D, Xiao M, Landauer MR. Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation. *Radiat Res* 2013;180(3):316-25.
45. Zhu X, Li N, Wang Y, Ding L, Chen H, Yu Y, et al. Protective effects of quercetin on UVB irradiation-induced cytotoxicity through ROS clearance in keratinocyte cells. *Oncol Rep* 2017;37(1):209-18.
46. Bao D, Wang J, Pang X, Liu H. Protective Effect of Quercetin against Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity in Rat Pheochromocytoma (PC-12) Cells. *Molecules* 2017;22(7):1122.
47. He X, Long W, Dong H, Wang C, Chu X, Zheng Q, et al. Evaluation of the protective effects of 13 traditional Chinese medicine compounds on ionizing radiation injury: bupleurum, shenmai, and breviscapine as candidate radioprotectors. *RSC Advances* 2017;7(37):22640-8.
48. Grebeniuk AN, Basharin VA, Tarumov RA, Aksenova NV, Nazarov VB, Kovtun V, et al. The experimental evaluation of antiradiation effectiveness of genistein by survival rates and bone marrow hemopoiesis of mice irradiated by X-rays. *Radiats Biol Radioecol* 2013;53(5):468-74.
49. Liu L, Jin H, Wang XY, Xu ZQ, Nan WK, Li PB, et al. Effects of soybean isoflavones on the cell cycles, the cell apoptosis and the proliferation of spleen in radiated mice. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2006;22(4):497-500.
50. Zbikowska HM, Antosik A, Szejka M, Bijak M, Olejnik AK, Saluk J, et al. Does quercetin protect human red blood cell membranes against γ -irradiation?. *Redox Report* 2014;19(2):65-71.
51. Sunada S, Fujisawa H, Cartwright IM, Maeda J, Brents CA, Mizuno K, Aizawa Y, Kato TA, Uesaka M. Monoglucosyl-rutin as a potential radioprotector in mammalian cells. *Mol Med Rep* 2014;10(1):10-4.
52. Katoch O, Kaushik S, Kumar MS, Agrawala PK, Misra K. Radioprotective property of an aqueous extract from *valeriana wallichii*. *J Pharm Bioallied Sci* 2012;4(4):327.
53. Hien TV, Huong NB, Hung PM, Duc NB. Radioprotective effects of vitexina for breast cancer patients undergoing radiotherapy with cobalt-60. *Integr Cancer Ther* 2002;1(1):38-43.
54. Zhang D, Zhang Y, Zhu B, Zhang H, Sun Y, Sun C. Resveratrol may reverse the effects of long-term occupational exposure to electromagnetic fields on workers of a power plant. *Oncotarget* 2017;8(29):47497-47506.
55. Shao L, Luo Y, Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(9):1447-62.
56. Yahyapour R, Shabeeb D, Cheki M, Musa AE, Farhood B, Rezaeyan A, et al. Radiation Protection and Mitigation by Natural Antioxidants and Flavonoids: Implications to Radiotherapy and Radiation Disasters. *Curr Mol Pharmacol* 2018;11(4):285-304.
57. Liu C, Liu J, Hao Y, Gu Y, Yang Z, Li H, et al. 6,7,3',4'-Tetrahydroxyisoflavone improves the survival of whole-body-irradiated mice via restoration of hematopoietic function. *Int J Radiat Biol* 2017;93(8):793-802.
58. Benković V, Knežević A, Đikić D, Lisičić D, Oršolić N, et al. Radioprotective effects of quercetin

and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60(2):129-38.

59. Benković V, Kopjar N, Knežević AH, Đikić D, Bašić I, et al. Evaluation of radioprotective effects of propolis and quercetin on human white blood cells in vitro. *Biol Pharm Bull* 2008;31(9):1778-85.

60. Song L, Ma L, Cong F, Shen X, Jing P, Ying X, et al. Radioprotective effects of genistein on HL-7702 cells via the inhibition of apoptosis and DNA damage. *Cancer Lett* 2015;366(1):100-11.

61. Karkanitsa LV, Komarovskaya ME, Krivenko SI. Abrogation of radiation injury to human hematopoietic stem cells with tumor necrosis factor- α . *Stem Cells* 1997;15(S1):95-102.

62. Abernathy LM, Fountain MD, Rothstein SE, David JM, Yunker CK, et al. Soy isoflavones promote radioprotection of normal lung tissue by inhibition of radiation-induced activation of macrophages and neutrophils. *J Thorac Oncol* 2015;10(12):1703-12.

63. Wang J, Xu HW, Li BS, Zhang J, Cheng J. Preliminary study of protective effects of flavonoids against radiation-induced lung injury in mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(12):6441-6.

64. Lee EK, Kim JM, Choi J, Jung KJ, Kim DH. Modulation of NF- κ B and FOXOs by baicalein attenuates the radiation-induced inflammatory process in mouse kidney. *Free Radic Res* 2011;45(5):507-17.

65. Guven B, Can M, Piskin O, Aydin BG, Karakaya K, et al. Flavonoids protect colon against radiation induced colitis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2019;104:128-132.

66. Bevara GB, Kumar AN, Koteshwaramma KL, Badana A, Kumari S, Malla RR. C-glycosyl flavone from *Urginea indica* inhibits proliferation & angiogenesis & induces apoptosis via cyclin-dependent kinase 6 in human breast, hepatic & colon cancer cell lines. *Indian J Med Res* 2018;147(2):158.

67. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S, Bahrehbar I. Data on cell survival, apoptosis, ceramide metabolism and oxidative stress in A-494 renal cell carcinoma cell line treated with hesperetin and hesperetin-7-O-acetate. *Data Brief* 2018;20:596-601.

68. Banjerdpongchai R, Wudtiwai B, Khaw-on P, Rachakhom W, Duangnil N, Kongtawelert P. Hesperidin from Citrus seed induces human hepatocellular carcinoma HepG2 cell apoptosis via both mitochondrial and death receptor pathways. *Tumor Biol* 2016;37(1):227-37.

69. Fernando W, Vasantha Rupasinghe HP, Hoskin D. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor signaling by plant flavonoids. *Mini Rev Med Chem* 2015;15(6):479-89.

70. Yao X, Jiang W, Yu D, Yan Z. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma cells in vivo and in vitro by suppressing

MMP-2 and MMP-9 through the PI3K/AKT pathway. *Food Funct* 2019;10(2):703-12.

71. Chae HS, Xu R, Won JY, Chin YW, Yim H. Molecular targets of Genistein and its related flavonoids to exert anticancer effects. *Int J Mol Sci* 2019;20(10):2420.

72. Miltonprabu S, Tomczyk M, Skalicka-Woźniak K, Rastrelli L, Daglia M, Nabavi SF, et al. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine. *Food Chem Toxicol* 2017;108:365-74.

73. Castro-Vazquez L, Alañón ME, Rodríguez-Robledo V, Pérez-Coello MS, Hermosín-Gutierrez I, et al. Bioactive Flavonoids, Antioxidant Behaviour, and Cytoprotective Effects of Dried Grapefruit Peels (*Citrus paradisi* Macf.). *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8915729.

74. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. An overview of the anti-tumor effects of Silibinin. *Razi J Med Sci* 2019;25(12):116-29.

75. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S, Yazdi MN. Ceramide generation as a novel biological mechanism for chemo-preventive and cytotoxic effects of hesperidin on HT-144 melanoma cells. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 2018;7(4):640-5.

76. Xu P, Cai X, Zhang W, Li Y, Qiu P, Lu D, He X. Flavonoids of *Rosa roxburghii* Tratt exhibit radioprotection and anti-apoptosis properties via the Bcl-2 (Ca²⁺)/Caspase-3/PARP-1 pathway. *Apoptosis* 2016;21(10):1125-43.

77. Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sci* 2015;124:64-74.

78. Kang J, Yoon SH, Rho JK, Choi DS, Jang BS, Park SH. Radioprotective effect of quercetin post-treatment against γ -irradiation-induced hepatocellular and hematopoietic system damage in mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2015;44(7):970-4.

79. Canyilmaz E, Uslu GH, Bahat Z, Kandaz M, Mungan S, et al. Comparison of the effects of melatonin and genistein on radiation-induced nephrotoxicity: Results of an experimental study. *Biomed Rep* 2016;4(1):45-50.