

АНТИПРОЛИФЕРАТИВЕН ЕФЕКТ НА ПРОПОЛИСА ВЪРХУ ГЛИОБЛАСТОМА

Траяна Димитрова¹, Силвия Михайлова², Антоанета Цветкова²,
Димана Димитрова²

¹Студент, Учебен сектор „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,
Медицински университет – Варна

²Учебен сектор „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,
Медицински университет – Варна

ANTI-PROLIFERATIVE EFFECT OF PROPOLIS ON GLIOBLASTOMA

Trayana Dimitrova¹, Silvia Mihaylova², Antoaneta Tsvetkova², Dimana Dimitrova²

¹Student, TS “Assistant Pharmacist”, Medical College, Medical University of Varna

²TS “Assistant Pharmacist”, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Глиобластомът е най-агресивният и злокачествен тумор на централната нервна система. Високата смъртност на пациентите, страдащи от глиома, и трудностите при лечението водят до търсене на нови и по-ефективни потенциални противотуморни агенти. Прополисът в комбинация с други природни продукти показват потенциал в противотуморното лечение на глиобластом.

Цел: Целта на настоящия обзор е да се представят литературни данни за мястото на прополиса в лечението на глиобластом.

Материали и методи: Чрез документален метод е направен литературен обзор на научни публикации в различни научни бази данни (Pubmed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus и др.). Като ключови думи са използвани: глиобластом, прополис, *Hypericum perforatum*, *Bacopa monnieri*, *Temozolomide*.

Резултати: Наблюдава се инхибиране на миграцията на U87MG клетки след лечение с комбинация от етанолни екстракти на прополис и жълт кантарион. Цитотоксична и антипролиферативна активност върху клетъчни линии на човешки глиобластом демонстрира и екстракт от прополис, комбиниран с *B. monnieri*.

Заклучение: Все по-задълбочено се изследват ефектите на прополис самостоятелно или в комбинация с други природни продукти върху туморни клетъчни линии с различен произход (вкл. глиобластомни). Натрупването на все по-голям

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma is the most aggressive and malignant central nervous system tumor. The high mortality of patients suffering from glioma and the difficulties in treatment lead to the search for new and more effective potential antitumor agents. In combination with other natural products, propolis shows potential in the antitumor treatment of glioblastoma.

Aim: This review aims to present literature data on the role of propolis in the treatment of glioblastoma.

Materials and Methods: A literature review of scientific publications in various scientific databases (PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, etc.) was conducted using a documentary method. Keywords used were glioblastoma, propolis, *Hypericum perforatum*, *Bacopa monnieri*, and *temozolomide*.

Results: After treatment with a combination of propolis and St. John's wort ethanol extracts, inhibition of U87MG cell migration was observed. Propolis extract combined with *B. monnieri* also demonstrated cytotoxic and antiproliferative activity on human glioblastoma cell lines.

Conclusion: The effects of propolis, alone or in combination with other natural products, on tumor cell lines of different origins (including glioblastoma) are being increasingly studied. Accumulating scientific evidence on the effects of propolis could lead to its inclusion in the standard treatment of glioblastoma.

Keywords: glioblastoma, *temozolomide*, flavonoids, propolis, *Hypericum perforatum*, *Bacopa monnieri*

брой научни доказателства за ефектите на прополиса би могло да доведе до включването му към стандартното лечение на глиобластом.

Ключови думи: глиобластом, темозоломид, флавоноиди, прополис, *Hypericum perforatum*, *Vaccinium myrtillus*

ВЪВЕДЕНИЕ

Глиалните тумори (глиоми) от IV степен се класифицират като глиобластом (GBM), който е най-честият, най-злокачественият и агресивен мозъчен тумор при възрастни.

GBM представляват около половината от злокачествените тумори на централната нервна система, среща се по-често при мъже и е със средна преживяемост на пациентите около 15 месеца (11,16). Средната възраст на поставяне на диагнозата при глиобластомите е 64 години (46). Разпространението на тумора извън ЦНС е рядко. Най-честите места на екстракраниални метастази са белите дробове и плеврата (11,16).

Стандартното лечение на глиобластом обхваща хирургична намеса и последваща лъчетерапия. Химиотерапия се прилага при глиоми IV степен по данни на Световната здравна организация (46). В САЩ са одобрени две лекарства от FDA за лечение на GBM чрез системно приложение: темозоломид (TMZ) за лечение на новодиагностициран GBM и бевацизумаб за лечение на рецидивиращ GBM (16). В България, според Фармакотерапевтичното ръководство по медицинска онкология, TMZ се използва за следоперативна химиотерапия в комбинация с лъчелечение и при рецидив. Бевацизумаб не е включен в химиотерапевтичното лечение на рецидив в България (46). Въпреки съществуващите терапии преживяемостта на пациентите с тази диагноза е ниска, поради радио- и химиорезистентност, която е присъща на тумора.

TMZ (8-карбамоил-3-метилимидазо [5,1-d]-1,2,3,5-тетразин-4 (3H)-он) е перорален алкилиращ агент, принадлежащ към имидазолтертиразините (22), който проявява противотуморни свойства срещу злокачествени заболявания (24).

През 2007 г. Krista A. van Nifterik M.Sc.et al. описват, че TMZ става част от стандартната терапия за пациенти с новодиагностициран GBM, след като наблюдават, че комбинацията от TMZ със стандартна всекидневна фракционирана лъчева терапия, последвана от адювант TMZ, подобрява прогнозата (41).

Общата резистентност към химиотерапията и липсата на ефективно лечение насърчава уче-

ните да търсят и разработват нови противотуморни агенти. Често пациентите с онкологични заболявания използват методите на КАМ - апитерапия и фитотерапия, за подобряване и подкрепа на организма (4).

Флавоноиди

През последните години флавоноидите често се използват за лечение на туморни образувания. Доказано е, че флавоноидите имат разнообразни биологични функции като антиоксиданти, предотвратяване на ангиогенезата, противовъзпалителен ефект, инхибиране на пролиферацията на ракови клетки и защита на нервните клетки. Флавоноидите имат способността да регулират дълги некодиращи РНК (lncRNA), да регулират епигенетичната модификация, транскрипцията и да променят микро РНК (miRNA) експресията на GBM чрез lncRNA на генно ниво. Установено е, че флавоноидите могат да индуцират апоптоза и автофагия на GBM клетки чрез регулиране на lncRNA (20).

Представители от групата на флавоноидите, имащи значение за лечението на туморни образувания, са генистеин, епигалокатехин галат (EGCG), кверцетин, вогонин, лутеолин, апигенин, мирицетин, делфинидин, фисетин и проантоцианидин (19).

Прополис

Прополисът е естествен пчелен продукт, характеризира се с богат химичен състав, в който най-активните съединения са флавоноиди (напр. хризин, апигенин, пиноцембрин, пинобанксин, кемпферол), ароматни киселини (напр. *p*-кумарова, ферулинова), естери (фенетилов естер на кафеената киселина - CAPE) (25,42). Проявява антибактериални, антимикотични (18,23,38), антивирусни (44) хепатопротективни (30) и имуностимулиращи действия (14,44). Доказано е, че ефикасността на прополиса зависи от богатия му химичен състав, но най-активните съединения са флавоноидите, ароматните киселини и естерите (7,12). Прополисът демонстрира и противотуморна активност (фиг. 1) (9) срещу различни клетъчни линии като клетъчна линия на човешки глиобластом (U87MG (HTB-14)), човешки рак на простатата (PC3) (37), карцином на млеч-

ната жлеза (MCA), човешки епителен карцином (HeLa), човешка левкемия (HL-60, C141, U937), човешки овариален карцином (SK-OV). -3), клетки от човешки белодробен карцином (NCI-H358) (A549) (13), човешки хепатоцелуларен карцином (HepG2), човешки рак на шийката на матката (ME180) и човешки рак на панкреаса (PANC-1, BxPC-3) (8,24).



Фиг. 1. Противотуморна активност на прополис (модифицирано по Hui-Fang Chiu et al. (9))

Противотуморната активност на прополиса се осъществява чрез спиране на пролиферацията и/или индуциране на апоптоза в различни ракови клетки, чрез активиране на кинази и освобождаването на цитохром Ц в цитозола, което води до активиране на каспази (8,24,28).

Borawska, МН et al. изследват влиянието на екстракт от прополис и други пчелни продукти върху човешки глиобластомни клетки (U87MG). Прополисът показва най-високите цитотоксични свойства в сравнение с други тествани пчелни продукти и намалява активността на NF-κB в U87MG клетъчната линия. Освен това етаноловият екстракт от прополис синергично засилва активността на TMZ срещу пролиферацията на U87MG клетки (13).

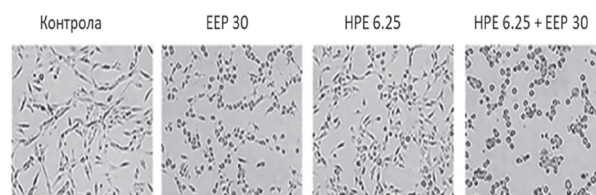
Markiewicz-Żukowska et al. описват, че TMZ, прилаган заедно с прополис, повишава чувствителността на раковите клетки на човешкия мозък, което показва, че комбинацията от TMZ с естествени продукти може да бъде по-ефективна при лечението на глиома, отколкото използването на TMZ самостоятелно. Тези естествени биоактивни съединения могат да имат съвместно действие с химиотерапевтиците. Комбинацията от TMZ и естествени противотуморни агенти се предлага като нов подход при лечението на тумори на централната нервна система (ЦНС) (5).

Прополис и жълт кантарион

H. perforatum L. е известен с употребата си при лечение на леки до умерени депресивни разстройства. Повечето изследователи потвържда-

ват, че ефектът му е свързан с обратното поемане на серотонин в нервните синапси и инхибирането на моноаминоксидазата. Най-активните съставки на *H. perforatum* L. са хиперицин и хиперфорин. Най-голямото количество хиперицин (0,115 %) се получава след етанолова екстракция, докато най-добра ефективност за хиперфорин (2,397 %) се получава след суперкритична екстракция с въглероден диоксид (10). Хиперицинът е най-широко изследваната съставка на *H. perforatum* L. Noell et al. (34) доказват за първи път, че хиперицинът се натрупва селективно при C6 глиомни моделни клетки при плъхове. Pfaffel-Schubart и др. (32) описват, че фотосенсибилизаторът хиперицин силно инхибира пролиферацията на U373MG глиомни клетки и индуцира апоптотична клетъчна смърт. Според Roscetti и др. (35) екстрактът от *H. perforatum* L. проявява време- и дозозависим инхибиращ ефект върху растежа на клетъчна линия K562 на човешка левкемия и индуцира апоптоза, докато пречистеният хиперицин има слаб цитотоксичен ефект и не предизвиква клетъчна смърт чрез апоптоза (26).

През 2016 г. Borawska, М.Н. и др. проучват за първи път антипролиферативния и антимиграционния ефект на комбинация от етанолни екстракти от прополис (ЕЕР) и етанолов екстракт от свеж *H. perforatum* L. (НРЕ) върху глиобластомни U87MG клетъчни линии. Авторите описват, че комбинацията от ЕЕР и НРЕ проявява значително по-силен инхибиращ ефект върху растежа на U87MG клетки в сравнение с прилагането им самостоятелно. Наблюдават още инхибиране на миграцията на U87MG клетки след лечение с комбинация от ЕЕР и НРЕ (фиг. 2) (4).



ЕЕР 30 – етанолов екстракт от прополис в концентрация 30 µg/mL

НРЕ 6.25 – етанолов екстракт от жълт кантарион в концентрация 6.25 µg/mL

Фиг. 2. Морфологични промени в U87MG клетките след третиране с ЕЕР, НРЕ и тяхната комбинация (модифицирана по Borawska, М.Н. и др. 2016) (4).

Прополис и *Vasopa monnieri*

Vasopa monnieri (L.) Wettst., местно известно като *Brahmi*, е растителен вид от семейство Plantaginaceae, който естествено се среща във влажни зони и блата. *V. monnieri* е едно от най-важните растения в китайската аюрведа медицина, което се използва при лечение на епилепсия, без-

съние и като успокоително средство при тревожно разстройство (27). Най-важните активни съединения на това растение са тритерпенови сапонини (наречени бакозиди) (29,31), алкалоиди (брамин и херпестин), флавоноиди и стероидни съединения (2,45). *In vivo* проучванията показват, че екстрактът от *B. monnieri*, съдържащ 25% бакозид А, предизвиква анксиолитичен ефект, сравним с този на лоразепам, без да проявява неговите странични ефекти (3). Бакозидите имат разнообразно фармакологично действие.

Изследванията показват, че *B. monnieri* действа като антиоксидант и противовъзпалително средство (40,43), проявява хепатопротективен (15), антимикубен (33) и противоязвен ефект (36). При болестта на Алцхаймер инхибират активността на липоксигеназата, проявяват антиоксидантно действие и защитават невронните клетки на префронталния кортекс, хипокампуса и стриатума. Освен това бакозидите повишават глутатион пероксидазата, хелатират желязото и засилват медираната от азотен оксид церебрална вазодилатация, което води до подобрения на паметта (6).

По данни на Aithal MG и Rajeswari N. бакозид А проявява *in vitro* противотуморна активност, индуцирайки апоптоза чрез сигнален път на Notch в GBM (1).

Според John, S и др. (17) бакозид А има отлична наличност в мозъка след перорален прием, вследствие на което го предлагат като потенциално лечение на GBM. Други автори показват, че *B. monnieri* (дихлорометанова фракция) има противотуморен потенциал срещу различни човешки ракови клетъчни линии - дебело черво (HT29, Colo320 и Caco2), бял дроб (A549), шийка на матката (HeLa, SiHa) и гърда (MCF-7, MDAMB-231) (IC₅₀ 41,0–60,0 µg/mL след 72 часа) - и *in vivo* при мишки, третирани с асцитен карцином на Ehrlich (ЕАС) (при доза от 40 mg/kg телесно тегло) (27). Също така е потвърдено чрез *in silico* скрининг, че противотуморната активност на *B. monnieri* може да се дължи на наличието на бакозиди и кукурбитацин (21). Други проучванията показват, че бакопасид II (компонент на бакопа) инхибира растежа на раковите клетки на дебелото черво при ≥ 20 µM за клетки HT-29 и ≥ 15 µM за клетки SW480, SW620 и HCT116 чрез индуциране на спиране на клетъчния цикъл и апоптоза (39).

В обобщение Moskwa, J. et al. (27) са първите, които доказват, че екстракти от полски прополис, комбинирани с *B. monnieri*, имат силни цитотоксични и антипролиферативни ефекти върху

клетъчни линии на човешки глиобластом. Ефективността се свързва както с високото съдържание на полифенолни съединения в прополиса, така и на бакозиди в *B. monnieri*. Тези открития предполагат, че прополисът в комбинация с *B. monnieri* показва обещаваща противотуморна активност за лечение на рак на глиобластома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Високата смъртност на пациентите, страдащи от глиома, трудностите при лечението, многобройните странични ефекти и неуспехите на конвенционалната терапия водят до търсенето на нови и по-ефективни потенциални противотуморни агенти от естествен произход. Провеждат се все по-задълбочени изследвания върху ефектите на прополис върху туморни клетъчни линии с различен произход (вкл. глиобластомни) в комбинация с други природни продукти. Натрупването на все по-голям брой научни доказателства за ефектите на прополис би могло да доведе до включването му към стандартното лечение на GBM.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aithal MGS, Rajeswari N. 2019. Bacoside A Induced Sub-G0 Arrest and Early Apoptosis in Human Glioblastoma Cell Line U-87 MG through Notch Signaling Pathway. *Brain Tumor Res Treat.* 7(1):25
2. Bhandari P, Kumar N, Singh B, Kaul VK. 2006. Bacosterol Glycoside, a New 13,14-Seco-steroid Glycoside from *Bacopa monnieri*. *Chem. Pharm. Bull.* 54(2):240–41
3. Bhattacharya SK, Ghosal S. 1998. Anxiolytic activity of a standardized extract of *Bacopa monnieri*: an experimental study. *Phytomedicine.* 5(2):77–82
4. Borawska MH, Naliwajko SK, Moskwa J, Markiewicz-Żukowska R, Puścion-Jakubik A, Soroczyńska J. 2016. Anti-proliferative and anti-migration effects of Polish propolis combined with *Hypericum perforatum* L. on glioblastoma multiforme cell line U87MG. *BMC Complement Altern Med.* 16(1):367
5. Borges KS, Brassesco MS, Scrideli CA, Soares AEE, Tone LG. 2011. Antiproliferative effects of Tubi-bee propolis in glioblastoma cell lines. *Genet. Mol. Biol.* 34(2):310–14
6. Chaudhari KS, Tiwari NR, Tiwari RR, Sharma RS. 2017. Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (*Bacopa monnieri*) in Alzheimer's Disease. *Ann Neurosci.* 24(2):111–22
7. Chen C-N, Hsiao C-J, Lee S-S, Guh J-H, Chiang P-C, et al. 2012. Chemical modification and

- anticancer effect of prenylated flavanones from Taiwanese propolis. *Natural Product Research*. 26(2):116–24
8. Chen Y-J, Shiao M-S, Hsu M-L, Tsai T-H, Wang S-Y. 2001. Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester, an Antioxidant from Propolis, on Inducing Apoptosis in Human Leukemic HL-60 Cells. *J. Agric. Food Chem.* 49(11):5615–19
9. Chiu H-F, Han Y-C, Shen Y-C, Golovinskaia O, Venkatakrishnan K, Wang C-K. 2020. Chemopreventive and Chemotherapeutic Effect of Propolis and Its Constituents: A Mini-review. *J Cancer Prev.* 25(2):70–78
10. Cossuta D, Vatai T, Báthori M, Hohmann J, Keve T, Simándi B. 2012. EXTRACTION OF HYPERFORIN AND HYPERICIN FROM ST. JOHN'S WORT (HYPERICUM PERFORATUM L.) WITH DIFFERENT SOLVENTS. *J Food Process Engineering*. 35(2):222–35
11. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, Van Gool S, Sawicka-Gutaj N, et al. 2023. Glioblastoma Multiforme: The Latest Diagnostics and Treatment Techniques. *Pharmacology*. 108(5):423–31
12. Dausch A, Moraes CS, Fort P, Park YK. 2008. Brazilian Red Propolis—Chemical Composition and Botanical Origin. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 5(4):435–41
13. Demir S, Aliyazicioglu Y, Turan I, Misir S, Mentese A, et al. 2016. Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutrition and Cancer*. 68(1):165–72
14. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). 2012. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFS2*. 10(7):
15. Gudipati T, Srivastava P, Bhadauria R. 2012. HEPATOPROTECTIVE POTENTIAL OF IN VITRO BACOPA MONNIERI L AGAINST CARBON TETRACHLORIDE - INDUCED HEPATOTOXICITY IN ALBINO MICE
16. Huang B, Li X, Li Y, Zhang J, Zong Z, Zhang H. 2021. Current Immunotherapies for Glioblastoma Multiforme. *Front. Immunol.* 11:603911
17. John S. 2017. Bacoside A Induces Tumor Cell Death in Human Glioblastoma Cell Lines through Catastrophic Macropinocytosis. *Front. Mol. Neurosci.* 10:
18. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. 1999. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*. 64(3):235–40
19. Liskova A, Koklesova L, Samec M, Smejkal K, Samuel SM, et al. 2020. Flavonoids in Cancer Metastasis. *Cancers*. 12(6):1498
20. Liu X, Xiao X, Han X, Yao L, Lan W. 2023. Natural flavonoids alleviate glioblastoma multiforme by regulating long non-coding RNA. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 161:114477
21. Mallick MdN, Khan W, Parveen R, Ahmad S, Sadaf, et al. 2017. Exploring the cytotoxic potential of triterpenoids-enriched fraction of *Bacopa monnieri* by implementing In vitro, In vivo, and In silico approaches. *Phcog Mag.* 13(51):595
22. Marchesi F, Turriziani M, Tortorelli G, Avvisati G, Torino F, Devecchis L. 2007. Triazene compounds: Mechanism of action and related DNA repair systems. *Pharmacological Research*. 56(4):275–87
23. Marcucci MC. 1995. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 26(2):83–99
24. Markiewicz-Żukowska R, Borawska MH, Fiedorowicz A, Naliwajko SK, Sawicka D, Car H. 2013. Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. *BMC Complement Altern Med.* 13(1):50
25. Markiewicz-Żukowska R, Car H, Naliwajko S, Sawicka D, Szynaka B, et al. 2012. Ethanolic extract of propolis, chrysin, CAPE inhibit human astroglia cells. *Advances in Medical Sciences*. 57(2):208–16
26. Menichini G, Alfano C, Marrelli M, Toniolo C, Provenzano E, et al. 2013. *Hypericum perforatum* L. subsp. *perforatum* induces inhibition of free radicals and enhanced phototoxicity in human melanoma cells under ultraviolet light. *Cell Proliferation*. 46(2):193–202
27. Moskwa J, Naliwajko SK, Markiewicz-Żukowska R, Gromkowska-Kępa KJ, Nowakowski P, et al. 2020. Chemical composition of Polish propolis and its antiproliferative effect in combination with *Bacopa monnieri* on glioblastoma cell lines. *Sci Rep*. 10(1):21127
28. Nomura M, Kaji A, Ma W, Miyamoto K, Dong Z. 2001. Suppression of cell transformation and induction of apoptosis by caffeic acid phenethyl ester. *Molecular Carcinogenesis*. 31(2):83–89
29. Nuengchamnong N, Sookying S, Ingkaninan K. 2016. LC-ESI-QTOF-MS based screening and identification of isomeric jujubogenin and pseudojujubogenin aglycones in *Bacopa monnieri* extract. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 129:121–34
30. Paulino N, Barbosa A, Paulino A, Marcucci M. 2014. Hepatoprotective effect of green propolis is related with antioxidant action in vivo and in vitro. *Oxid Antioxid Med Sci*. 3(1):43
31. Pawar RS, Bhutani KK. 2006. New Dammarane Triterpenoidal Saponins from *Bacopa monniera*. *ChemInform*. 37(40):chin.200640191
32. Pfaffel-Schubart G, Scalfi-Happ C, Rück A. 2008. Early and late apoptotic events induced in human

- glioblastoma cells by Hypericin PDT. Medical Laser Application. 23(1):25–30
33. Ravikumar S, Nazar S, Nuralshiefa A, Abideen S. 2005. Antibacterial activity of traditional therapeutic coastal medicinal plants against some pathogens. J Environ Biol. 26(2 Suppl):383–86
34. Ritz. 2011. Selective enrichment of hypericin in malignant glioma: Pioneering in vivo results. Int J Oncol. 38(5):
35. Roscetti G, Franzese O, Comandini A, Bonmassar E. 2004. Cytotoxic activity of *Hypericum perforatum* L. on K562 erythroleukemic cells: differential effects between methanolic extract and hypericin. Phytotherapy Research. 18(1):66–72
36. Sairam K. 2001. Prophylactic and curative effects of in gastric ulcer models. Phytomedicine. 8(6):423–30
37. Salim EI, Abd El-Magid AD, Farara KM, Maria DS. 2015. Antitumoral and Antioxidant Potential of Egyptian Propolis Against the PC3 Prostate Cancer Cell Line. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 16(17):7641–51
38. Silici S, Ünlü M, Vardar-Ünlü G. 2007. Antibacterial activity and phytochemical evidence for the plant origin of Turkish propolis from different regions. World J Microbiol Biotechnol. 23(12):1797–1803
39. Smith E, Palethorpe HM, Tomita Y, Pei JV, Townsend AR, et al. 2018. The Purified Extract from the Medicinal Plant *Bacopa monnieri*, Bacopaside II, Inhibits Growth of Colon Cancer Cells In Vitro by Inducing Cell Cycle Arrest and Apoptosis. Cells. 7(7):81
40. Subashri B, Koilpillai YJ. 2012. PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND IN VITRO ANTIOXIDANT ACTIVITY FROM THE EXTRACT OF *BACOPA MONNIERI* (L.) PENNEL – A MULTIPURPOSE MEDICINAL PLANT. . 3(2):
41. Van Nifterik KA, Van Den Berg J, Stalpers LJA, Lafleur MVM, Leenstra S, et al. 2007. Differential Radiosensitizing Potential of Temozolomide in MGMT Promoter Methylated Glioblastoma Multiforme Cell Lines. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 69(4):1246–53
42. Vardar-Ünlü G, Silici S, Ünlü M. 2008. Composition and in vitro antimicrobial activity of *Populus* buds and poplar-type propolis. World J Microbiol Biotechnol. 24(7):1011–17
43. Viji V, Helen A. 2011. Inhibition of pro-inflammatory mediators: role of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. Inflammopharmacol. 19(5):283–91
44. Yosri N, Abd El-Wahed AA, Ghonaim R, Khat tab OM, Sabry A, et al. 2021. Anti-Viral and Immunomodulatory Properties of Propolis: Chemical Diversity, Pharmacological Properties, Preclinical and Clinical Applications, and In Silico Potential against SARS-CoV-2. Foods. 10(8):1776
45. Zhou Y, Shen Y-H, Zhang C, Zhang W-D. 2007. Chemical constituents of *Bacopa monnieri*. Chem Nat Compd. 43(3):355–57
46. Фармако-терапевтично ръководство по медицинска онкология. 2023

Траяна Димитрова
Медицински колеж
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: traqna.dimirova@gmail.com