

Flawonoidy w profilaktyce i terapii¹

Monika Majewska, Hanna Czczot

Katedra i Zakład Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Hanna Czczot, Katedra i Zakład Biochemii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: hanna.czczot@wp.pl

W ostatnim czasie przedmiotem licznych badań biochemicznych, klinicznych i epidemiologicznych są naturalne związki roślinne – fitozwiązki. Szczególne zainteresowanie budzą szeroko rozpowszechnione w świecie roślinnym związki polifenolowe. Ze względu na liczne właściwości biologiczne interesującą grupą wśród polifenoli są flawonoidy, które z racji farmakologicznego działania bardzo często nazywa się witaminą P [1]. Wykazują one, zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, działanie przeciwutleniające/antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwmiażdżycowe, antyagregacyjne, spazmolityczne, moczopędne, detoksykujące, przeciwartymiczne i hipotensyjne, uszczelniające naczynia kapilarne oraz inne [1, 2].

Aktywność biologiczna flawonoidów daje szerokie perspektywy ich zastosowania, nie tylko jako ziół wykorzystywanych w tradycyjnej medycynie ludowej, ale również jako naturalnych leków w terapii różnych chorób.

Budowa i podział flawonoidów

Flawonoidy są pochodnymi 2-fenylbenzo- γ -pironu. Wspólną częścią w strukturze chemicznej wszystkich flawonoidów jest szkielet węglowy oparty na układzie flavanu ($C_6-C_3-C_6$), utworzony z dwóch pierścieni benzenowych (A i B) połączonych heterocyklicznym pierścieniem piranu lub pironu (C) (**rycina**).

Biosynteza pierścieni A i B zachodzi w dwóch szlakach – octanowym (A) i szikimowym (B) [3]. Pierścień A powstaje z 3 cząsteczek malonylo-CoA uzyskanych z przemian glukozy. Pierścień B jest utworzony z 4-kumarilo-CoA, który powstaje w szlaku szikimowym z fenyloalaniny. Kondensacja pierścienia A i B prowadzi do powstania chalkonu, który z udziałem izomezary ulega cyklizacji i powstaje flavanon – wyjściowy związek do syntezy pozostałych grup flawonoidów.

Flavonoids in prevention and therapy of diseases · Current increasing interest in phytochemicals especially flavonoids is due to their widespread occurrence in plant kingdom and wide range of biological activity. They are distributed in vegetables, fruit, cereals, seasonings and stimulants (tea, red wine). Consumption of vegetables' and fruit's rich dietary supplies our organism with about 1 g per day.

Experiments *in vitro* and *in vivo* shows varied attributes of these compounds among them antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antiatherosclerotic, antiaggregational, plugging vessels and detoxification. The multidirectional spectrum of the functions of flavonoids gives wide prospects of applications these compounds especially in prevention but also in therapy of many diseases (e.g. cancers, cardiovascular disease, atherosclerosis, diabetes et al.)

Keywords: flavonoids, biological activity, prevention of health, therapy

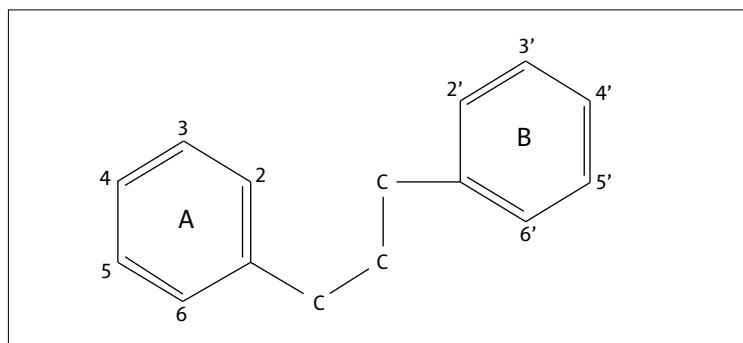
© Farm Pol, 2009, 65(5): 369-377

Z względu na różnice w budowie strukturalnej związki flawonoidowe dzieli się na:

- **flawanony** (naryngena, naryngina, hesperetyna, hesperedyna);
- **flawanole** (epikatechina, epigallokatechina, katechina);
- **flawony** (apigenina, diosmetyna, luteolina);
- **izoflawony** (daidzeina, genisteina);
- **flawonole** (kwercetyna, kemferol, mirecetyna, fisteina, morina);
- **antocyjany** (cyjanidyna, pelargonidyna, malwidin)

Do związków flawonoidowych zaliczane są również biflawonoidy (np. ginkgetyna), flawonolignany (np. sylibina), prenyloflawonoidy, glikozydoestry flawonoidowe, chalkony oraz proantocyjany [1, 3].

¹ Praca powstała w ramach realizacji projektu badawczego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr 1WK/N/2008.



Rycina. Struktura 2-fenyl-benzo- γ -pironu

Poszczególne flawonoidy różnią się między sobą podstawnikami w pierścieniach, które powstają w wyniku hydroksylacji (najwięcej, bo aż 8 grup hydroksylowych jest w cząsteczce galusanu epikatechiny), metylacji (grupy metoksy częściej występują w pierścieniu B niż A), acylacji i glikozydacji za pomocą mono- lub oligosacharydów (np.: glukozy, galaktozy, ramnozy, ksyozy, arabinozy) w różnych pozycjach pierścieni [4].

Klasyfikacja związków flawonoidowych uwzględnia obecność grupy karbonylowej przy 4 atomie węgla pierścienia C, wiązania podwójnego między 2 a 3 atomem węgla w pierścieniu C oraz liczbę grup hydroksylowych bądź innych grup (np. metoksy).

Wszystkie naturalnie występujące flawonoidy mają 3 grupy hydroksylowe: dwie umieszczone w pierścieniu A w pozycji 5 i 7 oraz jedną w pozycji 3 pierścienia B (grupa katecholowa). Różnorodne położenie podstawników w cząsteczce flawonoidu nadaje jej odmienne właściwości chemiczne i fizyczne, co przekłada się na indywidualny metabolizm danego związku i jego aktywność biologiczną [5].

W świecie roślinnym flawonoidy mogą występować w dwóch formach: wolnej – aglikonów, bądź w formie β -glikozydów (połączenie aglikonu z częścią cukrową – 1–5 cząsteczek cukrów prostych – np. z β -D-glukozą, β -L-ramnozą, β -D-galaktozą). Zazwyczaj cukry są przyłączane w pozycji C-3, rzadziej w C-4', C-3', C-5 czy C-7. Najczęściej w formie glikozydów występują flawonole oraz flawony i w tej właśnie formie są spożywane przez człowieka. Wśród form glikozydowych wyróżnia się pochodne O-glikozydowe

(np. rutyna – 3-O-(6''-ramnozylo)-glukozyd kwercetyny), rzadziej pochodne C-glikozydowe (np. witeksyna – 8-C-glukozyd apigeniny). Spotyka się również glikozydoestry flawonoidowe, flawonolignany (np. sylibina), prenyloflawonoidy, a także pochodne biflawonoidowe (np. ginkgetyna). Przyłączenie do aglikonu flawonoidu cukru zwiększa polarność tych związków [6].

Flawonoidy mogą również występować w połączeniach, tworząc

cząsteczki biflawonoidów, a także w postaci oligomerów (np. procyanidyny), bądź dużych, nieulegających hydrolizie polimerycznych cząsteczek, w których jednostką podstawową są flawanole połączone wiązaniami C-C (np. taniny) [4].

Występowanie

Dotychczas poznano i opisano około 4000 związków flawonoidowych, występujących powszechnie w liściach, kwiatach, owocach i nasionach roślin. Są one barwnikami, które nadają roślinom różne barwy – od żółtej w owocach cytrusowych po granatową w owocach jagodowych. Oprócz nadawania barwy roślinom, flawonoidy chronią je przed szkodliwym działaniem promieniowania nadfioletowego, grzybów i owadów. Ponadto mogą pełnić funkcje hormonów roślinnych, regulatorów wzrostu i inhibitorów wielu reakcji enzymatycznych.

Jako związki wszechobecne w roślinach stanowią istotny element w diecie człowieka. Szacuje się, że człowiek w ciągu dnia spożywa przeciętnie około 1 g związków flawonoidowych. Dzielne spożycie flawonoidów w postaci aglikonów waha się od 23 do 170 mg/dobę i są to głównie flawony, flawonole i flawanony, natomiast w postaci glikozydów od 230 do 1000 mg/dobę. Wszystko jednak zależy od nawyków żywieniowych i ilości związków flawonoidowych w spożywanych z dietą produktach (tabela).

Dane literaturowe na temat spożycia flawonoidów są różne. Średnie spożycie flawonoidów z dietą w Finlandii wynosi ok. 2,6 mg/dzień, a w Japonii do 68,2 mg/dzień. Stwierdzono, że społeczeństwa zachodnie dostarczają w codziennej diecie średnio 50–800 mg flawonoidów, wschodnie zaś nawet do 2 g ze względu na duże spożycie produktów roślinnych, pochodzących głównie z roślin strączkowych, będących bogatym źródłem izoflawonów. Dotychczas nie ma danych o zawartości omawianych związków w diecie Polaków. Wiadomo jednak, że głównym ich źródłem są herbata, jabłka i cebula [7, 8].

Źródła flawonoidów w diecie

Głównym źródłem flawonoidów w diecie są warzywa (przede wszystkim cebula, pomidory, papryka, brokuły) i owoce (owoce cytrusowe, jabłka, jagody, czarne porzeczki czy winogrona). Występują one również w niektórych zbożach, nasionach roślin (szczególnie strączkowych), przyprawach, a także w czerwonym winie, herbacie (zwłaszcza zielonej), kawie i kakao. Szczególnie bogate we flawonoidy (ok. 1 g/l) są czerwone wino i sok z owoców grejpfruta. Najwięcej związków flawonoidowych zawiera jednak gorzka, ciemna czekolada (>70% kakao) [9, 10].

Spożywanie leków pochodzenia roślinnego, np.: wyciągów z ziół (kwiatostan i owoce głogu, kwiat

Aktywność biologiczna flawonoidów daje szerokie perspektywy ich zastosowania, nie tylko jako ziół wykorzystywanych w tradycyjnej medycynie ludowej, ale również jako naturalnych leków w terapii różnych chorób.

bzu czarnego, kwiatostan lipy), paraleków czy odżywek z owoców cytrusowych (np. ekstrakt z grejpfruta) zwiększa ilość flawonoidów w codziennej diecie. Flawonoidy wchodzi w skład wielu ziółowych preparatów stosowanych w leczeniu chorób serca i naczyń krwionośnych, (np. rutyna, diosmina, hesperydyna), schorzeniach wątroby (np. sylimaryna) czy w profilaktyce i łagodzeniu objawów menopauzy (np. izoflawony –genisteina).

Flawonoidy obecne w suplementach diety wyprodukowanych w postaci kapsułek lub tabletek są jedynie uzupełnieniem normalnej diety w te aktywnie biologicznie związki. Przykładami powszechnie stosowanych preparatów farmakologicznych (prostych i złożonych), w których skład wchodzi flawonoidy są Rutinoscorbin, Urosan, Silimarol, Reumosan, Nervosol, Venoruton, Daflon, Cardiol, Bilobil i wiele innych [11].

Nadmierna suplementacja preparatami zawierającymi flawonoidy może negatywnie wpływać na organizm. Dlatego dla ludzi korzystne i bezpieczne jest spożywanie naturalnych składników pokarmu bogatych w związki flawonoidowe [12].

Metabolizm i wchłanianie flawonoidów

Mimo intensywnej badań, metabolizm flawonoidów nie został do końca poznany. Przypuszcza się, że prawie połowa tych związków spożytych z dietą jest wchłaniana w postaci niezmienionej. Głównym miejscem ich metabolizmu są jelita i wątroba.

Obecne w pokarmie flawonoidy są transportowane ze światła jelita do enterocytów w różny sposób. Aglikony, ze względu na swój hydrofobowy charakter, są transportowane na zasadzie dyfuzji biernej, natomiast bardziej hydrofilowe glikozydy flawonoidów na zasadzie transportu aktywnego, przy udziale transportera Na⁺/glukoza. Duża masa cząsteczkowa glikozydów zmniejsza ich wchłanianie w jelicie cienkim. Dopiero w dalszych jego odcinkach są one hydrolizowane przy udziale enzymów bakterii jelitowych (β-glukozydaz) do aglikonu i cukru, a następnie wchłaniane w jelicie grubym. We wnętrzu enterocytów, dzięki obecności enzymu UDP-glukuronyltransferazy, możliwa jest glukuronidacja aglikonów. Dodatkowo może również w tych komórkach zachodzić proces metylacji flawonoidów [10].

Po wchłonięciu aglikonu dochodzi do rozszczepienia heterocyklicznego układu i utworzenia floroglucynolu i kwasów fenolowych (np. fenylopropionowego i fenylooctowego). Wchłonięte końcowe produkty rozpadu flawonoidów trafiają do krwiobiegu gdzie wiążą się z przede wszystkim z albuminami. Niewchłonięte flawonoidy są wydalane głównie z moczem, w niewielkiej ilości z kałem (izoflawony) [13].

Ważnym miejscem metabolizmu flawonoidów jest wątroba, gdzie dzięki obecności enzymów I fazy

Tabela. Główne źródła flawonoidów w diecie człowieka

FLAWONOIDY	WYSTĘPOWANIE
Flawonole	cebula, jabłka, herbata, sałata, brokoly, ciemne winogrona, jagody bzu czarnego, kapusta
Flawony	seler, czerwony pieprz, czerwona papryka, pietruszka, cytryna, tymianek
Flawanony	pomarańcze, grejpfruty
Flawanole	herbata, czerwone wino, czekolada, jabłka kiwi,
Izoflawony	soja, produkty sojowe, rośliny strączkowe
Antocyjany	wiśnie, truskawki, winogrona, czerwone wino, czarna porzeczka, czarny bez, aronia, borówka czernica

detoksykacji (cytochrom P-450) ulegają one hydrosylacji i demetylacji. Natomiast w wyniku działania w wątrobie enzymów II fazy detoksykacji flawonoidy są O-metylowane i/lub sprzęgane z kwasem glukuronowym czy siarkowym [14].

Powstałe w wątrobie metabolity flawonoidów wędrują z krwią do tkanek, gdzie wykazują różną aktywność biologiczną. Spożyte z dietą flawonoidy nie są w organizmie kumulowane.

Część metabolitów powstałych z flawonoidów w wątrobie jest wydalana do żółci, z którą trafia do krążenia jelitowo-wątrobowego, gdzie jest zwrotnie wchłaniana z jelita. Pozostała część jest wydalana przez nerki [15].

Modifikacje flawonoidów podczas ich trawienia i wchłaniania mogą zmieniać aktywność tych związków i wpływać na szybkość ich usuwania z krwiobiegu. Na wydajność przyswajania przez organizm poszczególnych flawonoidów wpływa rodzaj spożytych związków, ich właściwości fizyczne i chemiczne, a także obecność i rodzaj grup funkcyjnych. Zaobserwowano, że na wchłanianie tych związków wpływa również płeć. U mężczyzn przebiega ono szybciej. Wynika to prawdopodobnie ze zwiększonej aktywności cytochromu P-450, biorącego udział w metabolizmie flawonoidów [13].

Maksymalne stężenie określonego flawonoidu we krwi i jego okres półtrwania są różne dla poszczególnych związków z tej grupy i zależą od ilości spożytej w pożywieniu i wchłaniania. Po spożyciu pokarmu zawierającego średnią ilość flawonoidów ich stężenie we krwi jest niskie i wynosi ok. 1 μM [16].

Najwięcej kwercetyny pochodzącej z cebuli pojawia się w krwiobiegu po 0,7 godziny od jej spożycia, z jabłek po 2,5 godzinach. Okres półtrwania wynosi odpowiednio 23 godziny dla cebuli i 28 godzin dla jabłek. Po spożyciu rutyny (rutozydu; 3-ramnoglukozydu kwercetyny)

Dotychczas poznano i opisano około 4000 związków flawonoidowych, występujących powszechnie w liściach, kwiatach, owocach i nasionach roślin. Są one barwnikami, które nadają roślinom różne barwy – od żółtej w owocach cytrusowych po granatową w owocach jagodowych. Oprócz nadawania barwy roślinom, flawonoidy chronią je przed szkodliwym działaniem promieniowania nadfioletowego, grzybów i owadów. Ponadto mogą pełnić funkcje hormonów roślinnych, regulatorów wzrostu i inhibitorów wielu reakcji enzymatycznych.

maksymalny poziom jej metabolitów (kwasów fenolowych) we krwi jest osiągnięty średnio po 8–12 godzinach. Natomiast maksymalne stężenie diosminy we krwi występuje już po 1–2 godzinach od jej przyjęcia [17].

Wchłanianie flawonoidów może być zmniejszone w wyniku oddziaływania innych składników diety. Wiadomo, że składniki mleka zmniejszają wchłanianie flawonoli w przewodzie pokarmowym [18].

Aktywność biologiczna flawonoidów – wielokierunkowość działania

Ze względu na szeroki zakres biologicznego działania, flawonoidy są bardzo ciekawą grupą związków naturalnych. Struktura chemiczna i obecność różnych grup i ugrupowań w ich cząsteczkach sprawia, że wykazują one wysoką aktywność biologiczną i warunkują różny sposób oddziaływania na metabolizm komórkowy.

Działanie antyoksydacyjne

Aktualny stan wiedzy na temat aktywności biologicznej związków flawonoidowych wskazuje jednoznacznie, że ich pozytywne działanie na organizm człowieka wynika głównie z właściwości antyoksydacyjnych. Jest to możliwe dzięki obecności w ich strukturze grup hydroksylowych (głównie w pozycjach C-3, C-5, C-7, C-3', C-4'), wiązania podwójnego w pozycji C-2 i C-3, a także grupy karbonylowej w pozycji C-4. Aktywność antyoksydacyjna poszczególnych flawonoidów zależy od liczby grup hydroksylowych i ich położenia. Wykazano, że im więcej grup hydroksylowych w cząsteczce, tym silniejsze działanie antyoksydacyjne, a także, że położenie tych grup w pozycji *para* i *orto* wzmacnia te właściwości. W badaniach *in vitro* udowodniono, że po przyłączeniu do aglikonu flawonoidu reszty cukrowej właściwości antyoksydacyjne się obniżają. Im większa cząsteczka cukru, tym właściwości te są niższe. Obserwacje te nie potwierdziły się jednak w badaniach *in vivo* [19].

Acyłacja kwasami fenolowymi reszt glikozydowych antocyjanów, które występują w roślinach w postaci mono- i diglikozydów zwiększała aktywność antyoksydacyjną tych związków.

Aktywność antyoksydacyjna flawonoidów jest możliwa dzięki różnym mechanizmom działania. Bezpośrednie mechanizmy antyoksydacyjnego działania flawonoidów polegają przede wszystkim na:

- wychwytywaniu/wymiataniu wolnych rodników tlenowych i ich reaktywnych form (RFT);

- ograniczeniu ich wytwarzania w komórkach poprzez hamowanie aktywności enzymów biorących udział w powstawaniu RFT (oksydazy ksantynowej, błonowej oksydazy NAD(P)H, mieloperoksydazy).

Flawonoidy mogą pośrednio:

- chelatować jony metali przejściowych (miedzi i żelaza), co zapobiega powstawaniu w komórkach reaktywnego rodnika hydroksylowego;
- przerywać kaskadę reakcji wolnorodnikowych w enzymatycznej i nieenzymatycznej peroksydacji lipidów;
- ochraniać niskocząsteczkowe antyoksydanty (np. askorbinian w cytosolu, α -tokoferol w błonach biologicznych) przed utlenianiem [19, 20].

Zdolność flawonoidów do wychwytywania RFT oraz chelatowania metali przejściowych może mieć istotne znaczenie w stanach patologicznych (np. w stanach zapalnych, miażdżycy, cukrzycy, chorobach neurodegeneracyjnych czy w nowotworach), którym towarzyszy stres oksydacyjny [21].

Flawonoidy (głównie kwercetyna i rutyna) działają ochronnie na witaminę C i E. Ich zdolność do chelatowania jonów miedzi i innych metali przejściowych hamuje utlenianie askorbinianu. Ponadto zwiększają wchłanianie tego związku z przewodu pokarmowego, a także stabilizują jego cząsteczkę [22].

Związki flawonoidowe, np. genisteina, oprócz bezpośredniego wychwytywania RFT i hamowania peroksydacji przyczyniają się do zwiększenia stabilności błon biologicznych. Ich lokalizacja w pobliżu błon sprawia, że te stają się bardziej odporne na działanie czynników utleniających. Zaobserwowano, że sylimaryna (3-hydroksyflawon) oraz izoflawony i ich pochodne znacznie silniej hamują w komórkach peroksydację lipidów niż α -tokoferol. Efektywność ich działania zależy od sposobu stymulowania peroksydacji lipidów. Zaobserwowano, że kwercetyna i mirycetyna spośród wszystkich sposobów stymulacji peroksydacji lipidów w komórkach najefektywniej działają na układ Fe^{3+} -askorbinian.

Flawonoidy przyczyniają się również do obniżenia aktywności enzymów (fosfolipazy A_2 , cyklooksigenazy, lipooksygenazy), biorących udział w enzymatycznej peroksydacji błonowych fosfolipidów [24].

Działanie prooksydacyjne

Niektóre flawonoidy, w zależności od stężenia i ciśnienia parcjalnego tlenu w komórkach, mogą wykazywać działanie prooksydacyjne. Dotyczy to głównie flawonoidów mających ugrupowanie pirogalolowe (3 grupy OH w pierścieniu B) lub katecholowe (grupa OH w pozycji 3 w pierścieniu B), które w obecności tlenu i jonów miedzi (Cu^{2+}) ulegają autooksydacji. W wyniku tego procesu powstaje utleniona forma flawonoidu w formie rodnika semichinonowego i jony miedzi (Cu^{1+}). Rodnik semichinonowy jest przy udziale NADH

Głównym źródłem flawonoidów w diecie są warzywa (przede wszystkim cebula, pomidory, papryka, brokuły) i owoce (owoce cytrusowe, jabłka, jagody, czarne porzeczki czy winogrona). Występują one również w niektórych zbożach, nasionach roślin (szczególnie strączkowych), przyprawach, a także w czerwonym winie, herbacie (zwłaszcza zielonej), kawie i kakao.

redukowany, co prowadzi do cyklu reakcji redoks i dalszego generowania RFT. Powstające podczas autooksydacji flawonoidów rodniki semichinonowe, mimo swej stabilności, mogą wykazywać działanie cytotoksyczne [23].

Jony miedzi (I) reagując z tlenem wytwarzają rodnik ponadtlenkowy, z którego może w komórkach powstać nadtlenek wodoru, a dalej w reakcji Habera Weissa czy Fentona może powstawać reaktywny chemicznie rodnik hydroksylowy odpowiedzialny za oksydacyjne modyfikacje DNA, białek czy lipidów [25].

Działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne

Mechanizm działania przeciwzapalnego flawonoidów (np. kwercetyny galanginy, apigeniny, naryngeny, baikaleiny i innych) polega przede wszystkim na hamowaniu aktywności 5-lipooksygenazy (5-LOX) i cyklooksygenazy (COX, zwłaszcza COX-2). Enzymy te uczestniczą w syntezie z kwasu arachidonowego prostaglandyn i leukotrienów – mediatorów odpowiedzi zapalnej. Zahamowanie tych enzymów przez flawonoidy, np. COX-2 przez kwercetynę, zmniejsza syntezę miedzy innymi prostaglandyny PGE₂, leukotrienu B₄ i tromboksanu A₂, co prowadzi do zahamowania napływu leukocytów, wyregulowania stanu napięcia naczyń włosowatych i zmniejszenia odczynu zapalnego [12].

Podczas reakcji zapalnej dochodzi do powstania dużych ilości RFT, które degradują kolagen i uszkodzają ściany naczyń krwionośnych, toteż antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie flawonoidów przyczynia się do poprawy stanu naczyń krwionośnych.

Oprócz ogólnego działania przeciwzapalnego niektóre flawonoidy wykazują właściwości przeciwalergiczne. Zaobserwowano, że mogą dodatkowo oddziaływać na komórki układu odpornościowego. Ich działanie polega na hamowaniu proliferacji limfocytów, zahamowaniu syntezy Ig klasy E, G, M, A oraz uwalnianiu cytokin. Mogą również hamować aktywność enzymów lizosomalnych, biorących udział w procesach zapalnych i alergicznych. Przykładami flawonoidów o właściwościach przeciwalergicznych są kwercetyna i luteolina, które oprócz obniżania syntezy mediatorów zapalnych hamują również uwalnianie histaminy z mastocytów pobudzonych wcześniej IgE. Nieco słabsze działanie tego typu wykazuje również bajkaleina, która dodatkowo hamuje sekrecję eotaksyny – chemokiny wydzielanej przez fibroblasty. Dla astmatyków obiecująca jako lek wydaje się być hispidulina – flawonoid rozluźniająca mięśnie gładkie tchawicy [1, 11].

Działanie przeciwalergiczne wykazują zioła rdestu ptasiego *Herba polygoni avicularis*, skrzypu *Herba equiseti*, zawierające niektóre z flawonoidów, np kwercetynę, rutynę, bajkalinę, mirycetynę i apigeninę [26].

Działanie estrogenne

Podobieństwo budowy flawonoidów (zwłaszcza z grupy izoflawonów, np. genisteiny czy daidzeiny) do estrogenów sprawia, że wykazują one wysokie powinowactwo do receptorów estrogenowych α (ER- α) występujących głównie w gruczole sutkowym, endometrium czy jajnikach i receptorów β (ER- β) obecnych w mózgu, nerkach, naczyniach krwionośnych, płucach i kościach. W doświadczeniach laboratoryjnych wykazano, że podawanie zwierzętom jedynie izoflawonów pobudza przerost macicy, co wskazuje na ich działanie estrogenne. Natomiast podawane łącznie z estrogenami działały antyestrogenowo, hamując np. wychwyty estradiolu przez macicę.

Większość przeprowadzonych dotychczas badań skupia się przede wszystkim na korzystnym działaniu izoflawonów w opóźnianiu menopauzy oraz łagodzeniu jej następstw, np. obniżaniu zachorowalności na osteoporozę kobiet w okresie postmenopauzalnym [11].

Flawonoidy w profilaktyce i terapii chorób

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie profilaktyką i leczeniem za pomocą fitozwiązków. Dzięki z szerokiemu zakresowi farmakologicznego działania flawonoidów podejmuje się również próby zastosowania tych związków jako terapii wspomagającej w wielu chorobach.

Flawonoidy a nowotwory

Badania prowadzone w latach 70. i 80. XX wieku dostarczyły wielu dowodów o aktywności przeciwnowotworowej flawonoidów. Wykazano, że niektóre z nich nie tylko obniżały aktywność mutageną wybranych promutagenów/prokancerogenów *in vitro*, ale również zmniejszały częstość występowania nowotworów u zwierząt doświadczalnych [24]. Również obserwacje epidemiologiczne wskazują na odwrotną korelację między spożyciem flawonoidów z dietą a ryzykiem powstawania niektórych typów nowotworów u ludzi. Zaobserwowano, że dieta bogata w izoflawony (produkty sojowe zawierające genisteinę) u kobiet obniża ryzyko wystąpienia raka piersi, a u mężczyzn raka prostaty. Ostatnie badania wskazują także na możliwość prewencyjnego działania izoflawonów w nowotworach tarczycy, głowy i szyi. Picie dużej ilości zielonej herbaty (zawierającej katechiny) zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu płuc [27].

Działanie przeciwnowotworowe flawonoidów jest możliwe nie tylko dzięki ich właściwościom, antyoksydacyjnym, ale również oddziaływaniu na aktywność enzymów I i II fazy biotransformacji

Modyfikacje flawonoidów podczas ich trawienia i wchłaniania mogą zmieniać aktywność tych związków i wpływać na szybkość ich usuwania z krwiobiegu. Na wydajność przyswajania przez organizm poszczególnych flawonoidów wpływa rodzaj spożytych związków, ich właściwości fizyczne i chemiczne, a także obecność i rodzaj grup funkcyjnych.

Oprócz ogólnego działania przeciwzapalnego niektóre flawonoidy wykazują właściwości przeciwalergiczne. Zaobserwowano, że mogą dodatkowo oddziaływać na komórki układu odpornościowego. Ich działanie polega na hamowaniu proliferacji limfocytów, zahamowaniu syntezy Ig klasy E, G, M, A oraz uwalnianiu cytokin. Mogą również hamować aktywność enzymów lizosomalnych biorących udział w procesach zapalnych i alergicznych.

endo- i egzogennych związków czy blokowaniu replikacji DNA przez hamowanie aktywności enzymów biorących udział w tym procesie (np. polimerazy II DNA, topoiizomerazy I i II). Kwercetyna i kempferol są inhibitorami polimerazy II DNA. Luteolina hamuje aktywność topoiizomerazy I, natomiast mirycetyna, kwercetyna czy baikalina topoiizomerazę II [28].

Flawonoidy przez blokowanie cyklu komórkowego (fazy G₁/S lub G₂/M) mogą hamować proliferację oraz indukować apoptozę komórek nowotworowych. Jest to możliwe, ponieważ związki te wykazują wpływ na aktywność białek odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego (np. cykliny), białek pro- i antyapoptotycznych (np. p21, p53, czy Bcl-2) czy enzymów odpowiedzialnych za biotransformację mutagenów i kancerogenów.

Na uwagę zasługuje zdolność flawonoidów do modulowania aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków, których aktywność biologiczna zmienia się pod wpływem ich działania. Jeśli chodzi o enzymy I fazy biotransformacji, flawonoidy mogą zarówno aktywować, jak i hamować aktywność różnych izoform cytochromu P-450. Są one także odpowiedzialne za pobudzenie aktywności enzymów II fazy. Zaobserwowano, że działanie niektórych flawonoidów, np. tangretyny czy chryzyny podwyższa aktywność transferazy glutationowej czy UDP-glukuronowej [29].

Związki flawonoidowe oprócz bezpośredniego wpływu na enzymy biorące udział w procesie nowotworzenia, są zdolne do modyfikowania metabolizmu komórkowego przez:

1. obniżenie aktywności czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF- κ B, pod których kontrolą znajduje się wiele genów regulujących proliferację, apoptozę czy angiogenezę (np. 3-galusan epigalokatechiny). Hamujące działanie flawonoidów na AP-1 i NF- κ B wynika nie tylko z ich właściwości przeciwutleniających, ale również zdolności do:
 - hamowania aktywności kinaz, które odpowiedzialne są za aktywację czynnika NF- κ B poprzez jego fosforylację i odtączenie od inhibitora (I κ B)
 - hamowania aktywności MAP kinaz, które aktywują czynnik AP-1;
2. obniżenie aktywności kinazy C (PKC), katalizującej fosforylację seryny i treoniny czy kinaz tyrozynowych (PTK) uczestniczących w powstawaniu stanów zapalnych i zmian nowotworowych (np. fiisteina, luteolina, kwercetyna, genisteina);

3. hamowanie glikoproteiny P (P-gp), która zamiast usuwać szkodliwe substancje, jak ma to miejsce w zdrowych komórkach, podczas chemioterapii usuwa cytostatyki z komórek nowotworowych (oporność wielolekowa) [24].

Zgromadzone dotychczas dane dotyczące przeciwnowotworowego działania flawonoidów nie są jednoznaczne. Dokładny mechanizm ich przeciwnowotworowego działania poznano przede wszystkim w układach doświadczalnych *in vitro* i tylko dla kilku flawonoidów, np. genisteiny i daidzeiny, w mniejszym stopniu kwercetyny, czy luteoliny. Wykazano między innymi, że genisteina i daidzeina dostarczone w diecie są zdolne do blokowania wzrostu i podziału komórek zależnego od receptorów EGF oraz do hamowania angiogenezy. Zahamowanie aktywności kinaz tyrozynowych przez te związki zaburza przekazywanie sygnału między komórkami i w konsekwencji dochodzi do zaburzenia wzrostu i podziału komórek, co ma istotne znaczenie w ograniczaniu namnażania się komórek nowotworowych. Izoflawony mogą również hamować syntezę aromatazy i jednocześnie pobudzać syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Takie działanie prowadzi do zahamowania wytwarzania endogennych estrogenów i androgenów, a tym samym zahamowania wzrostu nowotworów hormonozależnych [30].

Bardzo ciekawych wyników dostarczyły badania zastosowania flawonoidów w chemioterapii nowotworów. Stwierdzono, że w opornych na działanie chemioterapeutyków liniach komórek nowotworowych flawonoidy mogą powodować wzrost stężenia niektórych z zastosowanych cytostatyków. Kwercetyna zwiększała *in vitro* w komórkach raka piersi stężenie doksorubicyny, a genisteina cisplatyny. Natomiast *in vivo* kwercetyna podwyższała przeciwnowotworowe działanie cisplatyny i busulfanu, ale nie wpływała na aktywność doksorubicyny i etopozydu [31].

W świetle opublikowanych danych dotyczących aktywności biologicznej flawonoidów, zwłaszcza możliwości działania przeciwnowotworowego, obiecujące wydaje się zastosowanie tych związków w terapii nowotworów. Podjęto już próby wprowadzenia niektórych z nich, np. kwercetyny, 3-galusanu katechiny (I faza badań klinicznych) i flawopirydolu (II faza badań klinicznych) do zastosowania klinicznego [32, 33].

Obecnie, ze względu na wzrost spożycia warzyw i owoców flawonoidy mogą stanowić istotny element w profilaktyce nie tylko nowotworów, ale również innych chorób cywilizacyjnych.

Flawonoidy a choroby sercowo-naczyniowe

Istnieje wiele przesłanek wskazujących, że spożycie z dietą flawonoidów przyczynia się do obniżenia ryzyka umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W licznych badaniach epidemiologicznych

potwierdzono odwrotną korelację między spożyciem produktów zawierających duże ilości flawonoidów (picie zielonej herbaty (około 4 filiżanek dziennie) oraz czerwonego wina, spożywanie dużej ilości jabłek, cebuli, brokułów) a występowaniem chorób układu krążenia [34].

Fakt ten potwierdza również zjawisko tzw. francuskiego paradoksu. Osoby mieszkające w rejonie Morza Śródziemnego, mimo dużego spożycia tłuszczów, znacznie rzadziej zapadają na miażdżycę, tylko dlatego, że równocześnie dostarczają z bogatą w warzywa i owoce dietą dużo naturalnych związków polifenolowych (w tym flawonoidów) oraz spożywają czerwone wino (szczególnie bogate w resweratrol i katechiny). Działanie antyoksydacyjne tych związków przyczynia się do zahamowania peroksydacji lipidów błon komórkowych, ochrony lipoprotein o małej gęstości (LDL) przed utlenianiem, a także zwiększenia stężenia korzystnego cholesterolu (HDL) [35].

Flawonoidy (szczególnie rutyna i jej pochodne) wspólnie z witaminą C uelastyczniają i wzmacniają naczynia krwionośne. Jest to możliwe między innymi dzięki ich zdolności do hamowania aktywności hialuronidazy, co zmniejsza przepuszczalność i śliskość naczyń krwionośnych. Właściwość ta pozwala na zastosowanie tych związków w leczeniu chorób naczyń krwionośnych o charakterze zakrzepowo-zatorowym.

Zahamowanie przez flawonoidy aktywności Na⁺/K⁺ ATP-azy i fosfodiesterazy cAMP obniża potencjał błonowy i jednocześnie zwiększa stężenie cAMP, co powoduje wzrost siły skurczu mięśnia sercowego. Z kolei dzięki zahamowaniu przez te związki konwertazy angiotensyny dochodzi do spadku stężenia angiotensyny II, a tym samym do obniżenia ciśnienia tętniczego. Inaktywacja przez flawonoidy enzymów z grupy lipooksygenaz (LOX) i cyklooksygenaz (COX) zaangażowanych w metabolizm kwasu arachidonowego zmniejsza syntezę tromboksanów i leukotrienów, co prowadzi do złagodzenia skurczów naczyń krwionośnych. Ze względu na powyższe właściwości flawonoidy znalazły zastosowanie jako środki nasercowe (na bazie głógu – Cardiobell, Głóg fix; na bazie miłorzębu japońskiego – Ginkgo-bil, Ginkofar) [11].

Działanie przeciwmiażdżycowe

Miażdżycą jest chorobą wieloczynnikową o złożonej patogenezie. Jednym z wielu czynników inicjujących zmiany miażdżycowe jest zaburzenie czynności śródbłonna. Jednym z głównych mediatorów tego procesu jest tlenek azotu (NO), który w warunkach fizjologicznych działa w naczyniach krwionośnych antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie, ponadto przyczynia się do ich rozkurczu. W stanach zapalnych, którym towarzyszy stres oksydacyjny jest prekursorem silnych związków prooksydacyjnych [36].

Flawonoidy mogą zmniejszać odczyn zapalny powstający w procesach miażdżycowych naczyń krwionośnych nie tylko poprzez unieczynnianie/wymiatanie RFT i NO oraz jego pochodnych, ale również przez hamowanie napływu do miejsc zapalenia leukocytów.

Poza stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym oraz zaburzeniami układu krzepnięcia i fibrylizacji, istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy naczyń krwionośnych jest występowanie we krwi dużych ilości utlenianych lipoprotein o niskiej gęstości LDL (oksy-LDL), które odkładają się w ścianach naczyń krwionośnych [37].

Flawonoidy wykazują również ochronne działanie w stosunku do lipoprotein osocza krwi. Dzięki ich właściwościom chelatującym zmniejsza się ilość RFT w osoczu, co zapobiega utlenieniu frakcji LDL, a tym samym chroni komórki śródbłonna przed powstawaniem blaszek miażdżycowych. Mechanizmy przeciwmiażdżycowego działania flawonoidów poza zapobieganiem utlenianiu LDL polegają również na:

- hamowaniu reduktazy HMG-CoA (np. hesperytyna), co prowadzi do obniżenia poziomu cholesterolu we krwi;
- obniżeniu przez np. kwercetynę czy luteolinę zdolności monocytów do adhezji do nabłonka naczyń i przenikania przez ściany naczyń;
- hamowaniu przez np. kwercetynę i baikaleinę proliferacji mięśni gładkich naczyń;
- hamowaniu przez mirycetynę czy kwercetynę agregacji trombocytów [37, 38].

Duże nadzieje na stworzenie leku zapobiegającego rozwojowi miażdżycy wiąże się ze stosowaną od dawna w medycynie tradycyjnej w Chinach i Japonii tarczą bajkalską. Rozdrobniony korzeń 2–3-letniej rośliny zawiera ponad 40 flawonoidów. Wśród nich najważniejsze to bajkalina, bajkaleina (aglikon bajkaliny), wogonozyd i wogonina (aglikon wogonozydu). Związki te poprzez swoją aktywność antyoksydacyjną, przeciwzapalną i przeciwzakrzepową mogą wkrótce zostać zastosowane jako lek w prewencji pierwotnej i wtórnej miażdżycy [39].

Działanie antyagregacyjne

Flawonoidy wykazują również korzystny wpływ na czynność płytek krwi. Oddziałując na integralność płytek utrudniają ich zlepianie. Istnieją dane potwierdzające, że ich aktywność antyagregacyjna jest związana z metabolizmem NO. Flawonoidy stymulują

Badania prowadzone w latach 70. i 80. XX wieku dostarczyły wielu dowodów o aktywności przeciwnowotworowej flawonoidów. Wykazano, że niektóre z nich nie tylko obniżały aktywność mutagenną wybranych promutagenów/prokancerogenów *in vitro*, ale również zmniejszały częstość występowania nowotworów u zwierząt doświadczalnych. Również obserwacje epidemiologiczne wskazują na odwrotną korelację między spożyciem flawonoidów z dietą a ryzykiem powstawania niektórych typów nowotworów u ludzi.

powstawanie NO w śródbłonku naczyniowym i jednocześnie hamują syntezę 12-HETE (związek upośredzający czynność śródbłonka). Przyczyniają się ponadto do zahamowania syntezy tromboksanu A i aktywności fosfolipazy C. Działanie antyagregacyjne tłumaczy się również zdolnością flawonoidów (np. kwercetyny, rutyny, trokserutyny) do hamowania aktywności takich enzymów, jak fosfodiesteraza i cyklooksygenaza [40].

Flawonoidy a cukrzyca

Wiadomo, że powstawanie cukrzycy wiąże się z upośredzeniem produkcji i wydzielania insuliny lub niewrażliwością komórek docelowych na ten hormon, co prowadzi do zaburzenia poziomu glukozy we krwi. W badaniach doświadczalnych wykazano, że niektórym z flawonoidów można przypisać działanie przeciwcukrzycowe.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono, że (-)-epikatechina może stymulować syntezę insuliny i podwyższać poziom cAMP w komórkach β trzustki, co wzmacnia sekrecję tego hormonu. Dodatkowo przekształcenie proinsuliny w insulinę jest intensywniejsze, a tym samym poziom insuliny we krwi jest wyższy. Z kolei 3-galusan epigalokatechiny (EGCG)

hamuje syntezę glukozy w hepatocytach, co wskazuje na jego działanie hipoglikemiczne.

Daidzeina, luteolina i 7-O-glukozyd luteoliny, hamując aktywność enzymów α -amylazy i α -glukozydazy, a glikozydy kwercetyny osłabiają działanie transporterów glukozy np. SGLT-1 w enterocytach, mogą spowolnić wchłanianie glukozy w jelicie. Zapobiega to gwałtownemu zwiększeniu ilości glukozy we krwi po posiłku [41].

Wykazano również, że flawonoidy (głównie kwercetyna) chronią przed pojawieniem się zaćmy u chorych na cukrzycę. Główną przyczyną tego objawu jest odkładanie się w gałce ocznej sorbitolu, którego synteza jest katalizowana przez reduktazę aldolową. Niektóre z flawonoidów (np. kwercetyna) są inhibitorami tego enzymu, co może opóźnić utratę wzroku [42].

Flawonoidy a AIDS

W terapii AIDS najważniejsze jest ograniczenie namnażania się wirusa. Potencjalnym czynnikiem terapeutycznym w leczeniu chorych na AIDS wydają się flawonoidy. Aktualny stan wiedzy o możliwości ich wykorzystania w terapii tej choroby wskazuje, że:

- (-)-epikatechina, baikalina, baikaleina, kwercetyna i mirycetyna mogą działać jak inhibitory odwrotnej

transkryptazy – kluczowego enzymu koniecznego do rozwoju HIV;

- (-)-epikatechina, EGCG i baikalina mogą hamować wnikiwanie cząsteczki wirusa do wnętrza komórki poprzez zaburzenie interakcji białek otoczki wirusa z cząsteczkami powierzchniowymi atakowanych komórek;
- kwercetyna może hamować aktywność wirusowego białka Vpr, odpowiedzialnego za zwiększenie wydajności namnażania wirusa w komórkach gospodarza oraz takich enzymów, jak integrazy oraz proteazy [43].

Podsumowanie

W świetle dotychczas opublikowanych wyników bardzo licznych badań przeprowadzanych w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie ma wątpliwości, że ze względu na powszechność występowania flawonoidów w świecie roślin i obecność w spożywanej diecie warzyw i owoców oraz ich właściwości antyoksydacyjne, związki te mają duże znaczenie w profilaktyce wielu chorób cywilizacyjnych, np. nowotworów, miażdżycy, cukrzycy, chorób neurodegeneracyjnych i innych. Wielokierunkowe działanie flawonoidów wskazuje również na możliwość ich zastosowania nie tylko w prewencji różnych schorzeń, ale również ich leczeniu, o czym świadczą wyniki badań klinicznych. Przed ostateczną decyzją o zastosowaniu flawonoidów jako potencjalnych leków należy jednak pamiętać o dokładnym sprawdzeniu bezpieczeństwa ich stosowania i prawidłowej ocenie skuteczności działania terapeutycznego.

Otrzymano: 2009.02.17 · Zaakceptowano: 2009.03.09

Piśmiennictwo

1. Czczot H.: Biological activities of flavonoids – a review. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2000, 50, 4, 3-13.
2. Martinez-Florez S., Gonzalez-Gallego J., Culebras J.M. i wsp.: Flavonoids: properties and anti-oxidizing action. *Nutr. Hosp.* 2002, 17, 6, 271-278.
3. Bravo L.: Polyphenols: Chemistry, dietary, sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* 1998, 56, 11, 317-333.
4. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J.: Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.* 2002, 13, 10, 572-584.
5. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G.: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* 1996, 20, 7, 933-956.
6. Havsteen B.H.: The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Ther.* 2002, 96, 2-3, 67-202.
7. Wiczowski W., Piskuta M.K.: Food flavonoids. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2004, 13, 54, 101-114.
8. Hollman P.C.H., Katan M.B.: Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food Chem. Toxicol.* 1999, 37, 9-10, 937-942.
9. Manach C., Scalbert A., Morand C. i wsp.: Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 5, 727-747.
10. Aherne S.A., O'Brien N.M.: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition.* 2002, 18, 1, 75-81.
11. Olszewska M.: Flawonoidy i ich zastosowanie w lecznictwie. *Farm. Pol.* 2003, 59, 9, 391-401.
12. Yao L.H., Jiang Y.M., Shi J. i wsp.: Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2004, 59, 3, 113-122.

Istnieje wiele przesłanek wskazujących, że spożycie z dietą flawonoidów przyczynia się do obniżenia ryzyka umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W licznych badaniach epidemiologicznych potwierdzono odwrotną korelację między spożywaniem produktów zawierających duże ilości flawonoidów (picie zielonej herbaty (około 4 filiżanki dziennie) oraz czerwonego wina, spożywanie dużej ilości jabłek, cebuli, brokułów) a występowaniem chorób układu krążenia.

13. Rechner A.R., Smith M.A., Kuhnle G. i wsp.: Colonic metabolism of dietary polyphenols: influence of structure on microbial fermentation products. *Free Radic. Biol. Med.* 2004, 36, 2, 212-225.
14. Hodek P., Pavel Trefil P., Stiborová M.: Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem. Biol. Int.* 2002, 139, 1, 1-21.
15. Manach C., Williamson G., Morand C. i wsp.: Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 1, 230-242.
16. Scalbert A., Williamson G.: Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.* 2000, 130, 2073-2085.
17. Nijveldt R.J., Nood E., Hoorn D.E.C. i wsp.: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 74, 4, 418-425.
18. Hollman P.C., Van Het Hof K.H., Tijburg L.B. i wsp.: Addition of milk does not affect the absorption of flavonols from tea in man. *Free Radic. Res.* 2001, 34, 3, 297-300.
19. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G.: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* 1996, 20, 7, 933-956.
20. Pietta P.G.: Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 1035-1042.
21. Hanasaki Y., Ogawa S., Fukui S.: The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic. Biol. Med.* 1994, 16, 845-850.
22. Van Acker F.A., Schouten O., Haenen G.R. i wsp.: Flavonoids can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. *FEBS Letter.* 2000, 473, 2, 145-148.
23. Cao G., Sofic E., Perior R.L.: Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. *Free Radic. Biol. Med.* 1997, 22, 749-760.
24. Middleton J.E., Kandaswami C., Theoharides T.C.: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000, 52, 4, 673-751.
25. Galati G., O'Brien P.: Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic. Biol. Med.* 2004, 37, 3, 287-303.
26. Nakajima T., Imanishi M., Yamamoto K. i wsp.: Inhibitory effect of baicalin, a flavonoid in *Scutellaria* Root, on eotaxin production by human dermal fibroblasts. *Planta Med.* 2001, 67, 2, s. 132-135.
27. Yang C.S., Landau J.M., Huang M.T. i wsp.: Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann. Rev. Nutr.* 2001, 21, 381-406.
28. Webb M.R., Ebeler S.E.: Comparative analysis of topoisomerase IB inhibition and DNA intercalation by flavonoids and similar compounds: structural determinants of activity. *Biochem. J.* 2004, 384, 527-541.
29. Moon Y.J., Wang X., Morris M.E.: Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol. In Vitro.* 2006, 20, 2, 187-210.
30. Fotsis T., Pepper M., Adlercreutz H. i wsp.: Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993, 90, 7, 2690-2694.
31. Lamson D.W., Brignall M.S.: Antioxidants in Cancer Therapy; Their Actions and Interactions With Oncologic Therapies. *Altern. Med. Rev.* 1999, 4, 5, 304-329.
32. Wang H.K.: The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2000, 9, 9, 2103-2119.
33. Sedlacek H.H.: Mechanisms of action of flavopiridol. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001, 38, 2, 139-170.
34. Woodman O.L., Chan E.Ch.: Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004, 31, 11, 786-90.
35. Rimm E.B., Katan M.B., Ascherio A. i wsp.: Relation between intake of flavonoids and risk of coronary heart disease in male health professionals. *Ann. Intern. Med.* 1996, 125, 5, 384-389.
36. Steffen Y., Schewe T., Sies H.: Epicatechin protects endothelial cells against oxidized LDL and maintains NO synthase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2005, 331, 4, 1277-1283.
37. Fuhrman B., Aviram M.: Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001, 12, 1, 41-48.
38. Valenzuela A., Sanhueza J., Nieto S.: Cholesterol oxidation: health hazard and the role of antioxidants in prevention. *Biol. Res.* 2003, 36, 3-4, 291-302.
39. Broncel M.: Przeciwniażdżycowe działanie flawonoidów izolowanych z korzenia tarczycy bajkalskiej. *Wiad. Lek.* 2007, 60, 5-6, 294-297.
40. Violi F., Pignatelli P., Pulcinelli F.M.: Synergism among flavonoids in inhibiting platelet aggregation and H₂O₂ production. *Circulation.* 2002, 105, 8, 53-54.
41. Jachak S.M.: Herbal drugs as antidiabetic: an overview. *CRIPS.* 2002, 3, 2, 9-13.
42. Sanderson J., McLauchlan R.W., Williamson G.: Quercetin inhibits hydrogen peroxide-induced oxidation of the rat lens. *Free Radic. Biol. Med.* 1999, 26, 5/6, 639-645.
43. Veljkovic V., Mouscadet J.F., Veljkovic N. i wsp.: Simple criterion for selection of flavonoid compounds with anti-HIV activity. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5, 1226-1232.