

Katedra Warzywnictwa i Roślin Leczniczych, Wydział Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. S. Leszczyńskiego 58, 20-068 Lublin
e-mail: renata.nurzynska@up.lublin.pl

RENATA NURZYŃSKA-WIERDAK

Wybrane aspekty aktywności biologicznej flawonoidów

Selected aspects of the biological activity of flavonoids

Streszczenie. Flawonoidy należą do ważnych substancji aktywnych o wielokierunkowej aktywności biologicznej. Występują w licznych surowcach roślinnych, przede wszystkim w częściach nadziemnych roślin. Głównym źródłem flawonoidów w diecie człowieka są produkty roślinne: warzywa, owoce i zioła. Właściwości lecznicze flawonoidów są najczęściej przypisywane ich aktywności antyoksydacyjnej. W pracy przedstawiono wybrane rodzaje aktywności biologicznej flawonoidów, szczególnie ważne w fitoterapii.

Słowa kluczowe: substancje aktywne, medycyna tradycyjna, profilaktyka zdrowia, aktywność antyoksydacyjna

WSTĘP

Fitozwiązki są obecnie przedmiotem licznych badań naukowych z dziedziny biochemii i medycyny. Szczególnym zainteresowaniem naukowców stają się ostatnio związki polifenolowe, a wśród nich flawonoidy. Wielokierunkowa aktywność biologiczna flawonoidów stwarza duże możliwości zastosowania ich we współczesnej medycynie oraz produkcji farmaceutycznej, kosmetycznej i spożywczej. Liczne surowce flawonoidowe pochodzące z rodzimych gatunków roślin stosowane są od wieków w medycynie tradycyjnej na całym świecie, a współczesne badania naukowe w dużej mierze potwierdzają skuteczność ich działania.

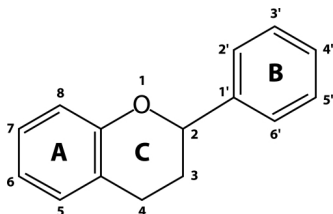
WYSTĘPOWANIE FLAWONOIDÓW

Flawonoidy należą do polifenoli, jednej z najważniejszych grup związków bioaktywnych. Zaliczane do metabolitów wtórnych, są syntetyzowane i gromadzone w różnych organach przez liczne gatunki roślin. Jako rodziny szczególnie bogate we flawonoidy wymieniane są: Apiaceae, Asteraceae, Betulaceae, Brassicaceae, Ericaceae, Fabaceae, Hypericaceae, Lamiaceae, Polygonaceae, Primulaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Rubiaceae, Rutaceae, Scrophulariaceae [Kohlmünzer 2007]. Flawonoidy są barwnikami ro-

ślinnymi, a ich barwa może być mniej lub bardziej intensywna: od jasnożółtej i kremowej do żółtej [Bołonkowska i in. 2011] oraz (w przypadku antocyjanów) od pomarańczowej poprzez różne odcienie czerwieni i fioletu do niebieskiej [Piątkowska i in. 2011]. Flawonoidy gromadzą się w soku komórkowym, przede wszystkim w częściach nadziemnych roślin: najwięcej w liściach i kwiatach, mniej w owocach, nasionach, korze. Jako przykłady krajowych surowców flawonoidowych można wymienić: kwiatostan i owoc głogu (*Crataegi inflorescentia*, *Crataegi fructus*), kwiatostan lipy (*Tiliae inflorescentia*), kwiat bzu czarnego (*Sambuci flos*), liść brzozy (*Betulae folium*), ziele fiołka trójbarwnego (*Violae tricoloris herba*), ziele nawłoci (*Solidaginis herba*), owoc ostropestu (*Sylibi mariani fructus*), owoc maliny (*Rubi idaei fructus*) [Kohlmünzer 2007, Lamer-Zarawska i in. 2007], a spośród surowców egzotycznych m.in. korzeń *Arisaema jacquemontii* Blume [Baba i Malik 2015], owoc *Clusia fluminensis* Planch. & Triana [Silva i Paiva 2012], kwiat *Bougainvillea × buttiana* [Figueroa i in. 2014], liście i łodygi *Merremia borneensis* Merr. [Hossain i Shah 2015], liście, łodygi, kwiaty i nasiona *Launaea procumbens* (Roxb.) Ramayya & Rajagopa [Khan i in. 2012], liście *Anacardium occidentale* L. [Nugroho i in. 2013], bulwy *Dioscorea alata* L. [Sakthidevi i Mohan 2013].

BUDOWA FLAWONOIDÓW

Podstawowy szkielet flawonoidów opiera się na strukturze 2- lub 3-fenylochromen-4-onu albo 2-fenylochromanu (rys. 1) [Stolarzewicz i in. 2013]. Jako główne grupy flawonoidów wymienia się: flawony i flawonole (apigenina, izoramnetyna, kwercetyna, kemferol, luteolina, ramnetyna, rutyna), flawanony (hespertyna, naringina, naringenina, taksifolina), flawanole (katechina, epikatechina, gallokatechina), antocyjanidyny (cyjanidyna, delfinidyna, malwidyna, pelargonidyna), izoflawony (formononetyna, daidzeina, genisteina) [Agrawal 2011, Kobylińska i Janas 2015]. Barwa i właściwości związków flawonoidowych są ściśle związane z ich strukturą chemiczną, w konsekwencji czego flawonoidy różnych grup wykazują swoistą aktywność biologiczną [Bołonkowska i in. 2011, Piątkowska i in. 2011]. Istnieją na przykład dane wskazujące, że obecność i liczba wolnych grup hydroksylowych są czynnikami determinującymi aktywność antyoksydacyjną związków flawonoidowych [Sharififar i in. 2009, Majewska i in. 2011, Afshar i in. 2012].



Rys. 1. Struktura 2-fenylochromanu z zaznaczonymi pierścieniami benzenu (A, C) i piranu (B) oraz odpowiednimi pozycjami grup funkcyjnych (1, 2, ...)

Fig. 1. The structure of 2-phenylchroman with marked benzene (A, C) and pyrone (B) rings and the respective positions of functional groups (1, 2, ...)

FLAWONOIDY W DIECIE CZŁOWIEKA

Głównym źródłem flawonoidów w diecie człowieka są produkty roślinne. Największą zawartość flawonoli wykazują zielone warzywa liściowe, owoce miękkie i liście

roślin leczniczych [Sultana i Anwar 2008]. Dzielne spożycie flawonoidów zależy od nawyków żywieniowych i wynosi ok. 1 g [Majewska i Czczot 2009]. Znaczne różnicowanie spożycia flawonoidów wśród populacji zamieszkujących Stany Zjednoczone, Europę i Azję wynika prawdopodobnie z czynników agronomicznych, socjodemograficznych i dotyczących stylu życia. Dla przykładu, w Europie flawanony i flawonole stanowią odpowiednio ok. 50 i 40% całkowitego spożycia flawonoli, flawanonów i flawonów, które jest większe u kobiet niepalących i zwiększa się wraz ze wzrostem poziomu wykształcenia i aktywności fizycznej [Romagnolo i Selmin 2012]. Jako główne źródła flawonoidów w diecie podawane są różne produkty roślinne, a ich spożycie wskazywane jako niezbędne dla utrzymania prawidłowego stanu zdrowia (tab. 1).

Tabela 1. Źródła flawonoidów w diecie człowieka [Romagnolo i Selmin 2012]
Table 1. Flavonoids sources in human diet [Romagnolo i Selmin 2012]

Flawonoidy Flavonoids	Związek Compound	Główne źródła w żywności Major food sources
Flawonole Flavonols	kemferol, mirycetyna, kwercetyna kaempferol, myricetin, quercetin	cebula, jarmuż, brokuły, jabłka, wiśnie, fenkuł, szczaw, owoce jagodowe, herbata onions, kale, broccoli, apples, cherries, fennel, sorrel, berries, tea
Flawony Flavones	apigenina, luteolina apigenin, luteolin	seler, pietruszka, tymianek, papryka czerwona celery, parsley, thyme, red pepper
Flawanony Flavanones	hesperydyna, naringenina hesperedin, naringenin	owoce cytrusowe, śliwki citrus, prunes
Flawan-3-ole Flavan-3-ols	katechiny, epikatechiny, epigallokatechiny, teaflawiny catechins, epicatechins, epigallocatechins, teaflavins	herbata, jabłka, kakao tea, apples, cocoa
Antocyjanidyny Anthocyanidins	cyjanindyna, delfinidyna, malwidyna, pelargonidyna, peonidyna, petunidyna cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, peonidin, petunidin	wiśnie, winogrona cherries, grapes
Izoflawony Isoflavones	genisteina, daidzeina, glycyteina, formononetyna, biochanina A genistein, daidzein, glycitein, formononetin, biochanin A	soja i inne warzywa strączkowe soya beans, other legumes

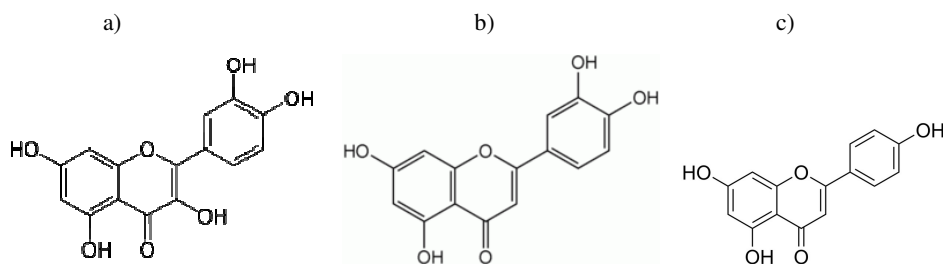
Badania epidemiologiczne sugerują, że spożycie flawonoidów może zmniejszyć ryzyko powstawania nowotworów. Flawonoidy wywierają działanie ochronne wobec różnych typów nowotworów, w tym raka jamy ustnej i gardła, żołądka, trzustki, jelita, wątroby, prostaty, jajników, śluzówki macicy, sutka i płuc [Neuhouser 2004, Gonzalez-Paramas i in., 2011, Galleano i in. 2012, Romagnolo i Selmin 2012]. Naringina, naringenina, nobelityna, narirutyna i hesperydyna, najważniejsze flawonoidy dotychczas izolowane z owoców cytrusowych, mają silne działanie przeciwutleniające *in vitro* oraz *in vivo* [Alam i in. 2014]. Większość obserwowanych działań biologicznych naringiny związana jest z jej silnym działaniem przeciwutleniającym. Suplementacja naringiny

i naringeniny okazała się skuteczna w leczeniu zespołu metabolicznego i otyłości w modelach zwierzęcych [Alam i in. 2014]. Flawonoidy oraz chalkony, będące ich prekursorami, mają również działanie kardioprotekcyjne. Własności te wykorzystywane są m.in. w ochronie mięśnia sercowego podczas chemioterapii przeciwnowotworowej [Piasek i in. 2009].

Różnorodna aktywność biologiczna flawonoidów [Amić i in. 2007, Agrawal 2011] sprawia, że związki te wykorzystywane są w fitoterapii, produkcji farmaceutycznej, kosmetycznej i spożywczej. Ze względu na duże znaczenie niektórych związków flawonoidowych, jak: apigenina, luteolina, rutyna, wogonina i bajkaleina, związki peonidyny, cyjanidyny i malwinidyny, prowadzone są badania dotyczące ich wytwarzania w kulturach *in vitro* [Bołonkowska i in. 2011]. Poniżej przedstawiono wybrane przykłady aktywności biologicznej flawonoidów, szczególnie ważne w fitoterapii.

AKTYWNOŚĆ ANTYOKSYDACYJNA

Istnieją dowody potwierdzające hipotezę, że flawonoidy pełnią ważne funkcje przeciwutleniające u roślin wyższych będących pod wpływem stresu środowiskowego. Silne warunki stresowe mogą być powodem inaktywacji enzymów antyoksydacyjnych, a nawet regulować biosyntezę flawonoli. Przeciwutleniające flawonoidy mogą skutecznie kontrolować kluczowe etapy wzrostu i różnicowania komórek roślinnych, działając w ten sposób regulująco na rozwój całej rośliny i poszczególnych organów [Agati i in. 2012]. Zdolności antyoksydacyjne flawonoidów stwarzają duże możliwości zastosowań terapeutycznych. Wiele badań prowadzonych w ostatnim czasie skupia się na działaniach przeciwutleniających flawonoidów, a zwłaszcza ich roli w chemoprewencji raka [Neuhouser 2004, Gonzalez-Paramas i in. 2011, Galleano i in. 2012, Chae i in. 2013].



Rys. 2. Wzór chemiczny: a) kwercetyny, b) luteoliny, c) apigeniny

Fig. 2 Chemical formula of: a) quercetin, b) luteolin, c) apigenin

Właściwości lecznicze flawonoidów są najczęściej przypisywane ich aktywności antyoksydacyjnej [Amić i in. 2007]. Przeciwutleniacze definiowane są jako substancje, które nawet w małych ilościach są zdolne do zapobiegania (lub opóźniania) utlenianiu związków łatwo utleniających się [Bhatt i in. 2013]. Reaktywne formy tlenu (RFT): wolne rodniki tlenowe oraz związki zdolne do ich generowania, biorą udział w wielu procesach fizjologicznych, ale powodują także różne uszkodzenia wewnątrzkomórkowe. Powstające RFT mogą być przyczyną uszkodzenia składników komórek, w wyniku czego

powstają stany zapalne i uszkodzenia tkankowe. Zarówno nadmierne wytwarzanie wolnych rodników, jak i ich niedobór mogą być dla organizmu szkodliwe, dlatego tak ważna jest równowaga między mechanizmami pro- i przeciwutleniającymi [Gutowicz 2011, Bhatt i in. 2013]. W naturze występuje wiele substancji o charakterze antyoksydacyjnym, wśród nich związki flawonoidowe: flawony, izoflawony, flawonony, antocyjany i katechiny [Gupta i Sharma 2006, Sulaiman i in. 2013]. Flawonoidy (głównie kwercetyna i rutyna) działają ochronnie i stabilizująco na witaminy C i E oraz zwiększają wchłanianie tych związków z przewodu pokarmowego [Majewska i Czczot 2009]. Majewska i in. [2011] wykazali właściwości przeciwutleniające wybranych flawonów wobec anionorodnika ponadtlenkowego, przy czym największą aktywność antyoksydacyjną miały kolejno: kwercetyna, luteolina, izoramnetyna, ramnetyna, apigenina (rys. 2). Różna aktywność poszczególnych związków flawonoidowych w powiązaniu z ich strukturą może wskazywać na strukturalnie istotną rolę grupy 3-OH pierścienia chromanu we wzmacnianiu aktywności antyoksydacyjnej [Majewska i in. 2011, Afshar i in. 2012].

Surowce flawonoidowe znane są jako tradycyjne środki lecznicze stosowane w różnych schorzeniach. Współczesne badania biochemiczne i farmakologiczne surowców oraz wyciągów roślinnych stosowanych w medycynie ludowej często potwierdzają skuteczność ich działania. Spośród przebadanych kilku gatunków roślin stosowanych w tradycyjnej medycynie algierskiej najbardziej obiecujące okazały się *Artemisia campestris* L. i *Pallenis spinosa* L. (Asteraceae). Części nadziemne tych roślin zawierają najwięcej związków fenolowych, flawonoidów i odznaczają się najsilniejszą aktywnością antyoksydacyjną [Khettaf i in. 2016]. Ponadto wodny ekstrakt wykazywał znaczną aktywność antyoksydacyjną pomimo niskiej zawartości w nim związków fenolowych, co może uzasadniać stosowanie tej formy leku w medycynie tradycyjnej. Sakthidevi i Mohan [2013] wykazali, że ekstrakt z bulw *Dioscorea alata* L. (Dioscoraceae) zawiera związki fenolowe i flawonoidy oraz wykazuje aktywność antyoksydacyjną *in vitro*. Autorzy ci podają, że *D. alata* jest powszechnie uprawiana w wielu krajach Afryki Zachodniej, a także stosowana jako lek przeciwbiegunkowy i przeciwcukrzycowy.

Formagio i in. [2014] dowiedli znacznej zawartości związków fenolowych, flawonoidów i garbników oraz aktywności antyoksydacyjnej ekstraktów z liści roślin z rodzaju *Psychotria* (Rubiaceae), stosowanych tradycyjnie w Ameryce Południowej w chorobach żołądka i jelit, oskrzeli, w leczeniu nowotworów skóry, owrzodzeń, chorób oczu, gorączki, bólu głowy i uszu. Z kolei metanolowy ekstrakt z korzeni *Arisaema jacquemontii* Blume (Araceae) – ważnej rośliny leczniczej Kaszmiru, stosowanej w tradycyjnej medycynie na różne dolegliwości – wykazuje silne działanie antyoksydacyjne, dodatkowo związane z całkowitą zawartością związków fenolowych i flawonoidów [Baba i Malik 2015]. Aktywnością antyoksydacyjną cechuje się także *Clusia fluminensis* Planch. & Triana (Clusiaceae), gatunek endemiczny w Brazylii, stosowany w lecznictwie tradycyjnym. Silva i Paiva [2012] dowodzą, że istnieje dodatnia korelacja między obecnością flawonoidów i aktywnością przeciwutleniającą wyciągów z liści, owoców i łodyg *C. fluminensis*. Na podstawie uzyskanych przez tych badaczy wyników można wnioskować, że substancją o najsilniejszym działaniu antyoksydacyjnym, spowodowanym zwłaszcza zawartością flawonoidów, jest ekstrakt acetonowy z owoców *C. fluminensis* [Silva i Paiva 2012].

Spośród roślin o właściwościach przeciwutleniających na uwagę zasługuje również bugenwilla, rodzaj krzewu należącego do rodziny dziwaczkowatych (Nyctaginaceae), pochodzącego z Ameryki Południowej. Części nadziemne *Bougainvillea xbutiana* Holt-

tum & Standl stosowane są w południowoamerykańskiej medycynie ludowej w postaci naparów, odwarów i proszku [Alvarez Perez Gil i in. 2012]. Współczesne badania wskazują na silne zdolności antyoksydacyjne tej rośliny, chociaż ustalenie związku odpowiedzialnego za tę aktywność pozostaje wciąż sprawą otwartą [Abarca-Vargas i in. 2016]. Figueroa i in. [2014] wykazali, że części nadziemne (kwiaty) *B. xbutiana* wykazują istotne właściwości antyoksydacyjne oraz że istnieje wyraźna korelacja pomiędzy silną aktywnością antyoksydacyjną a zawartością związków fenolowych i flawonoidów. Autorzy oznaczyli w badanych ekstraktach od 59,13 do 129,38 mg flawonoidów \cdot g⁻¹ s.m. w przeliczeniu na kwercetynę. Podobnie Hossain i Shah [2015] wykazali pozytywną korelację pomiędzy potencjalną aktywnością antyoksydacyjną ekstraktu z zieleń *Merremia borneensis* Merr. (Convolvulaceae), gatunku o zróżnicowanej aktywności biologicznej, a zawartością flawonoidów.

Aktywnością antyoksydacyjną charakteryzują się także liście *Polygonum microcephalum*, *Moringa oleifera*, *Croton tiglium* i *Gomphrena globosa*, powszechnie stosowane w różnych dolegliwościach przez wiele grup etnicznych prowincji Assam w Indiach [Saikia i Upadhyaha 2011]. Obecnie prowadzone badania dostarczają podstaw naukowych wykorzystywania ekstraktów z wymienionych roślin w tradycyjnym leczeniu. Saikia i Upadhyaha [2011] dowiedli aktywności antyoksydacyjnej tych surowców stosowanych w tradycyjnej medycynie indyjskiej, nie wykazując jednak zależności pomiędzy zawartością związków fenolowych a aktywnością antyoksydacyjną. Według nich największa całkowita zawartość fenoli i flawonoidów była charakterystyczna dla *P. microcephalum*, podczas gdy najsilniejszą aktywnością antyoksydacyjną odznaczała się *M. oleifera* [Saikia i Upadhyaha 2011].

Bardzo wartościową rośliną ze względu na zawartość flawonoidów jest też *Aegle marmelos* L. (Rutaceae), gatunek dziko rosnący w Indiach, znany ze swoich różnorodnych właściwości leczniczych. Badania Siddique i in. [2010] dowodzą, że ekstrakty z liści, pędów i korzeni *A. marmelos* zawierają flawonoidy i związki fenolowe oraz wykazują aktywność antyoksydacyjną. Autorzy ci udowodnili ponadto, że ekstrakt z liści *A. marmelos* zawiera najwięcej flawonoidów i związków fenolowych i wykazuje największą aktywność antyoksydacyjną spośród badanych surowców, istotnie większą niż aktywność syntetycznego antyoksydantu BHT, rutyny i kwasu askorbinowego w redukcji DPPH.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWDROBNOUSTROJOWA

Oporność bakterii na antybiotyki staje się coraz ważniejszym i pilniejszym problemem medycznym. Z 2 milionów ludzi, którzy rocznie ulegają infekcjom bakteryjnym w szpitalach amerykańskich, aż 70% przypadków wiąże się ze szczepami opornymi na co najmniej jeden lek [Cushnie i Lamb 2005]. Tym bardziej godne uwagi są wyniki badań naukowych prowadzonych w ostatnich latach, wskazujące na cenne właściwości przeciwdrobnoustrojowe flawonoidów i surowców flawonoidowych. Baba i Malik [2015] dowiedli, że aktywność przeciwdrobnoustrojowa ekstraktu z korzeni *Arisaema jacquemontii* (Araceae) jest pozytywnie skorelowana z zawartością związków fenolowych oraz flawonoidów. Ekstrakt z korzeni *A. jacquemontii* wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe w warunkach *in vitro* w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (najsilniejsze w odniesieniu do *Salmonella enteritidis* i *Micrococcus luteus*, a najsłabsze wobec *Streptococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*) oraz grzybów (naj-

silniejsze wobec *Fusarium oxysporum*, a najsłabsze wobec *Aspergillus flavus*) [Baba i Malik 2015].

Taleb-Contini i in. [2003], badając ekstrakty z części nadziemnych dwóch gatunków z rodziny Asteraceae: *Chromolaena squalida* (DC.) R.M. King & H. Rob (liście i łodygi) oraz *Chromolaena hirsuta* (Hook. & Arn.) R.M. King & H. Rob (liście i kwiaty), stwierdzili, że wszystkie ekstrakty oraz wyizolowane z nich flawonoidy i steroidy wykazują aktywność przeciwbakteryjną, zwłaszcza wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus* i *Streptococcus*).

Bakterie z rodziny Enterobacteriaceae, w tym głównie *Klebsiella pneumoniae*, powodują zapalenie płuc i infekcje szpitalne. Jak wykazały badania kliniczne Milner i in. [2015], przeprowadzone na oddziale chirurgii CSK WUM, najczęściej izolowanym gatunkiem Enterobacteriaceae w badanych materiałach klinicznych była pałeczka *Escherichia coli* (45,6%), następnie *Klebsiella pneumoniae* (25,3%). Jednocześnie wszystkie 236 szczepów *K. pneumoniae* wykazywało oporność na większość dostępnych antybiotyków. Özçelik i in. [2008] wykazali aktywność 6 flawonoidów, w tym rutyny i nikotifloriny (glikozyd kemferolu), przeciwko *Klebsiella pneumoniae*, co może być pomocne w rozwiązaniu problemu infekcji szpitalnych.

Proponowane przez Xie i in. [2015] mechanizmy przeciwbakteryjnego działania flawonoidów prowadzono *in vitro*, a jedynie nieliczne – *in vivo*. Niemniej jednak flawonoidy mają duże szanse, aby stać się rozwiązaniem problemu tzw. kryzysu oporności na antybiotyki [Cushnie i Lamb 2005, Xie i in. 2015].

Działanie związków flawonoidowych na organizm jest w dużym stopniu związane z ich właściwościami fizycznymi, a szczególnie rozpuszczalnością. Wyciągi roślinne zawierające flawonoidy i inne związki biologicznie aktywne mają często silniejsze działanie niż czyste, wyizolowane składniki [Lamer-Zarawska i in. 2007]. Ponadto wyniki niektórych badań wskazują na inne ważne właściwości lecznicze związków flawonoidowych, jak aktywność hipotensyjna, hipoglikemiczna czy przeciwhiperlipidemiczna.

WŁAŚCIWOŚCI HIPOTENSYJNE

Nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zaburzeń układu krążenia i niewydolności nerek [August 2004]. W leczeniu nadciśnienia stosowane są, oprócz leków syntetycznych, także leki naturalne. Przykładem mogą być liście nerkowca, stosowane jako lek przeciwko nadciśnieniu w tradycyjnej medycynie Indonezji [Nugroho i in. 2013]. Jak wykazują badania, oczyszczony ekstrakt z liści nerkowca (*Anacardium occidentale* L.), zawierający znaczne ilości flawonoidów i związków fenolowych, wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe i jest wskazywany jako potencjalny środek hipotensyjny [Nugroho i in. 2013]. Dane przedstawione w pracy Martins i in. [2013] wskazują, że niektóre gatunki z rodzaju *Cypraceae* odznaczają się w warunkach *in vitro* aktywnością hipotensyjną, co autorzy wiążą ze znaczną całkowitą zawartością flawonoidów i związków fenolowych.

Wąkrota azjatycka (*Centella asiatica* L., Asteraceae) jest jedną z ważniejszych roślin stosowanych w tradycyjnej medycynie Azji. Głównymi składnikami aktywnymi wąkroty są saponiny triterpenowe, a wśród nich centellozyd. Gatunek ten ma różne właściwości farmakologiczne, w tym zdolność do obniżania ciśnienia krwi [Gohil i in. 2010]. Ministerstwo Zdrowia Indonezji opracowało program leczenia nadciśnienia, uwzględniający

stosowanie preparatów z liści *C. asiatica* [Gohil i in. 2010, Nansy i in. 2015]. Wyniki badań Nansy i in. [2015] wykazały, że ekstrakt z liści *C. asiatica* zawiera znaczną ilość flawonoidów ($1,19 \pm 0,01\%$, jako ekwiwalent kwercetyny) oraz że ta frakcja flawonoidów w dawce $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ *in vivo* znacznie obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wyniki badań Branković i in. [2010] dowodzą, że zarówno wodny, jak i etanolowy ekstrakt z części nadziemnych selera (*Apium graveolens* L., Apiaceae) wykazuje działanie hipotensyjne, przy czym działanie ekstraktu etanolowego było silniejsze w porównaniu z ekstraktem wodnym. Autorzy wyjaśniają te własności obecnością flawonoidów: apigeniny, luteoliny i kwercetyny.

WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWCUKRZYCOWE

Flawonoidy określane są jako potencjalne leki przeciwcukrzycowe, ponieważ oddziałują zarówno hipoglikemicznie, jak i przeciwhiperlikemicznie [Cazaroli i in. 2008]. Aktywność taką stwierdzono dla kwercetyny, kemferolu i rutyny, wskazując, że flawonoidy mogą utrzymywać homeostazę glukozy w surowicy krwi [Fontana Pereira i in. 2011]. Jadhav i Puchchakayala [2012] dowodzą, że niektóre flawonoidy zwiększają wchłanianie glukozy. Spośród badanych związków największą aktywnością przeciwcukrzycową i przeciwhiperlipidemiczną odznaczały się rutyna i kwercetyna.

Naturalnym środkiem przeciwcukrzycowym stosowanym w orientalnej medycynie tradycyjnej są bulwy *Dioscorea alata* L. [Olubobokun i in. 2013, Sakthidevi i Mohan 2013, Rosida i in. 2016]. Dieta uwzględniająca bulwy *D. alata* L. przyczynia się do zmniejszenia zawartości glukozy we krwi szczurów chorych na cukrzycę, a także hamuje wchłanianie glukozy i zwiększa tworzenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [Rosida i in. 2016]. Wyniki badań Olubobokun i in. [2013] pokazują, że spożycie pokarmu, zawartość glukozy we krwi na czczo i masa ciała były znacząco mniejsze u osób przyjmujących z dietą bulwy *D. alata*, w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się, że flawonoidy mogą uczestniczyć w tym działaniu, chociaż głównymi składnikami czynnymi *D. alata* pozostają saponiny steroidowe oraz związki aromatyczne. Olubobokun i in. [2013] zalecają dalsze badania nad wyizolowaniem aktywnego składnika *D. alata* L., który powoduje zmniejszenie spożycia pokarmu, oraz wskazują, że roślina ta może służyć jako ważny składnik diety terapeutycznej w leczeniu cukrzycy.

Również *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae) jest rośliną szeroko stosowaną w leczeniu cukrzycy. Badania Granados i in. [2015] prowadzone na modelu *in vivo* wskazują, że ekstrakt z liści *J. gossypifolia* zwiększa przyswajanie, a także poprawia tolerancję glukozy oraz że jedną z substancji odpowiedzialnych za te własności jest związek o strukturze flawanonu. Autorzy wskazują, że ten nowy rodzaj związku może służyć do produkcji bardziej skutecznych leków przeznaczonych do leczenia najczęściej występującej na świecie cukrzycy – typu 2.

W ostatnim czasie wskazuje się potrzebę prowadzenia terapii wspomagającej w leczeniu cukrzycy, mającej na celu ochronę wzroku poprzez korygowanie zaburzeń biochemicznych i metabolicznych. U pacjentów z cukrzycą ścisła kontrola hiperglikemii jest pierwszym warunkiem zmniejszenia ryzyka zaćmy. Niektóre z działań farmakologicznych naturalnych flawonoidów mogą mieć znaczenie w profilaktyce zaćmy, gdyż flawonoidy są w stanie wpłynąć na wiele czynników etiologicznych zaćmy cukrzycowej [Ste-

fek 2011]. Mohan i Nandhakumar [2014] proponują nowe podejście do leczenia cukrzycy, z wykorzystaniem nanocząstek flawonoidów o zwiększonej aktywności przeciw cukrzycowej. Proponowane układy nanocząstek wyróżniają się zwiększoną rozpuszczalnością flawonoidów, co z kolei zwiększa ich biodostępność. Autorzy podkreślają konieczność wykorzystania różnych grup modeli zwierzęcych w celu oceny właściwości przeciw cukrzycowych nanopreparatów.

PODSUMOWANIE

Flawonoidy są niezwykle cennymi substancjami aktywnymi o różnorodnej aktywności biologicznej. Wiele właściwości leczniczych tych związków związanych jest z ich silną aktywnością antyoksydacyjną. Można wymienić dla przykładu działania przeciwnowotworowe, przeciwdrobnoustrojowe, kardioprotekcyjne, czy oddziaływanie lecznicze w schorzeniach metabolicznych. Należy zauważyć, że rezerwuar tych cennych fitozwiązków jest ogromny, gdyż flawonoidy są bardzo rozpowszechnione w świecie roślin, ponieważ stanowią główne składniki aktywne licznych produktów i surowców roślinnych. Dobrym kierunkiem przyszłych badań nad aktywnością poszczególnych flawonoidów i fitoekstraktów wydają się analizy biochemiczne rodzimych gatunków roślin, stosowanych w medycynie tradycyjnej. Badania te, rozszerzone o próby *in vivo*, pozwolą ocenić skuteczność działania kompleksów flawonoidowych i poszczególnych związków, a także bezpieczeństwo ich stosowania. Na szczególne podkreślenie zasługuje także konieczność zwiększenia udziału flawonoidów i produktów roślinnych w diecie, ze względu na ich działania profilaktyczne i terapeutyczne.

PIŚMIENNICTWO

- Abarca-Vargas R., Malacara C.F.P., Petricevich V.L., 2016. Characterization of chemical compounds with antioxidant and cytotoxic activities in *Bougainvillea × buttiana* Holttum and Standl. (var. Rose) extracts. *Antioxidants* 5 (45), DOI 10.3390/antiox5040045.
- Afshar F.H., Delazar A., Nazemiyeh H., Esnaashari S., Moghadam S.B., 2012. Comparison of the total phenol, flavonoid contents and antioxidant activity of methanolic extracts of *Artemisia spicigera* and *A. splendens* growing in Iran. *Pharm. Sci.* 18 (3), 165–170.
- Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M., 2012. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Sci.* 196, 67–76.
- Agrawal A.D., 2011. Pharmacological activities of flavonoids: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 4 (2), 1394–1398.
- Alam M.A., Subhan N., Rahman M.M., Uddin S.J., Reza H.M., Sarker S.D., 2014. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv. Nutr.* 5, 404–417.
- Alvarez Perez Gil A.L., Barbosa Navarro L., Patipo Vera M., Petricevich V.L., 2012. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanolic extract of *Bougainvillea xbuttiana*. *J. Ethnopharmacol.* 144, 712–719.
- Amić D., Davidović-Amić D., Bešlo D., Rastija V., Lučić B., Trinajstić N., 2007. SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Curr. Med. Chem.* 14, 827–845.
- August P., 2004. Overview: mechanisms of hypertension: cells, hormones, and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 1971–1973.

- Baba S.A., Malik S.A., 2015. Determination of total phenolic and flavonoid content, antimicrobial and antioxidant activity of a root extract of *Arisaema jacquemontii* Blume. *J. Taibah Univ. Sci.* 9, 449–454.
- Bhatt I.D., Rawat S., Rawal R.S., 2013. Antioxidants in medicinal plants. W: S. Chandra, H. Lata, A. Varma (red.), *Biotechnology for Medicinal Plants. Micropropagation and Improvement*, Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, DOI 10.1007/978-3-642-29974-2_13.
- Bołonkowska O., Pietrosiuk A., Sykłowska-Baranek K., 2011. Roślinne związki barwne ich właściwości biologiczne oraz możliwości wytwarzania w kulturach *in vitro*. *Biul. Wydz. Farm. WUM* 1, 1–27.
- Branković S., Kitić D., Radenković M., Veljković S., Kosić M., Miladinović B., Pavlović D., 2010. Hypotensive and cardioinhibitory effects of the aqueous and ethanol extracts of celery (*Apium graveolens*, Apiaceae). *Acta Med. Median.* 49 (1), 13–16.
- Cazarolli L.H., Zanatta L., Alberton E.H., Figueiredo M.S., Folador P., Damazio R.G., Pizzolatti M.G., Silva F.R., 2008. Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis. *Mini Rev. Med. Chem.* 8 (10), 1032–1038.
- Chae S.-C., Lee J.-H., Park S.U., 2013. Recent studies on flavonoids and their antioxidant activities. *EXCLI J.* 12, 226–230.
- Cushnie T.P.T., Lamb A.J., 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 26, 343–356.
- Figueroa L.A., Navarro L.B., Vera M.P., Petricevich V.L., 2014. Antioxidant activity, total phenolic and flavonoid contents, and cytotoxicity evaluation of *Bougainvillea xbuttiana*. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 6 (5), 497–502
- Fontana Pereira D., Cazarolli L.H., Lavado C., Mengatto V., Figueiredo M.S.R.B., Guedes A., Pizzolatti M.G., Barreto Silva F.R.B., 2011. Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: Potential targets for glucose homeostasis. *Nutrition* 27, 1161–1167.
- Formagio A.S.N., Volobuff C.R.F., Santiago M., Cardoso C.A.L., Vieira M.C., Pereira Z.V., 2014. Evaluation of antioxidant activity, total flavonoids, tannins and phenolic compounds in *Psychotria* leaf extracts. *Antioxidants* 3, 745–757.
- Galleano M., Calabro V., Prince P.D., Litterio M.C., Piotrkowski B., Vazquez-Prieto M.A., 2012. Flavonoids and metabolic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1259, 87–94.
- Gohil K.J., Patel J.A., Gajjar A.K., 2010. Pharmacological review on *Centella asiatica*: A potential herbal cure-all. *Indian J. Pharm. Sci.* 72 (5), 546–556.
- Gonzalez-Paramas A.M., Santos-Buelga C., Duenas M., Gonzalez-Manzano S., 2011. Analysis of flavonoids in foods and biological samples. *Mini Rev. Med. Chem.* 11, 1239–1255.
- Granados S., Balcázar N., Guillén A., Echeverri F., 2015. Evaluation of the hypoglycemic effects of flavonoids and extracts from *Jatropha gossypifolia* L. *Molecules* 20, 6181–6193.
- Gupta V.K., Sharma S.K., 2006. Plants as natural antioxidants. *Nat. Prod. Rad.* 5 (94), 326–334.
- Gutowicz M., 2011. Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Post. Hig. Med. Dośw.* 65, 104–113.
- Hossain M.A., Shah M.D., 2015. A study on the total phenols content and antioxidant activity of essential oil and different solvent extracts of endemic plant *Merremia borneensis*. *Arab. J. Chem.* 8, 66–71.
- Jadhav R., Puchchakayala G., 2012. Hypoglycemic and antidiabetic activity of flavonoids: boswellic acid, ellagic acid, quercetin, rutin on streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4 (2), 251–256.
- Khan R.A., Khan M.R., Sahreen S., Ahmed M., 2012. Assessment of flavonoids contents and *in vitro* antioxidant activity of *Launaea procumbens*. *Chem. Cent. J.* 6, article ID 43, <http://journal.chemistrycentral.com/content/6/1/43>.
- Khettaf A., Belloula N., Dridi S., 2016. Antioxidant activity, phenolic and flavonoid contents of some wild medicinal plants in southeastern Algeria. *Afr. J. Biotechnol.* 15 (13), 524–530.

- Kobylińska A., Janas K.M., 2015. Prozdrowotna rola kwercetyny obecnej w diecie człowieka. *Post. Hig. Med. Dośw.* 69, 51–62.
- Kohlmünzer S., 2007. *Farmakognozja*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa.
- Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J., 2007. *Fitoterapia i leki roślinne*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa.
- Majewska M., Czczot H., 2009. Flawonoidy w profilaktyce i terapii. *Farm. Pol.* 65 (5), 369–377.
- Majewska M., Skrzycki M., Podsiad M., Czczot H., 2011. Evaluation of antioxidant potential of flavonoids an *in vitro* study. *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* 68 (4) 611–615.
- Martins M.L.L., Pacheco H.P., Perini I.G., Lenz D., Andrade T.U. de, Endringer D.C., 2013. *In vivo* hypotensive effect and *in vitro* inhibitory activity of some *Cyperaceae* species. *Braz. J. Pharm. Sci.* 49 (4), 803–809.
- Milner A., Bieńko D., Kamola R., Kraśnicka A., Marchel H., Saran O., Dulny G., Swoboda-Kopeć E., 2015. Analiza częstości występowania i ocena lekowrażliwości szczepów *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 na oddziale chirurgii CSK WUM w okresie 1.01.2012–30.09.2014 roku. *Post. Nauk Med.* 28, 261–268.
- Mohan S., Nandhakumar L., 2014. Role of various flavonoids: Hypotheses on novel approach to treat diabetes. *J. Med. Hypotheses Ideas* 8, 1–6.
- Nansy E., Harwoko Pramono S., Nugroho A.E., 2015. Total flavonoid content and *in vivo* hypotensive effect of chloroform insoluble fraction of *Centella asiatica* leaf extract. *IFRJ* 22 (5), 2119–2125.
- Neuhouser M.L., 2004. Dietary flavonoids and cancer risk: Evidence from human population studies. *Nutr. Canc.* 50 (1), 1–7.
- Nugroho A.E., Malik A., Pramono S., 2013. Total phenolic and flavonoid contents, and *in vitro* antihypertension activity of purified extract of Indonesian cashew leaves (*Anacardium occidentale* L.). *IFRJ* 20 (1), 299–305.
- Olubobokun T.H., Aluko E.O., Iyare E.E., Anyaehie U.B., 2013. *Dioscorea alata* L. reduces body weight by reducing food intake and fasting blood glucose level. *Brit. J. Med. Med. Res.* 3 (4), 1871–1880.
- Özçelik B., Deliorman Orhan D., Özgen S., Ergun F., 2008. Antimicrobial activity of flavonoids against extended-spectrum β -lactamase (ES β L)-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Trop. J. Pharm. Res.* 7 (4), 1151–1157.
- Piaszek A., Bartoszek A., Namieśnik J., 2009. Substancje pochodzenia roślinnego przeciwdziałające kardiotosyczości towarzyszącej chemioterapii nowotworów. *Post. Hig. Med. Dośw.* 63, 142–158.
- Piątkowska E., Kopeć A., Leszczyńska T., 2011. Antocyjany – charakterystyka, występowanie i oddziaływanie na organizm człowieka. *Żywn. Nauka Technol. Jakość* 4 (77), 24–35.
- Romagnolo D.F., Selmin O.I., 2012. Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 31 (3), 206–238.
- Rosida, Harijono, Estiasih T., Sriwahyuni E., 2016. Hypoglycemic effect of modified water yam flour (*Dioscorea alata*) on diabetic Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *J. Food Nutr. Res.* 4 (1), 20–25.
- Saikia L.R., Upadhyaya S., 2011. Antioxidant activity, phenol and flavonoid content of some less known medicinal plants of Assam. *Int. J. Pharma Bio Sci.* 2 (2), 383–388.
- Sakthidevi G., Mohan V.R., 2013. Total phenolic, flavonoid contents and *in vitro* antioxidant activity of *Dioscorea alata* l. tuber. *J. Pharm. Sci. Res.* 5 (5), 115–119.
- Sharifikar F., Dehghn-Nudeh G., Mirtajaldini M., 2009. Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium* L. *Food Chem.* 112, 885–888.
- Siddique N.A., Mujeeb M., Najmi A.K., Akram M., 2010. Evaluation of antioxidant activity, quantitative estimation of phenols and flavonoids in different parts of *Aegle marmelos*. *Afr. J. Plant Sci.* 4 (1), 1–5.

- Silva M.C. da, Paiva S.R., 2012. Antioxidant activity and flavonoid content of *Clusia fluminensis* Planch. & Triana. An. Acad. Bras. Cienc. 84 (3), 609–616.
- Stefek M., 2011. Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract. Interdiscip. Toxicol. 4 (2), 69–77.
- Stolarzewicz I.A., Ciekom J., Fabiszewska A.U., Białecka-Florjańczyk E., 2013. Roślinne i mikrobiologiczne źródła przeciwutleniaczy. Post. Hig. Med. Dośw. 67, 1359–1373.
- Sulaiman M., Tijani H.I., Abubakar B.M., Haruna S., Hindatu Y., Mohammed J.N., Idris A., 2013. An overview of natural plant antioxidants: analysis and evaluation. Adv. Biochem. 1 (4), 64–72.
- Sultana B., Anwar F., 2008. Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. Food Chem. 108, 879–884.
- Taleb-Contini S.H., Salvador M.J., Watanabe E., Ito I.Y., Rodrigues de Oliveira D.C., 2003. Antimicrobial activity of flavonoids and steroids isolated from two *Chromolaena* species. Braz. J. Pharm. Sci. 39 (4), 403–408.
- Xie Y., Yang W., Tang F., Chen X., Ren L., 2015. Antibacterial activities of flavonoids: Structure-activity relationship and mechanism. Curr. Med. Chem. 22, 132–149.

Summary. Flavonoids are the major active substances with broad biological activity. They are found in many plant raw materials, mainly in the aerial parts of the plant. The main sources of flavonoids in the human diet are plant products: vegetables, fruits and herbs. The healing properties of flavonoids are most often attributed to their antioxidant activity. The paper presents selected types of biological activity of flavonoids, particularly important for phytotherapeutic applications.

Key words: active substances, traditional medicine, prevention of health, antioxidant activity