

Matuzalem ®

A matuzalemmel kapcsolatos tulajdonságok minél jobb megismerése érdekében ajánljuk, hogy az alábbiakban leírtakat olvassák el. Annak ellenére, hogy egyes részek a laikus számára csak szakember magyarázata mellett érthető, az anyag (többszöri) elolvasása jelentősen bővíti ismeretüket a flavonoidokkal kapcsolatos kutatásokról és eredményekről.

A flavonoidok biológiai hatásai

P. PIŠTEKOVÁ¹, A. MAĐARIČ¹, E. ŠTURDÍK²

1 Prevenációs és Klinikai Medicina Intézete

2 Biokémiai technológiák katedrája, Kémiai és Élelmiszertechnológiai Kar, STU, Pozsony

A flavonoidok a növényekben, zöldségekben, valamint különböző egyéb növényfajtákban jelen lévő polyfenolon vegyületcsoport, amely ezek alapfunkcióiért felelős, pl. pigmentáció, beporzás, az UV-sugárzás és patogének elleni védelem. A flavonoid élelmiszereken keresztüli bevitelle feltételelesen napi 50 mg-tól egészen 1 g-ig terjedhet, miközben a leginkább előforduló flavonoidok közé a kvercetin és kempferol tartozik. A flavonoidok fő csoportjai közé tartoznak a flavonok, flavolonok, flavanólok. Feltételezhető, hogy nagyon sok tradicionális, természetes gyógyszer terápiás hatása éppen a flavonoidoknak köszönhető. A növényi flavonoidok feladatáról és kémiai struktúrájáról fokozatosan jelentek meg összegző dokumentumok, de működésük, illetve az emberi szervezetre gyakorolt hatásuk egyelőre még a mai napig tüzetesen nem ismert.

Kulcsszavak: flavonoidok – izoflavonok – flavonolok – flavanólok - glükózok – flavonoidok bioszintézise -antioxidánsok – oxidatív stressz – szabadgyökök

Bevezetés

Ma már közismert, hogy az étkezésnek, ugyanúgy, mint az életvitel egyéb aspektusainak döntő szerepe van némely daganatos betegség, valamint több más „civilizációs betegség” kialakulásában. Az utóbbi években az orvosok és a laikus közönség figyelmé a természetben előforduló anyagok felé irányult a bennük lévő fiziológiai és gyógyszerészeti hatások miatt. Ezen anyagok között kiemelkedő helyet foglalnak el a flavonoidok (1). A flavonoidok biológiai hatásainak skálája igen széles. Leírták már antineoplastikus, antimutagén, antiallergén, antidiabetikus és egyéb hatásait. A szabadgyökök patológiailag kimutatott emelkedett szintje szerepet játszik nagyon sok megbetegedés kialakulásában. Manapság bizonyítást nyert, hogy a szabadgyökök több mint száz betegség patogenezisében fő tényezőként jelennek meg. Ha a szabadgyökök létrejöttének és eliminációjának egyensúlya megbillen, egy olyan állapot lép fel, amit oxidatív stressznek nevezünk (2). Ennek elnyomásában, illetve létrejöttének megakadályozásában fő szerepet játszanak az antioxidánsok.

A flavonoidok szerkezete

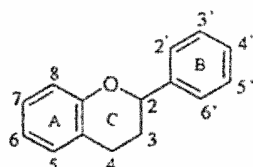
A flavonoidok alacsony molekulatömegű és jellegzetesen triciklikus struktúrával rendelkező anyagok. Két aromás kört tartalmaznak, melyek közül mindegyik különböző biogenetikai eredetű. A flavonoidokra a C6-C3-C6 (difenylpropán) alap szénváz jellemző, a két benzol gyűrű (A és B) az egy oxigénatomot tartalmazó heterociklikus gyűrűn (C gyűrű) keresztül kapcsolódik össze (3). Két benzol-lánc (A és B) össze van kötve egy középső C láncsal, amely lehet vagy α -piron vagy annak di-hidro-derivátja (1. sz. ábra). C lánc második szén-tagján található a B lánc, mint szubsztituens. A benzolos szubsztituens helyzete szerint megkülönböztetünk flavonoid csoporton belül flavonoidokat (szubsztituens a 2. sz. szénatomon) és izoflavonoidokat (3. sz. szénatomon). A flavonoidok csoportosíthatók továbbá a 4. sz. szénatom (... láncban) kettős kötésének jelenléte vagy hiánya szerint, valamint a C láncban a 2 és 3. szénatomok közötti kettős kötés hiánya és a B láncban (4) a hidroxil-csoportok jelenléte szerint.

A flavonoidok váza lehetővé teszi a szubsztituensek különböző kombinációit, és egyúttal nagy számú derivát képződését. Jelenleg több mint 4000 különböző flavonoid ismert. Flavonoid glükozidok – flavonoidok fenil-kromát derivátjai. Az alap kromán (2. sz. ábra), amelyen lehet aroma csoport:

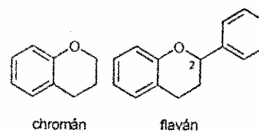
- 2 sz. szénatomon – flavánokról van szó (2. sz. ábra)
- 3 sz. szénatomon – izo-flavánokról van szó (3. sz. ábra)
- 4 sz. szénatomon – neo-flavánokról van szó (3. sz. ábra).

Az említett vegyületek megtalálhatók növényi világban. Leggyakrabban előfordulnak flavánok, ritkábban izo-flavánok (3. sz. ábra); neoflavánok (3. sz. ábra) előfordulása ritka, gyógyításban nem használatosak.

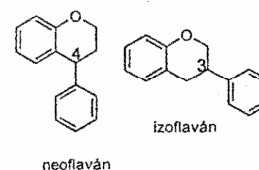
1 sz. ábra A Flavonoidok alapszerkezete



2. sz ábra Chromán és Flavon szerkezete



3. sz ábra Izo-flavon és neoflavon szerkezete



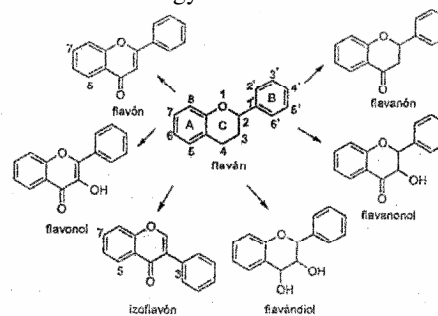
A pyráncör oxidációjának mértékétől függően a flavonokat több csoportba osztjuk. (1. táblázat, 4. ábra). Leginkább lényegesek a flavonok, **flavonolok**, flavanonok és a katechin cserzősavak flaván származékai. Az egyes flavonoidokat a bennük lévő hidroxil- és metoxycsoportok mérete és elhelyezkedése különbözteti meg egymástól.

A flavonoidok bioszintézise

A flavonoidokat a növények szintézis útján állítják elő fenilalanin és tirozin aromás aminosavakból, melyeket fahéjsavvá illetve parahidroxifahéjsavvá alakítanak át. Ezek a reakciók katalizálják a fenilalaninlízist (PAL), vagy a tirozinlízist. (4. ábra)

A flavonoid molekula a cinamoylkoenzim A-val. Először is kalconok keletkeznek, melyek tovább fejlődnek flavanon vagy izoflavanon típusúvá. (5. ábra)

4. ábra A flavonoidok egyszerűsített bioszintézise.



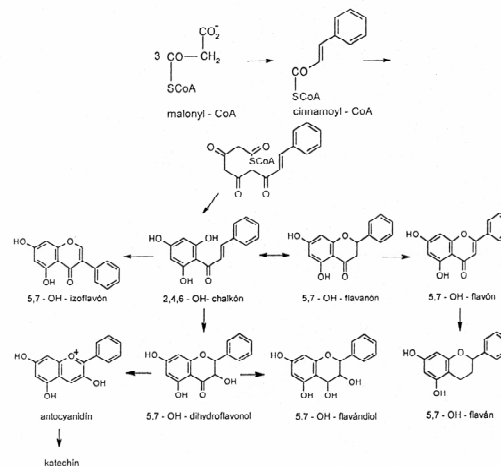
5. ábra A flavonoidok bioszintézise

1.táblázat - A flavonoidok szerkezeti felosztása

Ezekből jön létre ezután további reakciók során a flavonoidok többi típusa. A flavonoidok bonyolultabb bioszintézise a 6. ábrán található. A flavonoidok a legelterjedtebb fenolos természetes vegyületek közé tartoznak (6).

A flavonoidokat, sok esetben, a szervezetben általánosan kifejtett hatásuk miatt izoflavonoidonak nevezik, a növényekben glukózosan kötődnek, és a sejtnedvben feloldott állapotban vannak jelen. A metoxiderivátok a zsírdékonyak és sziliciátokban vannak jelen. A szervezetben a flavonoidok feltehetőleg az oxido-redukciós folyamatokban vesznek részt.

A flavonoidok a növények metabolizmusának másodlagos termékei. Ismert funkcióik – pigmentáció, UV-sugárzás elleni védelem, mikroorganizmusok és egyéb növényi kártevők elleni védelem (penész, rovarok, csigák, stb.), enzimek működésének szabályozása, nitrifikációs baktériumok jelző funkciói. Egyes élelmiszereként szolgáló növényi anyagokban természetes színezőanyagként, ízkomponensként és antioxidánsként jelennek meg. (7).



A vizsgálatok alapján a következő biokémiai folyamatok köré csoportosíthatók a flavonoidok kedvező hatásai:

- antioxidáns hatás, szabad gyök befogás,
- az immunrendszer működését befolyásoló és antiflogisztikus hatás, feltehetően az arachidonsav metabolizmusának módosításával.
- asztma- és allergiaellenes hatás,
- egyes enzimek működésének módosítása, (inhibíció)
- vírus- és baktériumellenes hatás
- ösztrogén hatás (izoflavonoidok)
- karcinogenezist és mutagenezist befolyásoló tényező
- májvédő hatás
- a véredényrendszer, elsősorban a hajszálerek rugalmasságát és áteresztő képességét befolyásoló hatás

A fenti tulajdonságok több esetben egymással összefüggnek: a májvédő hatás a szabad gyök befogó tulajdonsággal, az antioxidáns hatás több esetben xantinoxidázis gátlással, az asztmaellenes hatás az 5-lipoxygenázis gátlásával (8).

A flavonoidok biológiai hatásai széles skálán mozognak. Lefírták már antineoplastikus (9), antimutagén (10), gyulladáscsökkentő, (11), antidiabetikus (12), allergiaellenes (13), antiszklerotikus (14) és egyéb hatásukat. Ezek közül leginkább a flavonoidok, mint antioxidánsok tulajdonságot vizsgálják. (15).

Az emberek, és a többi aerob élőlény elviselik az oxigént, mert a régmúlt időkben, amikor a szervezetben a légzőláncolat és egyéb, oxigént felhasználó enzimek kialakultak, párhuzamosan kialakultak azok az antioxidáns védelmi rendszerek is, melyek az oxigén toxikus hatásait kioltották. A többsejtű aerob szervezetek és az antioxidációs védelmi rendszerek evolúciója tehát nagyon szorosan összefonódik.

1. ábra Flavonoidok bioszintézise PAL: fenilalaninlízis,

A szabadgyökök

A szabadgyökök olyan atomok, molekulák vagy molekularészletek, melyek egy vagy több párosítatlan elektront tartalmaznak, és rövid időre önállóan is életképesek. Lehetnek elektroneutrálisak, valamint anionos vagy kationos jellegűek is. A legegyszerűbb gyök a hidrogén atom, mely csak egy elektront tartalmaz, így tehát nem párosított. Ezen kívül ismerünk még több, oxigén, nitrogén illetve egyéb organikus vegyületekből származó szabadgyököt is.

A szabadgyökök általában nagyon reaktív anyagok, melyeknek magányos elektront tartalmazó molekulái nagy intenzitással keresnek más molekulákat, ezektől elektronokat szerezhetnek, amelyekkel ezeket oxidálják. Ezért oxidánsoknak nevezzük őket. **A szabadgyökökből további, szintén nagyon reaktív metabolitok keletkeznek, melyek sokszor reaktívabbak, tehát mérgezőbbek, mint az anyamolekula volt. Az oxigéntől elvont szabadgyökök közé tartoznak a szuperoxidos anionok, röviden csak szuperoxid (O₂⁻) és a hidroxil (HO). Az oxigén reaktív metabolitjai (RMO), amelyek magukban foglalják a hidrogénperoxid nem gyökmolekuláit (H₂O₂), klórsavat (HOCl), egyszerű oxigént (O₂) és az ózont (O₃) (16).**

A szabadgyökök nagyon gyorsan reakcióba lépnek a biológiailag fontos szerepet játszó molekulákkal, mint pl. lipidek, proteinek vagy nukleinsavak, és ezeket elsődlegesen károsítják. Ezen reakciók, vagy ezek kölcsönhatása miatt új termékek képződnek, pl. aldehidek, melyek ezután a sejtek másodlagos károsítását okozzák.

A szabadgyökök károsíthatják a biológiailag fontos molekulákat, ezzel a sejtek működésképtelenségét vagy akár a szervezet elhalását is okozhatják. Negatív hatásai ellenére a szabadgyökök megőrizték pozitív szerepüket is az élő természetben. Ismerünk több olyan folyamatot vagy rendszert, amelyben a szabadgyökök és az oxigén reaktív metabolitjainak nagy szerep jutott az élő szervezetek megfelelő működésében. A szabadgyökök létrejöttét és hatását a fiziológiai folyamatokban különböző védelmi rendszerek segítségével kell szabályozni, hogy a szabadgyökök aktivitása a nem megfelelő helyen ne fordulhasson elő, és ne fordulhasson a saját fő biomolekulái ellen.

A szabadgyökök hatása a biológiai rendszerekben (pozitív vagy negatív) általában az oxigén jelenlététől függ. Ez egyszerre az élet számára elengedhetetlen, hiszen vízzel történő redukciója az szervezetben jelen lévő energiával töltött ATP szintézisének alapja, de másrészt az oxigén a nagyon toxikus reaktív metabolitok forrása lehet. (17)

A biológiai mechanizmusok közé, melyekben a szabadgyökök fontos fiziológiai szerepet játszanak, tartozik pl. a fagocitózis vagy a reprodukció. Továbbá több olyan biokémiai reakció, melyek mechanizmusa a szabadgyökök jelenlététől függ, ilyenek pl. a hidroxil-, karboxil- és némely oxidációs reakció, vagy pedig a dezoxiribonukleotidok kialakulása. Az emberi szervezetben a szabadgyökök szigorú ellenőrzés alatt, az előre kijelölt helyeken működnek. A szervezet azon tulajdonsága, ahogyan az oxigén reaktív metabolitjainak autotoxikus hatása ellen védekezik, lenyűgöző. Amennyiben már a szabadgyökök kialakultak, és a szövetek sérülését okozták, a sérült molekulák felismerése és a sérülés termékeinek eltávolítása csodálatos. Más részről a természet annyira előrelátó, hogy bizonyos helyeken, a szervezetben lejátszódó egyes reakciókból felszabaduló szabadgyökök toxicitását képes felhasználni az élet érdekében. A szabadgyökök ellenőrizetlen hatásai ellen a szervezet védelmi mechanizmusokat épített be, melyek lehetetlenné teszik a szabadgyökök kialakulását, vagy pedig, ha már kialakultak, ún. antioxidáns rendszerek segítségével csökkentik károsító hatásukat. Amennyiben azonban a szabadgyökök toxicitása elleni védelmi rendszer valamelyik eleme felmondja a szolgálatot, ezek hatása ellenőrizetlen marad, és létrejön a molekulák, sejtek, szervek károsodása, a legvégén pedig a szervezet elhalása.

A szabadgyökök, az oxigén vagy a nitrogén reaktív metabolitjainak negatív hatását nevezzük oxidatív stressznek. A mai álláspont szerint az oxidatív stresszt definiálhatjuk az oxigén vagy a nitrogén reaktív metabolitjainak képződése és pusztulása közötti egyensúly felborulásaként a képződés javára, melyből a potenciális károsítás következik. Az oxidatív stressz alatt tehát a biológiailag fontos molekulák és sejtek károsodnak, mely több megbetegedés patogenezisében szerepet játszik.

Az emberi szervezetben az oxidatív stressz következménye, a vas ionok felszabadulásának növekedése mellett, feltehetőleg a CA²⁺ ionok intracelluláris felszaporodása is. Feltételezhető, hogy ez a megnövekedett koncentráció hozható összefüggésbe a DNS molekulák károsításával, az endonukleázis aktiválása által.

Az oxidatív stressz károsító mértéke több faktortól függ. Ez lehet egy károsított molekula típus (protein, lipid, nukleonsav), mechanizmus, amely által a károsítás létrejön, (fentén típusú kémia, gyógyszer vagy xenobiotikum általi indukció, enzimaktivitás, pl. NO-szintézis, xantin-oxidáció stb.) és az oxidatív stressz típusa. A szervezetben létrejött oxidatív stressz több humán megbetegedés létrejöttében vagy fejlődésében szerepet játszhat. (39,40).

Az emberi szervezetben az oxidatív stresszt szabadgyökök és a reaktív metabolizmus is kiválthatják, akár a szervezet belsejében kialakulva, akár a környezet károsító hatásai által, mint pl. dohányzás, gépjárművek kipufogógázai, UV-sugárzás, stb.

Antioxidánsok

Kémiai szempontból antioxidánsnak tekinthető tulajdonképpen minden anyag, mely másik vegyület oxidációjának kialakulását meggátolja reaktív metabolitja által (oxidáns) úgy, hogy saját maga oxidál.

Biológiai szempontból lényeges antioxidánsnak tekinthetjük azt a vegyületet, amely a reaktív metabolitokkal (prooxidáns) történő reakcióban, alacsony koncentrációban relatíve stabil és nem toxikus termékeket hoz létre. Ezzel megakadályozza a célmolekula oxidációját. Az oxidáns és antioxidáns közötti reakció terméke már nem kellene, hogy újabb olyan radikális reakciót hozzon létre, melyben szabadgyökök keletkeznek, vagy az oxigén reaktív metabolitjai illetve oxidált szubsztátok.

Az antioxidánsok aktivitásának eredménye a biológiailag fontos molekulák védelme, és ezzel végeredményben a sejtek, a szövetek és az egész szervezet védelme a szabadgyökökkel szemben. (18)

A szabadgyökök (VR) és az oxigén reaktív metabolitjainak (MRO) toxikus hatása ellen a szervezet védelmi mechanizmusokat épített fel, amelyekkel vagy meggátolja a VR kialakulását, vagy, amennyiben azok már létrejöttek, csökkenti segítségükkel a VR negatív hatásait. A védelmi rendszerek, melyek a szervezetben lévő szabadgyökök negatív hatásait csökkentik, a következőképpen oszthatók fel:

1. mechanizmusok, melyek a szabadgyökök létrejöttét meggátolják (**MATUZALEM**)
2. rendszerek, melyek a már létrejött szabadgyököket be- vagy kifogják (**MATUZALEM**)
3. javítórendszerek, melyek eltávolítják a szervezetből a károsított molekulákat (**MATUZALEM**)

Az első csoportba tartoznak azok a védelmi rendszerek, melyek a gyökök létrejöttét megakadályozzák, pl.:

- szabad Fe vagy Cu ionok eliminálásával kelatációs érzékelők segítségével pl. transferin, albumin, desferoxantin;
- enzimek inhibíciójával, melyek a szabadgyökök létrejöttének katalizátorai pl. xantinoxidázis, melyben a xantinból vagy hypoxantinból kialakuló szuperoxid létrejöttét katalizálja, inhibálja az alopurinol; (**MATUZALEM DNS védelme**)
- peroxidok eltávolítása enzimekkel katalázissal vagy peroxidázissal. A peroxidok bizonyos fémek ionjai jelenlétében nagyreakciójú hidroxil gyököt hoznak létre. (**MATUZALEM**)

Ezeket a védelmi rendszereket hívjuk nagy általánosságban antioxidánsoknak

A védelmi rendszerek második csoportjába tartoznak azok az antioxidánsok, amelyek a már létrejött szabadgyököket fogják be. Ezeket az anyagokat hívjuk szűkebb értelemben antioxidánsoknak. A szabadgyök elimináció mechanizmusa alapján csoportosítjuk őket:

- Kifogók – (scavengers) – pl. SOD befogja az O₂-t és átváltoztatja nemgyökös O₂ és H₂O₂ molekulákká (**MATUZALEMRE jellemző**)
- Befogók (trappers) – pl. az E-vitamin befogja az OH, és relatív stabil gyökké alakítja (**MATUZALEMRE jellemző**)
- Kioltoók (quenchers) – pl. a β-karotin kioltja az egymolekulás oxigént

A védelmi rendszerek harmadik csoportjába tartoznak a javítórendszerek, melyek eltávolítják az oxigén relatív metabolitjai által károsított sejteket. Ezek pl.

- Lipofil enzimek (pl. fosfolipáz A₂), melyek széthasítják az oxidált, károsított magasabb karboxilsavakat;
- Proteolitikus enzimek, melyek a sérült proteineket bontják szét;
- Regeneráló rendszerek az oxidáció által sérült DNS-ekhez (reparáló endonukleázis) (39,40)

A flavonoidok antioxidációs hatásai

A patológiailag emelkedett szabadgyök szint részt vesz több megbetegedés létrejöttében is. Mára már bebizonyították, hogy a szabadgyököknek több mint 1000 betegség patogenezisében része van. Ha a szabadgyökök létrejöttének és pusztulásának egyensúlyában törés keletkezik, oxidációs stressznek nevezett állapot lép fel. Ezen állapot létrejöttének több oka is lehet: létrejöttében elsősorban az életvitel, környezeti hatások és egyéb indokok szerepelnek. A szabadgyökök legtöbbször olyan reakciókat hoznak létre, melyeknek végeredménye a sérült sejt, vagy akár az egész szövet, szerv - ez fokozatosan létrehozta a védelmi, illetve detoxikációs rendszereket. Ezek részei az antioxidáns enzimek, a szabadgyök oltók és befogók, a DNS javítórendszerek (19)

A fenolonos antioxidánsokról és a természetes termékekről (flavonoidok, izotiokianátok) szóló tanulmányok megvilágítják számunkra ezeknek a vegyületeknek a működését. Alacsony koncentrációban aktiválhatják a mitogén aktivált protein kianázt (MAPK), ami a védelmi gének génexpresszióját hozza létre és a védelmi rendszer beindítását. A növekedő koncentráció aktiválja az apoptózishoz vezető utat. A koncentráció további növekedése nem specifikált sejtváltozásokhoz vezet. A tanulmányok eredményei azt mutatják, hogy a természetes anyagok a hatékonyságuk és biztonságuk miatt a jövőben terápiás eszközökké válhatnak. (20)

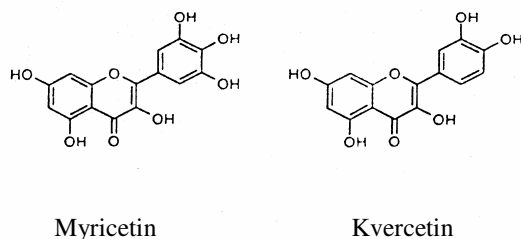
A javítórendszerek nem kell, hogy a biológiai makromolekulák teljes sérülését eliminálják. Sokkal hatásosabb út a prevenció, tehát a szabadgyök kialakulásának lehetőségét minimalizálni, és megerősíteni a természetes antioxidáns mechanizmusokat olyan anyagok adásával, amelyek antioxidánsként viselkednek. Ezért az antioxidánsként viselkedő anyagok tanulmányozásánál különleges figyelmet kell fordítani a az olyan anyagok keresésére, melyeket prevenció céljával lehetne használni. A növényi kivonatok mellett, a legtöbbet tanulmányozott flavonoid a kvercetin és annak glükozidja, a rutén. A fenolonos antioxidánsok a szabadgyökös reakciókban terminátorként és a fémes ionok kelátoraiaként viselkednek (21)

Az oxidációs folyamatok károsító hatásai az élő szervezetekben a kémiai vagy biokémiai médiumok bekerülése után csökkenhetnek, abban az esetben, ha antioxidánsokat tartalmaznak.

Az antioxidánsok hatása saját redox potenciáljuktól és a szabadgyökök eltávolításának gyorsaságától függ. (22) A legismertebb antioxidánsok közé a kvercetin. Lásd Vizsgálati eredmények 11. old.) tartozik (7. ábra). Potenciális antikarcinogén tényezőként szerepel, és a sejtciklus szabályozásában vesz részt, valamint tyrozín kináz inhibitoraként is megjelenik. Kis mennyiségű, nem toxikus adagokban orálisan, vagy intravénásan lehet beadni. (23). A flavonoidok másik, ismert képviselője a myricetin (7. ábra) A flavonoidok az exogén alacsony molekulás antioxidánsok közé tartoznak, melyek befolyásolhatják az oxigén bioreaktív formáit.



7. ábra Antioxidáns funkcióval rendelkező ismert flavonoidok szerkezete



Mint a szabadgyökök hatékony befogói inhibálják a lipidek preoxidációját, kelatációs hatásuk van, fémekkel egyttéseket alkotnak, melyek szabad alakban az oxigén bioreaktív formájának kialakulásához vezetnének, inhibálják az arakidonsav kaskádenzimjeit és ilyen formán is csökkentik az oxigén bioreaktív formájának kialakulását, együttműködnek az antioxidáns vitaminokkal (A, E, béta-karotin), növelik hatékonyságukat és csökkentik degradációjukat.

A flavonoidok antioxidáns hatásainak az utóbbi időben több figyelmet szentelnek. Kiderült, hogy különböző eredetű gyökökkel reagálnak, kialakítva így az ún. mezo-formát, amely elég stabil ahhoz, hogy megakadályozza a lipid peroxidációs láncreakciós folyamatot.

A bioflavonoidok antioxidáns hatása és szerkezete között szoros összefüggést fedeztek fel. Elengedhetetlen az -OH csoport jelenléte a B körön, a szénatom második és harmadik atomja közötti kettős kötés. Tudjuk azt is, hogy az -OH-csoport jelenléte a 3. és az 5. helyzetben erőteljesen növeli a flavonoidok antioxidáns tulajdonságait. Ezen kívül ismeretes az is, hogy a 7. helyzetben lévő OH csoportos flavonoidok xantinoxidációs inhibítorként működnek. Feltételezhető, hogy az a flavonoid, amelyik xantinoxidációs inhibítorként működik, és egyben a szabadgyökök oltója is, megfelelő lehet ischemiás és ischemi-reperfúziós állapotok kezelésénél, melyeknél mindkét említett hatásnak fontos szerepe van. (24)

A flavonoidok antioxidáns hatása összefüggésbe hozható ismert, antiateroszklerózis hatásukkal is. Feltételezhető, hogy az oxidatív alterált LDL-eknek fő feladat jut az ateroszklerózis folyamatában (25) Az oxidált LDL-eket elsősorban makrofággal fogják ki, melyek ún. „foam cells”-re változnak. Ezek ezután a koszorúerekben kumulálódnak, és ez a folyamat vezet az ateroszklerózis és a hozzá kapcsolódó betegségek kialakulásához. Kiderült, hogy a makrofágoknak kismértékű affinitásuk van az oxidálatlan LDL-hez, mely azonban oxidációjuk után jelentősen megnövekszik. Ebből az következik, hogy az antioxidáns hatással bíró anyagok jelentősen beleszólhatnak az aterogenezis folyamatába. Bizonyítást nyert, hogy a flavonoidok nagymértékben csökkenteni tudják az LDL oxidációt in vitro és in vivo is. Néhány epidemiológiai tanulmány arra utal, hogy a flavonoidok megnövekedett vételezése élelmiszerekben csökkenteni tudja a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát. Ezen tény alátámasztása az ún. „francia paradoxon”, mely szerint a franciák életvitelére ellenére az ischemiás myokardium kialakulásának számos rizikófaktora (magas zsírtartalmú élelmiszer bevitel, csökkentett mozgás, dohányzás), nálunk ezen betegség előfordulása alacsonyabb mértékű, mint az észak-európai népeknél, még akkor is, ha a rizikófaktorok összehasonlíthatóak. Ezt a tényt azzal hozzák összefüggésbe, hogy náluk viszonylag magas a vörösborfogyasztás, mely flavonoidokban gazdag (26).

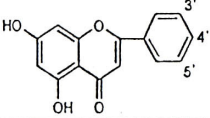
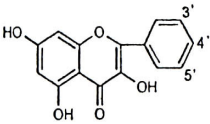
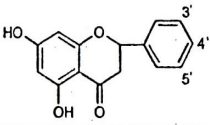
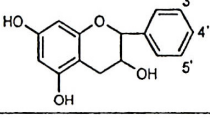
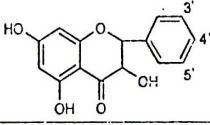
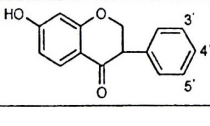
A másik közös antioxidáns hatás az a tulajdonság, hogy a membránokat stabilizálni tudják a membrán áteresztetőségének csökkentésével. A flavonoidok és az izoflavonoidok a membránokban történő lipid feloldódásnak drámai csökkenését okozzák. (27)

Manapság elfogadott az a tény, miszerint a szabadgyököknek szerepük van a karcinogenezis folyamatában is. A szabadgyökök, melyek több xenobiotikum metabolizmusából származnak, stimulál-

hatják az onkogén aktivátorokat, és iniciálják az ellenőrizetlen sejtprolifrációt. Az említettek közül következik, hogy az antioxidánsként működő flavonoidok (de más antioxidánsok is) csökkenthetik a daganatos megbetegedések kialakulását. Ezt a hipotézist erősítik meg az elmúlt években kiadott munkák is. (28)

A flavonoidok különböző módon hatnak a szervezetre. Ezen hatások legtöbbje az emberi egészség számára hasznosnak nevezhető. A flavonoidok hasznos hatása feltehetőleg több individuális flavonoid és más anyag (pl. fenilkarboxilsav) működésének eredménye, melyek a növényi táplálékban megtalálhatók, miközben ezen anyagok antioxidáns szerepe legfőképpen protektív jellegű. Az antioxidánsok különbözőképpen oldódnak fel, melynek következtében a szövetek, sejtek és makromolekuláris szerkezetek összetevőin keresztülhatolnak: a vízben oldódó aszkorbát, glutation és urát, a zsírban oldódó tokoferol és karotinoid, közöttük az oldódó flavonoidok és hidrofahéjsav. Az egészség védelme tehát az étkezés közben magunkhoz vett oldékony flavonoidok által is lehetséges. (29)

1. sz. táblázat A flavonoidok szerkezeti felosztása

FLAVÓNY		3'	4'	5'
Apigenin		- H	- OH	- H
Luteolin		- OH	- OH	- H
Diosmetin		- OCH ₃	- OH	- H
Chrysin		- H	- H	- H
FLAVONOLY		3'	4'	5'
Galangin		- H	- H	- H
Kampferol		- H	- OH	- H
Kvercetin		- OH	- OH	- H
Myricetin		- OH	- OH	- OH
FLAVANÓNY		3'	4'	5'
Naringenin		- H	- OH	- H
Eriodyktiol		- OH	- OH	- H
Hesperetin		- OH	- OCH ₃	- H
Pinocembrin		- H	- H	- H
FLAVÁN-3-OLY		3'	4'	5'
		MATUZALEM		
Katechín		- OH	- OH	- H
Gallokatechín		- OH	- OH	- OH
FLAVANONOLY		3'	4'	5'
Taxifolin		- OH	- OH	- H
Pinobanksin		- H	- H	- H
IZOFLAVÓNY		3'	4'	5'
Daidzein		- H	- OH	- H
Formononetin		- H	- OCH ₃	- H

Nagyon ismert élelmiszer, mely a flavonoid-antioxidánsok és egyéb fontos vegyület forrása, pl. vitaminok és fluorid, a tea. A tea ésszerű mértékű fogyasztása a rákbetegség különböző fajtái, kardiovaszkuláris megbetegedések, vesekő kialakulása, bakteriális fertőzések, és sztomatológiai megbetegedések ellen nyújt védelmet (30). Néhány élelmiszerben megtalálható flavonoid-forrás az alábbi táblázatban olvasható:

Flavonoidok	Élelmiszer előfordulás
Flavonolok (katekin, epikatekin, epigalokatekin)	zöld és fekete tea, vörösbor (MATUZALEM hatóanyaga)
Flavononok (naringin, taxifolin)	citrus gyümölcsök héja és rostjai
Flavonok (chrizin, apigenin)	zeller, petrezselyem gyümölcsök héja
Antocianidinok (malvidin, cianidin, malvidin, cianidin, apigenidin)	piros grépfrút, vörösbor, cseresznye, eper, málna, és más piros gyümölcsök
Fenilpropanoidok (ferul-, kávé-, kumar-, és klorogénsav)	gabonák, rizs, paradicsom, spenót, káposzta, spárga, fehérbor, oliva, kávé, alma, szilva, sárga- és őszibarack, áfonya, körte

Különleges figyelmet szenteltek a flavonoid vegyületek, mint exergonikus emésztő antioxidánsok problematikájának. Ezek a vegyületek nem xenogénikusak az emberi szervezet számára és alacsony toxicitás jellemző rájuk. Antioxidáns aktivitásuk jobb, mint az ismert antioxidánsoké. Gyógyászati profillaktikus élelmiszeripari termékek, flavonoid vegyületekkel dúsítva, ökológiailag kedvezőtlen körülményekkel rendelkező területekre kifejlesztve (emelkedett radioaktivitás, ipari szennyezettség), valamint olyan területekre, melyek kedvezőtlen befolyás alatt állnak, vagy extrém klimatikus hatásnak vannak kitéve (31).

A flavonoidok antimutagén hatásai

Több munka említi a flavonoidok antimutagén hatását. A legtöbbet kutatott vegyület a kvercetin. A legtöbb flavonoid képes befolyásolni olyan történéseket, amelyeknek fontos szerepe van a rákbetegségek kialakulásában. A legtöbb esetben kiderült, hogy antipromotoros és antiinvaszív hatásuk van, ill. inhibíciós hatással rendelkeznek több olyan emzímre nézve, amelyek a rákbetegség kialakulásánál jelen vannak, pl. proteintirozin kinázis, TPA-dependens ornitin dekarboxilázis és DNS-topoizomerázis (32).

A további eredmények rámutatnak a flavonoidok azon tulajdonságára, miszerint befolyásolják az enzimek I fázisát, amelyek a karcinogéneket aktiválják; rámutatnak továbbá arra a tulajdonságra, mely gátolja a daganatos sejtek proliferációját; az ösztrogén II típusú helyre történő kötését, melyek feladata a sejtek növekedése; arra a tulajdonságra, amely meggátolja a gamma-sugárzás genotoxikus hatását, valamint meggátolja a DNS-adtívok keletkezését a benzo(a)piréneknél expozíciójukor. A fent említettek kivételével más antimutagén és antikarcinogén történéseken keresztül a többi emésztőenzimmel szinergizálva, a flavonoidok és az egyes polifenolos vegyületek meg tudják gátolni néhány daganatos megbetegedés létrejöttét (11).

Az enzim inhibíció és a flavonoidok egyéb hatásai

A legtöbb flavonoid-kutatásban az enzim inhibíciónak szenteltek figyelmet. A flavonoidok (kvercetin) inhibálták a citokróm P450-dependens ösztrogén szintézist, dihidropiridin metabolizmust és az enzimek aktivitását (33).

A fenolos vegyületeknek – resveratrol, flavonoidok és furanokumarin – több ökológiai szerepe is van és kedvezően hatnak az emberi szervezetre. Az LD-lipoproteinekre és a vérlemezkék torlódásának meggátolására gyakorolt hatásuknak szerepe van a vénás erek elzáródásának (miokardium infarktus) megakadályozásában. Némely flavonoid jó ciklikus nukleotid foszfodieszterázis inhibitor (PDE). Az aktív PDE inhibitorok hatékony vérlemezke inhibitorokként is felléptek. Ezek az eredmények alátámasztják a flavonoidok új antikoagulációs gyógyszerként való hasznosítását. (34)

A flavonoidok képesek az enzimek aktivitását modulálni és így több sejtszisztémák működését befolyásolni. Ezeknek a vegyületeknek fontos hepatoprotektív, anti-allergén, antiflogisztikus, antivírus, vazkodilatációs aktivitással rendelkeznek és az oszteoporózis ellen hatásosak. (35) A leghatékonyabb antiflogisztikum a nobelin, amely az artikuláris porc degradációjánál, osteoartritisznél, és reumatikus artritisznél hatékony (36).

A lipoprotein mechanizmusnak fontos szerepe van az arterioszklerózis patogenezisében és az érrendszeri megbetegedések kockázatában. Az LD lipoprotein emelkedett szintje és a HD lipoprotein csökkent szintje összekapcsolható a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatával. Már széles körben elfogadott, hogy az LD lipoproteinek oxidált modifikációja hatással van a lipoprotein mechanizmusra. Ez vezet a megnövekedett akkumulálódásukhoz a verőerekben (37). A HIV reverz transzkriptáz inhibitorok (RT) az AIDS betegség fontos gyógyszerei lehetnek. Több természetes anyag RT inhibitori aktivitást mutat. Ezek a vegyületek különböző szerkezetű csoportok széles skálájába tartoznak: kumarinok, flavonoidok, taninok, alkaloidák, lignánok, antrakinonok, polisacharidok. Azok a formák, amelyekből a vegyületeket kivonták különbözőek, és magukban foglalják az szárazföldi és tengeri növényeket, mikroorganizmusokat és a tengeri élőlényeket (38)

IRODALOM

1. MOJZISOVÁ, G., PETRÁSOVÁ, D., KOPROVICOVA, J.: Flavonoidy s antioxidacnými účinkami a ich vplyv na zdravie ľudí. *Sloaakofrrrrta Rev*, 9, 1999, c. 1, s. 35 - 37.
2. REILLY, P. M., SCHILHER, H. J., BULKLEY, G. B.: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Air: J Sturg*, 161, 1991, s. 488 - 503.
3. TOMKO, J.: *Farmakognózia*. Martin: Osveta, 1989, s. 90 - 235.
4. MIDDLETON, E., KANDASWAMI, CH., THEOHARIDES, T. C.: The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implication for inflammation, heart disease and cancer. *Pharrttacol Rev*, 52, 2000, s. 673 - 751.
5. KUO, S. M., LEAVIT, P. S., LIN, C. P.: Dietary flavonoids interact with trace metals and affect metallothionein level in human intestinal cells. *Biol Trace Element Res*, 62, 1998, s. 135 - 153.
6. WAGNER, H., FARKAS, L.: *Synthesis of flavonoids*. New York: Academic Press, 1975, s. 127 - 213.
7. NARAYANA, K. R., REDDY, M. S., CHALUVADI, M. R., KRISHNA, D. R.: Bioflavonoids classification, pharmacologic, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian. J Pharmurcol*, 33, 2001, s. 2 - 16.
8. LUGASI, A.: Potential health-protective effects of food derived flavonoids. *Orv Hetil*, 6, 2000, s. 1751 - 1760.
9. MATSUZAKI, Y., KUROKAWA, N., TERM, S., MATSUMURA, Y., KOBAYASHI, N., OKITA, K.: Cell death induced by baicalein in human hepatocellular carcinoma cell. *Res*, 87, 1996, s. 170 - 177.
10. CALOMME, M., PIETERS, L., VLIETINCK, A., VANDEN BERGHE, D.: Inhibition of bacterial mutagenesis by citrus flavonoids. *Plartta Med*, 62, 1996, s. 222-226.
11. READ, M. A.: Flavonoids naturally occurring anti-inflammatory. *AmI Patrol*, 147, 1995, s. 235 - 237.
12. PEREZ, R. M., ZAVALA, M. A., PEREZ, S., PEREZ, C.: Antidiabetic effect of compounds isolated from plants. *Phytomed*, 5, 1998, s. 55 - 75.
13. YAMAMURA, S., OZAWA, K., ONTANI, K., KASAI, R., YAMASAKI, K.: Antihistaminic flavones and aliphatic glycosides from *Mentha spicata*. *Phytochent*, 48, 1998, s. 131 - 136.
14. LIM, B. O., YU, B. P., CHO, S. I., HER, E., PARK, D. K.: The inhibition by quercetin and ganhuangenin on oxidatively modified low density lipoprotein. *Phytother Res*, 12, 1998, s. 340 - 345.
15. CATAPANO, A. L.: Antioxidant effect of flavonoids. *Angiology*, 48, 1997, s. 39 - 44.
16. DURACKOVÁ, Z.: *Volné radikly a antioxidanty v rrtedicíne(I)*. 1. vydanie. Bratislava: Slovak Academic Press, 1998, 285 s.
17. DURACKOVÁ, Z.: *Volné radikly a antioxidanty v medicíne(II)*. 1. vydanie. Bratislava: Slovak Academic Press, 1999, 315 s.
18. KANTER, M.: Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc*, 12, 1998, s. 9 - 13.
19. NATHAN, C.: Nitric oxide as a product of mammalian cells. *Adv Pharmacol*, 34, 1995, s. 45 - 69.
20. KONG, A. N., YU, R., CHEN, C., 1v4ANDLEKAR, S., PRIMIANO, T.: Signal transduction events elicited by natural products: role of MAPK and caspase pathways in homeostatic response and induction of apoptosis. *Arch Pharm Res*, 23, 2000, s. 1 - 16.
21. BORS, W., HELLER, W., MICHEL, C.: Flavonoids as antioxidants: Determination of radikal-scavenging efficiencies. *Meth Enzyrnol*, 186, 1990, s. 343 - 355.
22. JOVANOVIC, S. V., SIMIC, M. G.: Antioxidants in nutrition. *Acad Sci*, 899, 2000, s. 326 - 334.
23. LAMSON, D. W., BRIGNALL, M. S.: Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. *Altern Med Rev*, 5, 2000, s. 196 - 208.
24. ARORA, A., NAIR, M. G., STRASBURG, G. M.: Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system. *FreeRad Biol Med*, 24, 1998, s. 1355 - 1363.
25. STEINBRECHER, U. P., ZHANG, H., LOUGHEED, M.: Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *FreeRad Biol Med*, 9, 1990, s. 155 - 161.
26. VAN DE VIJVER, L. P. L., KARDINAAL, A. F. M., BROBBEE, D. E., PRINCEN, H. M. G., VAN POPPEL, G.: Lipoprotein oxidation, antioxidants and cardiovascular risk: epidemiologic evidence. *Prostaglandins Leucot. Essent Fatty Acids*, 57, 1997, s. 479 - 487.
27. ARORA, A., BYREM, T., NAIR, N. G., STRASBURG, G. M.: Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids. *Arch Biochem Biophys*, 373, 2000, s. 102 - 109.
28. KNET, P., JARVINEN, R., SEPPF.NEN, R., HELIOVAARA, M., TEPPPO, L., PUKKALA, E., AROMAA, A.: Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Ant J F.pidentiol*, 146, 1997, s. 223 - 230.
29. EASTWOOD, M. A.: Interaction of dietary antioxidants in vivo: how fruits and vegetables prevent disease? *Adv Ntttr Res*, 8, 1999, s. 119 - 145.
30. TREVISANATO, S. I., KIM, Y. I.: Tea and health. *Nutr Rev*, 58, 2000, s. 1 - 10.
31. TIUKAVKINA, N. A., RULENKO, L. A., KOLESNIK, I. U. A.: Natural flavonoids as dietary antioxidants and biologically active additives. *Vopr Pitan*, 2, 1996, s. 33 - 38.
32. PETERSON, J., DWYER, J.: Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nuir Res*, 18, 1998, s. 1995 - 2018.
33. MINISCALO, A., LUNDAHL, J., REGARD, C. G.: Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J Pltrrnincol Exp Ter*, 261, 1992, s. 1195 - 1199.
34. ANTON, R., BERETZ, A.: Flavonoids: antithrombotic agents or nutrients? *Bull Acad Nat Med*, 174, 1990, s. 709 - 717.
35. PIETTA, P. G.: Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*, 63, 2000, s. 1035 - 1042.
36. WANG, H. X., NG, T. B.: Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. *Life Sci*, 65, 1999, s. 2663 - 2677.
37. YOSIIDA, H., ISHIKAWA, T., HOSOI, H., SUZUKAWA, M.: Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein. *Biochem Pharrttacol*, 58, 1999, s. 1695 - 1703.
38. MATTHEE, G., WRIGHT, A. D., KONG, G. M.: HIV reverse transcriptase inhibitors of natural origin. *PlantoMed*, 65, 1999, s. 493 - 506.

Do redakcie príjlo: 26.2.2003

Adresa autorov: Ing. Patrícia Pigteková

Ústav preventívnej a klinickej medicíny Limbová 14

83301 Bratislava