

# Flawonoidy w profilaktyce i leczeniu miażdżycy

## Flavonoids in prevention and treatment of atherosclerosis

KATARZYNA FLORKOWSKA, WIKTORIA DUCHNIK, ANNA MUZYKIEWICZ, JOANNA ZIELONKA-BRZEZICKA, ADAM KLIMOWICZ

Katedra i Zakład Chemii Kosmetycznej i Farmaceutycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Miażdżycy jest jedną z najczęściej występujących chorób układu krążenia. Pojawia się głównie u mieszkańców krajów wysokorozwiniętych. Stres oksydacyjny i stan zapalny, to dwa główne czynniki wpływające na rozwój miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Kluczowym elementem w patogenie powstawania i rozwoju blaszki miażdżycowej jest gromadzenie się, pomiędzy śródbłonkiem a warstwą mięśniową naczyń, złogów składających się z utlenionych lipoprotein o małej gęstości (LDL), komórek piankowatych i pozakomórkowych skupisk cholesterolu. Modyfikacje struktury LDL oraz uszkodzenia śródbłonka naczyniowego przebiegają z udziałem wolnych rodników. Dlatego leki roślinne zawierające wiele różnych związków biologicznie czynnych o działaniu przeciwutleniającym mogą być pomocne w leczeniu i profilaktyce miażdżycy oraz innych chorób układu krążenia. Korzystne działanie flawonoidów wynika z ich zdolności do usuwania nadmiernych ilości wolnych rodników oraz zapobiegania ich powstawaniu w komórkach organizmu. Jest to możliwe dzięki hamowaniu działania czynników prowadzących do generowania stresu oksydacyjnego. Przez zmniejszenie ilości wolnych rodników tlenowych, antyoksydanty chronią przed utlenianiem frakcji lipoprotein LDL oraz hamują stan zapalny, który jest odpowiedzialny za powstawanie miażdżycy.

**Słowa kluczowe:** miażdżycy, flawonoidy, antyoksydanty, leki roślinne

Atherosclerosis is one of the most common cardiovascular diseases. It affects the populations of well-developed countries. Oxidative stress and inflammatory conditions are two main factors affecting the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. A crucial factor in the pathogenesis of formation and development of atherosclerotic plaque is accumulation of oxidized low-density lipoproteins (LDL), foam cells and extracellular aggregates of cholesterol between endothelium and muscle layer of the vessels. Modifications of LDL structure and vascular endothelium damages occur with the participation of free radicals. Therefore application of herbal drugs containing various bioactive antioxidative compounds can be helpful in the prophylaxis and treatment of atherosclerosis and other cardiovascular diseases. The flavonoid beneficial effect is the result of their ability to reduce the excess of free radicals as well as to prevent their formation inside the body cells. It is possible by inhibition of the oxidative stress factors. By free radicals reduction the antioxidants protect the LDL lipoprotein structures against oxidation and also inflammation which is responsible for the atherosclerosis development.

**Key words:** atherosclerosis, flavonoids, antioxidants, herbal drugs

© Probl Hig Epidemiol 2017, 98(3): 217-225

www.phie.pl

Nadesłano: 27.04.2017

Zakwalifikowano do druku: 10.06.2017

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

mgr inż. Katarzyna Florkowska  
Katedra i Zakład Chemii Kosmetycznej i Farmaceutycznej  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
ul. Al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin  
tel. 534 710 701, e-mail: katarzyna.florkowska@pum.edu.pl

Choroby cywilizacyjne (zwane niekiedy chorobami XXI w.) związane są ze wzrastającym uprzemysłowieniem i dotyczą zarówno państw rozwijających się, jak i wysoko rozwiniętych, w tym także Polski. Przyczyn występowania tych schorzeń jest wiele, m.in. napięcie nerwowe, stres, skażenie środowiska naturalnego, nieodpowiednie odżywianie, hałas oraz brak aktywności fizycznej. Częstotliwość występowania omawianych chorób zależy od stopnia rozwoju cywilizacyjnego społeczeństwa, przez co liczba chorych ciągle wzrasta. Do najważniejszych chorób cywilizacyjnych zalicza się: choroby układu krążenia, alergie, astmę, cukrzycę, otyłość, choroby psychiczne, niektóre nowotwory, alkoholizm oraz narkomanię [1, 2]. Największa liczba zgonów wśród Polaków w wieku +60 lat, spowodowana jest przez chorobę niedokrwienną

serca. W 2010 r. zanotowano ok. 46 tys. zgonów z powodu chorób układu krążenia [3]. Pierwsze objawy chorób serca oraz układu krążenia najczęściej są bagatelizowane przez chorego, gdyż pojawiają się niepostrzeżenie. Do objawów tych można zaliczyć: zmęczenie, duszności oraz zadyszki nieproporcjonalne do wykonywanego wysiłku fizycznego. Nieleczona choroba niedokrwienna serca może doprowadzić do nieodwracalnych zmian w naczyniach wieńcowych i w sercu, natomiast leczenie farmakologiczne może powodować wystąpienie objawów niepożądanych. Dlatego leki roślinne pełnią ważną funkcję w profilaktyce oraz leczeniu pomocniczym chorób związanych z układem krążenia [4].

Tlen jest pierwiastkiem chemicznym niezbędnym do życia, ale zarazem bardzo toksycznym. Około 5%

wdychanego tlenu zmienia się w reaktywne formy tlenu [5]. Reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species* – RFT), to związki chemiczne zawierające atomy tlenu z niesparowanym elektronem. Są bardzo reaktywne i biorą udział w wielu reakcjach chemicznych. Powstają i są degradowane w każdym ludzkim organizmie; obecne są w stężeniach, które są prawidłowe dla funkcjonowania komórek lub występują w nadmiernych ilościach, co jest niekorzystnym efektem dla całego organizmu. Wolne rodniki, które możemy zaliczyć do RFT, posiadają także jeden niesparowany elektron, który może tworzyć połączenia z innymi rodnikami. Bardzo często nie dochodzi do powstania takiego połączenia i wówczas wolny rodnik przyłącza się do cząsteczki, która jest najbliższa miejsca swego powstania, powodując rozpoczęcie kaskady wielu niekorzystnych reakcji [6].

Stres oksydacyjny to stan braku równowagi pomiędzy generowaniem wolnych rodników a zdolnością organizmu do ich unieszkodliwienia. Wolne rodniki są odpowiedzialne za uszkodzenie tkanek poprzez utlenianie białek, lipidów oraz DNA. Toksyczne produkty reakcji oksydacji wywołują cytostatyczne działanie na komórkę, co może prowadzić do uszkodzenia błony komórkowej i apoptozy. RFT wykazują wielokierunkowe działanie na naczynia krwionośne; działają cytotoksycznie i biorą udział w sygnalizacji komórkowej oraz procesach związanych ze wzrostem i proliferacją komórek naczyń. Ponadto utleniają lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i wpływają na metabolizm tlenu azotu(II) [7]. Istnieją mechanizmy, które utrzymują stan równowagi oksydacyjnej w komórkach poprzez antyoksydacyjną obronę i procesy naprawcze umożliwiające usuwanie nadmiaru wolnych rodników z komórek. Mechanizmy te nie zawsze są selektywne, ponieważ wraz z wiekiem endogenne procesy antyoksydacyjne nie działają już w sposób skuteczny [8, 9]. W tabeli I przedstawiono podział reaktywnych form tlenu.

Choroby układu krążenia najczęściej są spowodowane długotrwałym odkładaniem się blaszki miażdżycowej w ścianach naczyń tętniczych, prowadzącym do zwężenia naczyń krwionośnych i wielu poważnych chorób, np. choroby niedokrwiennej serca. Powstawanie zmian miażdżycowych związane jest z procesem zapalnym i działaniem szkodliwych czynników, w tym

RFT, na ściany naczyń krwionośnych powodujących utlenianie lipidów błon komórkowych oraz lipoprotein surowicy krwi. Powstawanie blaszek miażdżycowych jest procesem humoralnym i komórkowym reakcji zapalnych. Taki przewlekły proces prowadzi do dalszego gromadzenia się komórek zapalnych oraz uszkodzenia śródbłonna, do których mogą także prowadzić hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, nikotynizm oraz zakażenia wirusowe. Czynniki te aktywizują trombocyty i zwiększają krzepliwość krwi [14-16].

U chorych na miażdżycę można stwierdzić deficyt tlenu azotu(II) i prostacykliny ( $\text{PGI}_2$ ) uwalnianych przez śródbłonek, powodujących osłabienie potencjału fibrynolitycznego krwi, wzmożoną aktywację płytek krwi, proliferację komórek oraz tworzenie RFT, ze wszystkimi niekorzystnymi konsekwencjami dla organizmu, a głównie powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi [17]. Komórki śródbłonna (*endothelial cells* – EC) są bezpośrednio wystawione na kontakt z cholesterolem i trójglicerydami (TG), które są zawarte we krwi przepływającej przez naczynia. W komórkach tych dochodzi np. do zmian w strukturze szkieletu, powiększenia aparatu Golgiego i siateczki śródplazmatycznej, a także do akumulacji lipoprotein w przerośniętej błonie podstawnej. Ponadto związki te mogą oddziaływać z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) i proteoglikanami oraz ulegać innym modyfikacjom. Na drodze transcytozy dochodzi do przeniesienia modyfikowanych lipoprotein do warstwy podśródbłonnej, a następnie ich degradacji. W efekcie w komórkach śródbłonna odkładają się znaczne ilości lipoprotein, co skutkuje powstawaniem komórek piankowatych pochodzenia śródbłonnego [18]. Zmodyfikowane tlenowo lipoproteiny LDL stymulują EC do zwiększenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych: komórkowej naczyń (*vascular cell adhesion molecule* – VCAM-1) i międzykomórkowej (*intercellular adhesion molecule* – ICAM-1) oraz selektyny E, które sprzyjają progresji zmian miażdżycowych [19]. Modyfikację lipoprotein o małej gęstości LDL mogą powodować RFT, w tym tlen singletowy, rodnik hydroksylowy, anionorodnik ponadtlenkowy oraz dialdehyd malonowy (MDA) [16]. W patogenezie miażdżycy, LDL przenika do śródbłonna naczyń, gdzie ulega stopniowej peroksydacji przy udziale RFT (od

Tabela I. Podział reaktywnych form tlenu [10-13]

Table I. Classification of reactive oxygen species [10-13]

Reaktywne formy tlenu /Reactive oxygen species	
rodnikowe /radical	nierodnikowe /nonradical
anionorodnik ponadtlenkowy $\text{O}_2^\bullet$ /superoxide radical anion $\text{O}_2^\bullet$	tlen singletowy $^1\text{O}_2$ /singlet oxygen $^1\text{O}_2$
rodnik hydroksylowy $\text{HO}^\bullet$ /hydroxyl radical $\text{HO}^\bullet$	tlen trypletowy $^3\text{O}_2^\bullet\bullet$ /triplet oxygen $^3\text{O}_2^\bullet\bullet$
rodnik alkoksylowy $\text{RO}^\bullet$ /alkoxy radical $\text{RO}^\bullet$	nadtlenek wodoru $\text{H}_2\text{O}_2$ /hydrogen peroxide $\text{H}_2\text{O}_2$
rodnik nadtlenkowy $\text{RO}_2^\bullet$ /peroxide radical $\text{RO}_2^\bullet$	ozon $\text{O}_3$ /ozone $\text{O}_3$

mmLDL do oxLDL). Następnie do śródbłonna naczyń wnikają z krwi komórki układu immunologicznego – monocyty. Lipoproteiny (mmLDL) w formie mało utlenionej aktywują komórki śródbłonna naczyń do ekspresji białka chemotaktycznego dla makrofagów (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (*macrophage colony-stimulating factor* – M-CSF). Białka te ułatwiają przejście monocytom do wnętrza śródbłonna, a także przekształcenie się w makrofagi o piankowatej budowie, które posiadają charakterystyczne receptory wyłapujące utlenioną formę lipoprotein (oxLDL). Podczas stresu oksydacyjnego makrofagi fagocytują oxLDL, co powoduje nagromadzenie się dużych ilości lipidów w komórkach makrofagów i tworzenie złogów tłuszczowych w ścianach tętnic (płytką miażdżycową) [20-22]. Do klinicznych objawów procesu miażdżycowego można zaliczyć chorobę wieńcową, zawał oraz udar. Objawy te stanowią najczęstszą przyczynę zachorowalności i śmiertelności w krajach zachodnich, pojawiając się głównie u osób w średnim i starszym wieku. Badania epidemiologiczne i kliniczne dostarczyły licznych informacji na temat czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań. Zachorowalność na te choroby można zmniejszyć poprzez ograniczenie czynników ryzyka. Nawet po wystąpieniu objawów klinicznych wdrożenie prewencji powoduje poprawę stanu zdrowia chorego [18].

W świecie roślin istnieje bardzo wiele związków chemicznych, które wykazują działanie antyoksydacyjne, dotyczy to głównie polifenoli. Są to związki aromatyczne, wielohydroksylowe z grupy fenoli. Oprócz działania przeciwutleniającego, w roślinach pełnią rolę barwników, insektycydów i fungicydów oraz chronią przed szkodliwym działaniem promieniowania ultrafioletowego [23]. Polifenole występują w liściach, owocach i kwiatach roślin okrytozalążkowych. Najliczniejszą ich grupę stanowią flawonoidy, które hamują powstawanie wolnych rodników poprzez inhibicję odpowiednich enzymów i chelatowanie jonów metali [24]. Budowa związków fenolowych opiera się na pierścieniu 2-fenylochromanu albo szkielecie

flawonu. Flawonoidy zbudowane są z 15-węglowego szkieletu, składającego się z dwóch pierścieni aromatycznych. Różnice w położeniu pierścienia fenyłowego i w strukturze pierścienia piranowego doprowadziły do podziału tych związków na siedem różnych klas. Ze względu na budowę flawonoidy można podzielić na: flawony, flawonole, flawanony, flawanole, izoflawony, chalkony i antocyjanidyny [25-27]. Przykłady grup flawonoidów i ich źródeł w pożywieniu przedstawiono w tabeli II.

Flawonoidy znalazły zastosowanie jako naturalne środki w terapii różnych chorób. Korzystnie wpływają na układ krążenia, podwyższając stężenie frakcji lipoprotein HDL i chroniąc przed utlenianiem frakcję LDL. Stosowane są także w leczeniu chorób zakrzepowo-zatorowych naczyń, regulując przepuszczalność naczyń oraz poprawiając krążenie [32]. Do udokumentowanych właściwości farmakologicznych tych związków należy działanie wzmacniające i uszczelniające ściany naczyń krwionośnych, poprzez unieczynnianie hialuronidazy (enzymu depolimeryzującego kwas hialuronowy do oligosacharydów) [33].

Kwas hialuronowy jest składnikiem wielu tkanek ciała, zbudowanym z połączenia N-acetyloglukozaminy z kwasem D-glukuronowym. Przeciwdziała on przejściom surowicy krwi do jam ciała oraz warunkuje spistość naczyń krwionośnych, zapobiegając stanom zapalnym oraz obrzękom. Badacze wykazali, że dysfunkcja śródbłonna naczyń może być wywołana przez stres oksydacyjny. Natomiast badania epidemiologiczne potwierdziły zależność między spożywaniem pokarmów bogatych we flawonoidy a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego flawonoidy wykazujące działanie przeciwutleniające mogą stać się wiodącymi związkami do opracowania nowych środków terapeutycznych, które będą stosowane w profilaktyce i terapii miażdżycy [22, 33].

Kwercetyna – 3,3',4',5,7-pentahydroksyflawon (ryc. 1), zaliczana jest do flawonolów, jednocześnie jest jednym z najpowszechniej występującym w świecie roślin flawonoidem. Występuje w produktach spożywczych, takich jak soki owocowe, herbata, wino oraz

Tabela II. Przykłady flawonoidów i ich źródeł w pożywieniu [25-31]  
Table II. Examples of flavonoids and their sources in food [25-31]

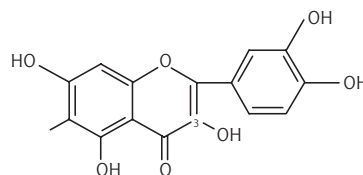
Flawonoidy /Flavonoids	Przykłady /Examples	Występowanie /Presence
flawony /flavones	apigenina, luteolina, diosmina /apigenin, luteolin, diosmin	seler, czerwona papryka, cytryny /celery, red pepper, lemon
flawonole /flavonols	kemferol, kwercetyna, rutyna /kaempferol, quercetin, rutin	cebula, sałata, ciemne winogrona /onion, lettuce, dark grapes
flawanony /flavanones	naryngenina, hesperydyna /naringenin, hesperidin	grejpfruty, pomarańcze /grapefruits, oranges
flawanole /flavanols	katechina /catechin	zielona herbata /green tea
izoflawony /isoflavones	daidzeina, genisteina /daidzein, genistein	soja, warzywa strączkowe /soybeans, legumes
chalkony /chalcones	floretyna, mecinaron /phloretin, mecinarone	lukrecja, chmiel, kocanka piaskowa /liquorice, hops, dwarf everlast
antocyjanidyny /anthocyanidins	cyjanidyna, pelargonidyna /cyanidin, pelargonidin	czerwone wino, ziarna zbóż, żurawina /red wine, cereal grains, cranberry



miód, a także w owocach (jabłka, borówka czernica, czarna porzeczka), w warzywach (cebula, szpinak, brokuły, kapusta), w roślinach zielnych (ruta, skrzyp, dziurawiec) oraz kwiatach (kasztanowiec, czarny bez, głóg) [34]. Spożywanie produktów bogatych we flawonoidy, w tym kwercetynę, zmniejsza występowanie chorób układu krążenia. Związek ten hamuje utlenianie lipidów błon komórkowych oraz lipoprotein o małej gęstości, natomiast zwiększa stężenie lipoprotein o dużej gęstości. Wzmacnia i uelastycznia naczynia krwionośne, poprzez hamowanie aktywności hialuronidazy, zmniejszając ich przepuszczalność i łamliwość naczyń krwionośnych [35]. Pashevin i wsp. [36] badali właściwości angioprotekcyjne kwercetyny podając ją dożylnie i doustnie królikom z miażdżycą indukowaną cholesterolem. Kwercetyna hamowała aktywność kompleksu proteasomowego i znacząco zmniejszała kumulację lipidów w ścianach naczyń krwionośnych, działając w ten sposób korzystnie na stan naczyń krwionośnych objętych miażdżycą. Związek ten chroni komórki śródbłonna naczyniowego i mięśni gładkich zapewniając działanie przeciwnadciśnieniowe. Wywiera także korzystne efekty farmakologiczne w arytmii, chorobach zakrzepowych oraz w niedokrwieniu [37, 38].

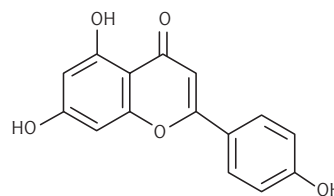
Apigenina – 4',5,7-trihydroksylaflawon (ryc. 2), jest flawonoidem należącym do grupy flawonów. Występuje w propolisie, warzywach (cebula, pietruszka, seler, karczoch) i owocach (jabłka, wiśnie, winogrona, pomarańcze, cytryny). Innym źródłem o wysokiej zawartości tej substancji jest suszony kwiat rumianku, zawierający ok. 45 mg/g surowca. Apigenina jest szczególnie interesującym związkiem, ponieważ wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe poprzez działanie indukujące apoptozę i autofagię, które odgrywają kluczową rolę w promocji i supresji kancerogenezy. Zmniejsza stany zapalne, działa przeciwutleniająco oraz przeciwwirusowo [39-41]. Miażdżycą jest chorobą zapalną, dlatego działanie przeciwzapalne w tej jednostce chorobowej jest bardzo ważnym elementem terapii. Apigenina hamuje syntezę prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) oraz aktywność enzymu cyklooksigenazy (COX-2). Dowody na jej działanie przeciwzapalne przedstawił Liang i wsp. [42], którzy wykazali zależną od dawki supresję mediatorów zapalnych tlenku azotu(II) i prostaglandyn poprzez hamowanie enzymów syntazy tlenku azotu (iNOS) i COX-2, w komórkach mysiego mikrogleju, jak i w makrofagach. Jak większość flawonoidów, apigenina także powstrzymuje utlenianie lipoprotein niskiej gęstości i jest związkiem działającym na różne etapy angiogenezy, zaczynając od proliferacji, migracji komórek śródbłonkowych, a kończąc na tworzeniu światła naczyń krwionośnych [43, 44].

Rutyna – 3-ramnoglukozyd kwercetyny (ryc. 3), jest glikozydem flawonolowym, składową kwercetyny połączonej wiązaniem glikozydowym z rutynozą (opisana na ryc. 3 skrótem 'O-gluk-ramn'). Występuje w wielu produktach roślinnych, z których można ją ekstrahować, m.in.: z cebuli, gryki, pomarańczy, cytryn, limonek, winogron i brzoskwiń. Otrzymywana jest na skalę przemysłową z ziela gryki lub pąków perełkowca japońskiego. W terapii leczenia przewlekłej niewydolności żylniej, wybroczynach krwawych, żylakach podudzi i obrzękach kończyn dolnych jest stosowana *per se* lub w postaci preparatu złożonego [25, 29, 45]. Rutyna działa antyoksydacyjnie, przeciwplatekownie, przeciwzakrzepowo, wazoprotekcyjnie oraz kardioprotekcyjnie. Związek ten może oddawać elektrony wolnym rodnikom, tym samym przekształcając je w bardziej stabilne i mniej reaktywne formy. Rutyna może także zapobiegać stresowi oksydacyjnemu poprzez hamowanie enzymów odpowiedzialnych za produkcję RFT [46, 47]. Jest ona silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktaza hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A), enzymu odpowiedzialnego za syntezę cholesterolu, dzięki czemu związek ten może obniżać stężenie cholesterolu we krwi [48]. Chroni eryocyty przed ich oksydacyjną hemolizą, a także przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania komórek śródbłonna [10]. Rutyna stosowana jest także w leczeniu niewydolności krążenia obwodowego,



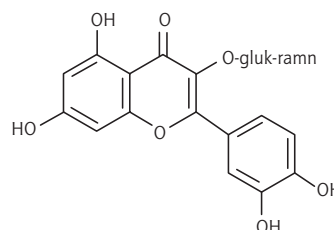
Ryc. 1. Kwercetyna [32]

Fig. 2. Quercetin [32]



Ryc. 2. Apigenina [32]

Fig. 2. Apigenin [32]



Ryc. 3. Rutyna [25]

Fig. 3. Rutin [25]

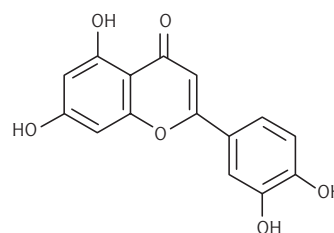
hemoroidów, żyłaków oraz krwawień. Uelastycznia naczynia krwionośne oraz wzmacnia ściany mniejszych naczyń kapilarnych [49].

Luteolina – 3',4',5,7-tetrahydroksyflawon (ryc. 4), jest naturalnie występującym flawonem, po raz pierwszy wyizolowanym z rezedy wonnej i powszechnie występującym w warzywach, przede wszystkim w naci pietruszki, korzeniu selera, selerze naciowym oraz świeżym szpinaku. Od dawna luteolina stosowana jest w tradycyjnej medycynie azjatyckiej w leczeniu chorób związanych z uszkodzeniami oksydacyjnymi i ostrymi stanami zapalnymi, takimi jak: ostre zapalenie płuc, zawał mięśnia sercowego i zapalenie wątroby. Wywiera działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe [50-53]. W niedawno przeprowadzonych badaniach przez Xionga i wsp. [50] dowiedziono, iż związek ten hamuje enzym iNOS, odpowiedzialny za reakcję syntezy tlenku azotu(II) w makrofagach. Takie działanie luteoliny sugeruje potencjalne efekty terapeutyczne w chorobach zapalnych, do których można zaliczyć miażdżycę. Zhang i wsp. [51] badali ochronne właściwości luteoliny na układ sercowo-naczyniowy. Wykazali, że związek ten pobudza apoptozę makrofagów poprzez autofagię oraz zmniejsza akumulację lipoprotein oxLDL. Hamuje także przekształcanie się monocytów w makrofagi o piankowej budowie, tworzące blaszkę miażdżycową [52, 53]. W innym badaniu Nekohashi i wsp. [54] potwierdzili, że luteolina i kwercetyna znacząco obniżają wysokie ciśnienie krwi i stężenie cholesterolu poprzez hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelitach. Gebhardt [55] w swoich badaniach na szczurach wykazał, że luteolina występująca w ekstrakcie z karczocha posiada zdolność hamowania syntezy cholesterolu w wątrobie poprzez wpływ na aktywność reduktazy HMG-CoA.

Hesperydyna – 7-rutynozyd hesperetyny (ryc. 5), to glikozyd należący do grupy flawanonów występujący w znacznych ilościach w skórce i błonie owoców cytrusowych (pomarańcze i grejpfruty) [30, 56, 57]. Hesperydyna, jak każdy flawonoid, wykazuje działanie przeciwutleniające. Oprócz tego posiada właściwości przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwbólowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz ogranicza agregację trombocytów. Związek ten hamuje aktywność leukocytów oraz migrację tych komórek do naczyń. Odpowiada także za odpływ chłonki oraz zwiększa napięcie ścian żył. Działa pomocniczo w zwalczaniu obrzęków nóg, powstających z powodu nadmiernego zatrzymywania wody w organizmie. Wang i wsp. [58] zbadali wpływ hesperydyny na rozwój hipercholesterolemii u szczurów. Wyniki potwierdziły, że związek ten obniża stężenie cholesterolu poprzez zaburzenie czynności kluczowego enzymu

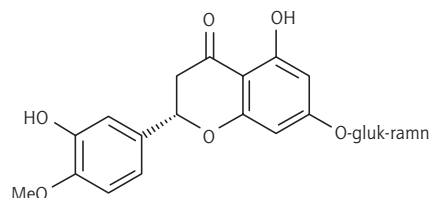
biorącego udział w regulacji poziomu cholesterolu – reduktazy HMG-CoA [59, 60]. Natomiast badania Hirata i wsp. [61] udokumentowały właściwości przeciwutleniające hesperydyny i hesperetyny (aglikonu), a ponadto zdolność tych związków do hamowania enzymu cyklooksygenazy (COX-2).

Diosmina – 3',5,7-trihydroksy-4'-metoksyflawon-7-ramnoglukozyd (ryc. 6), została wyizolowana w 1925 r. z liści trędownika bulwiastego, a obecnie wytwarzana jest z hesperydyny pozyskiwanej z niedojrzałych owoców pomarańczy [62]. Posiada wielokierunkowe działanie o charakterze antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, hipotensyjnym, a także antymutacyjnym. Przejawia właściwości ochronne na naczynia żylne i chłonne. Zwiększa napięcie ścian naczyń, zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i zwiększa drenaż limfatyczny. Działanie przeciwzapalne ujawnia poprzez hamujące działanie na enzym odpowiedzialny za syntezę trombosanu A2 (TxA<sub>2</sub>) i prostaglandyny E2 (PGE<sub>2</sub>) [63, 64]. Związek ten, podobnie jak inne opisane wcześniej flawonoidy, hamuje działanie enzymu reduktazy HMG-CoA. Zmniejsza peroksydację lipidów w osoczu oraz wykazuje efekt przeciwcholesterolowy [65]. Diosmina chroni mikrokrążenie hamując aktywację neutrofilii, poprzez zmniejszenie adhezji tych komórek do nabłonka [66]. Oprócz tego stosowana jest w leczeniu przewlekłej niewydolności żylniej i hemoroidów oraz zapobiega pooperacyjnym powikłaniom zakrzepowozatorowym [67]. Badania Silambarasana i wsp. [68] udowodniły kardioprotekcyjne działanie diosminy poprzez działanie obniżające nadciśnienie oraz poprzez zmiatanie reaktywnych form tlenu, które mogą powodować rozwój miażdżycy.



Ryc. 4. Luteolina [32]

Fig. 4. Luteolin [32]



Ryc. 5. Hesperydyna [62]

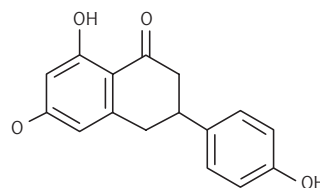
Fig. 5. Hesperidin [62]

Kemferol – kemferol-3-O-glukozyd (ryc. 7), jest naturalnym flawonolem o silnym działaniu przeciwzapalnym, obecnym w różnych gatunkach roślin. Występuje w cebuli, szczypiorku, chrzanie, kapuście pekińskiej, brokułach, brokule i wielu innych warzywach. Posiada właściwości przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, neuroprotektoryjne i kardioprotektoryjne. Kemferol wykazuje korzystne działanie w leczeniu miażdżycy tętnic, choroby niedokrwiennej serca, hiperlipidemii oraz cukrzycy [69-71]. Suchal i wsp. [69] poddali szczury działaniu promieniowania podczerwonego powodującego stres oksydacyjny uszkadzający mięsień sercowy. Leczenie kemferolem zmniejszało ekspresję markerów zapalnych, a wyniki sugerują, że kemferol może okazać się obiecującym czynnikiem terapeutycznym do zwalczania stanów zapalnych w obrębie mięśnia sercowego. Wyniki badań Fenga i wsp. [70] dostarczyły dowodu, że związek ten chroni przed przerostem mięśnia sercowego, a działanie kardioprotektoryjne związane jest z jego silnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwrodnikowym. Hamuje on funkcjonowanie komórek zapalnych, jak również ekspresję cytokin i chemokin [71]. Spożywanie pokarmów bogatych w kemferol zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Związek ten hamuje utlenianie lipoprotein LDL w surowicy, tworzenie płytek krwi oraz białek chemoattractycznych monocytów (MCP-1), które mają wpływ na powstanie płytki miażdżycowej [72].

Badania naryngeniny i jej pochodnych, dostarczyły wiele ciekawych wyników oraz określiły nowe możliwości zastosowania pojedynczych, izolowanych związków bądź całych surowców zawierających ten związek w terapii.

Naryngenina – 5,7,4'-trihydroksyflawon (ryc. 8), jest aglikonem powszechnie spotykanym w owocach cytrusowych i pomidorach. W grejpfrutach, pomarań-

czach i mandarynkach występuje najczęściej w formie rutynozydów z fragmentami cukrowymi, glukozą i ramnozą, natomiast w pomidorach głównie w postaci wolnej [74]. Badania *in vitro* wykazały, że związek ten wywiera wiele korzystnych właściwości fizjologicznych i farmakologicznych, takich jak właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. Naryngenina w porównaniu z rutyną silniej obniża stężenie cholesterolu całkowitego we krwi. W badaniach na królikach z dietą wysokocholesterolową, podawanie naryngeniny zmniejszało poziom lipoprotein LDL w osoczu [73, 74]. Związek ten hamuje także działanie enzymu HMG-CoA [75]. W badaniu Lee i wsp. [76] naryngenina obniżała stężenie anionów nadtlenkowych poprzez zwiększenie aktywności dysmutazy nadtlenkowej i katalazy w erytrocytach. Odnotowano także spadek poziomu peroksydacji lipidów w osoczu. Spożywanie owoców cytrusowych wywiera korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, zmniejsza możliwość występowania ostrych incydentów wieńcowych. Ponadto naryngenina może zmniejszać niedokrwienie mięśnia sercowego. Ze względu na działanie przeciwrodnikowe tego



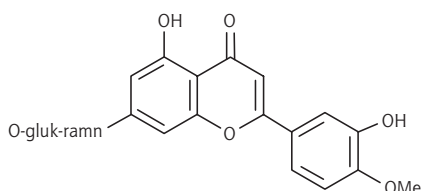
Ryc. 8. Naryngenina [62]

Fig. 8. Naringenin [62]

związku, związane z chelatowaniem związków żelaza, naryngenina może chronić przed kardiotoxycnością wywołaną leczeniem doksyrybicyną [77].

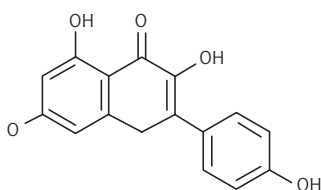
## Podsumowanie

Związki flawonoidowe stanowiące największą grupę polifenoli obecnych w wielu surowcach roślinnych cieszą się szczególnym zainteresowaniem w świecie nauki ze względu na ich właściwości przeciwutleniające. Flawonoidy uważane są za jedne z najważniejszych związków o działaniu biologicznie czynnym pochodzenia roślinnego, które korzystnie wpływają na łagodzenie objawów chorób układu krążenia. Co więcej, badania epidemiologiczne wskazują, że spożywanie flawonoidów występujących w żywności istotnie zmniejsza śmiertelność spowodowaną tą chorobą. Aby zmniejszyć ryzyko występowania chorób cywilizacyjnych, do których można zaliczyć m.in. miażdżycę, należałoby zapewnić odpowiednią ochroną przed stresem oksydacyjnym. Zasadnym wydawałoby się włączenie do codziennej diety większych ilości warzyw i owoców, jako bogatego źródła związków polifeno-



Ryc. 6. Diosmina [62]

Fig. 6. Diosmin [62]



Ryc. 7. Kemferol [62]

Fig. 7. Kaempferol [62]



lowych. Związki te mogą stać się także wiodącymi składnikami do stworzenia nowych leków na bazie roślin, stosowanych w profilaktyce i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego.

*Źródło finansowania:* Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

*Konflikt interesów:* Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo / References

1. Adamczuk J, Krackowski JJ, Robak JM, Żurawska vel Dziurawiec K. Czy nietrzymanie moczu to choroba cywilizacyjna. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(3): 382-386.
2. Wyszowska Z. Koszty leczenia wybranych chorób cywilizacyjnych w opiniach respondentów. *Nierówności Społecz Wzrost Gospod* 2015, 3(43): 163-172.
3. Dziedzic B, Sienkiewicz Z, Imiela J. Analiza wybranych zachowań zdrowotnych osób po 65 roku życia ze stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca. *Gerontol Pol* 2015, 3: 47-55.
4. Nowak G. Surowce roślinne stosowane w chorobach układu krążenia i serca. *Herba Polonica* 2009, 55(2): 100-120.
5. Kalisz O, Wolski T, Gerkowicz M i wsp. Reaktywne formy tlenu (RFT) oraz ich rola w patogenezie niektórych chorób. *Ann UMCS (sect DD)* 2007, 62(1): 87-99.
6. Poljšak B, Dahmane R. Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatol Res Pract* 2012, 2012: 135206.
7. Martynowicz H, Skoczyńska A, Silber M, Andrzejak R. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Arterial Hypertens* 2004, 8(6): 431-438.
8. Łuszczewski A, Matyska-Piekarska E, Treffler J i wsp. Reaktywne formy tlenu – znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia* 2007, 45(5): 284-289.
9. Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M. Obrona organizmu przed reaktywnymi formami tlenu. *Wiad Lek* 2009, 62(4): 248-256.
10. Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M. Antyoksydanty a reaktywne formy tlenu. *Bromat Chem Toksykol* 2010, 43(1): 9-14.
11. Czajka A. Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu. *Now Lek* 2006, 75(6): 582-586.
12. Potargowicz E, Szerszenowicz E, Staniszevska M, Nowak D. Mitochondria jako źródło reaktywnych form tlenu. *Post Hig Med Dosw* 2005, 59: 259-266.
13. Ługowski M, Saczko J, Kulbacka J, Banaś T. Reaktywne formy tlenu i azotu. *Pol Merk Lek* 2011, 31(185): 313-317.
14. Zhang M, Du Y, Lu R, et al. Cholesterol retards senescence in bone marrow mesenchymal stem cells by modulating autophagy and ROS/p53/p21Cip1/waf1 pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2016, 2016: 7524308.
15. Beręsewicz A, Skierczyńska A. Miażdżycy – choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Chor Serca Nacz* 2006, 3(1): 1-6.
16. Olas B. Antyoksydanty obecne w diecie w walce z miażdżycą. *Kosmos* 2003, 52(2-3): 249-258.
17. Bieroń K, Kostka-Trąbka E, Grodzińska L i wsp. Śródbłonkowy mechanizm działania bencyklanu u chorych na miażdżycę tętnic kończyn dolnych – własne badania kliniczne. *Probl Ter Monitorowanej* 2007, 18(1): 3-12.
18. Tomczyk M, Nowak W, Jaźwa A. Śródbłonek w fizjologii i patogenezie chorób. *Post Bioch* 2013, 59(4): 357-364.
19. Andrzejak R, Poręba R, Derkacz A i wsp. Czy nadciśnienie tętnicze wpływa na funkcję śródbłonka u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca? *Arterial Hypertens* 2006, 10(3): 197-203.
20. Grajek W. Rola przeciwutleniaczy w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworów i chorób układu krążenia. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2004, 1(38): 3-11.
21. Maćkowiak K, Torliński L. Współczesne poglądy na rolę witaminy C w fizjologii i patologii człowieka. *Now Lek* 2007, 76(4): 349-356.
22. Yi L, Jin X, Chen CY, et al. Chemical structures of 4-oxo-flavonoids in relation to inhibition of oxidized low-density lipoprotein (LDL) – induced vascular endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2011, 12(9): 5471-5489.
23. Klepacka A. Przeciwwglukacyjne właściwości ekstraktów roślinnych bogatych w polifenole. *Post Fitoter* 2013, 2: 127-131.
24. Ligor M. Polifenole. [w:] *Badanie substancji biologicznie aktywnych w surowcach roślinnych i produktach naturalnych z zastosowaniem łączonych technik chromatograficznych*. Ligor M (red). UMK, Toruń 2013: 55-63.
25. Samaszko-Fiertek J, Roguszczyk P, Dmochowska B i wsp. Rutyna: budowa, właściwości. *Wiad Chem* 2016, 70(7-8): 435-453.
26. Domańska A, Mertas A, Król W. Flawonoidy jako środki przeciwzapalne w leczeniu chorób przyzębia. *Post Fitoter* 2008, 1: 32-36.
27. Lewinska A, Adamczyk-Grochala J, Kwasniewicz E, et al. Diosmin-induced senescence, apoptosis and autophagy in breast cancer cells of different p53 status and ERK activity. *Toxicol Lett* 2017, 265: 117-130.
28. Zalega J, Szostak-Węgierek D. Żywnienie w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy. *Probl Hig Epidemiol* 2013, 94(1): 41-49.
29. Ostrowska J, Skrzydlewska E. Aktywność biologiczna flawonoidów. *Post Fitoter* 2005, 3-4: 71-79.
30. Poblócka-Olech L, Krauze-Baranowska M. Aktywność farmakologiczna chalconów. *Post Fitoter* 2007, 4: 194-201.
31. Miller E, Malinowska K, Gałęcka E i wsp. Rola flawonoidów jako przeciwutleniaczy w organizmie człowieka. *Pol Merk Lek* 2008, 24(144): 556-560.
32. Makowska-Wąs J, Janeczko Z. Biodostępność polifenoli roślinnych. *Post Fitoter* 2004, 3: 126-137.
33. Karłowicz-Bodalska K, Rudkowska E, Han-Marek M. Leki naturalne o działaniu ochraniającym ściany naczyń krwionośnych. *Post Fitoter* 2006, 1: 47-60.
34. Kobylńska A, Janas KM. Prozdrowotna rola kwercetyny obecnej w diecie człowieka. *Post Hig Med Dosw* 2015, 69: 51-62.
35. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104(32): 13056-13061.
36. Pashevin DA, Tumanovska LV, Dosenko VE, et al. Antiatherogenic effect of quercetin is mediated by proteasome inhibition in the aorta and circulating leukocytes. *Pharmacol Rep* 2011, 63(4): 1009-1018.

37. Xue F, Nie X, Shi J, et al. Quercetin inhibits LPS-induced inflammation and ox-LDL-induced lipid deposition. *Front Pharmacol* 2017, 8: 40.
38. Marunaka Y, Marunaka R, Sun H, et al. Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure. *Molecules* 2017, 22(2): 209.
39. Souza RP, Bonfim-Mendonça PS, Gimenes F, et al. Oxidative stress triggered by apigenin induces apoptosis in a comprehensive panel of human cervical cancer-derived cell lines. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 2017: 1512745.
40. Gheribi E. Związki polifenolowe w owocach i warzywach. *Med Rodz* 2011, 4: 111-115.
41. Sung B, Chung HY, Kim ND. Role of apigenin in cancer prevention via the induction of apoptosis and autophagy. *J Cancer Prev* 2016, 21(4): 216-226.
42. Liang YC, Huang YT, Tsai SH, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis* 1999, 20(10): 1945-1952.
43. Grys A, Kania M, Baraniak J. Rumianek – pospolita roślina zielarska o różnorodnych właściwościach biologicznych i leczniczych. *Post Fitoter* 2014, 2: 90-93.
44. Kwiatkowska E. Zdrowotne właściwości składników żywności azjatyckiej. *Post Fitoter* 2007, 2: 114-117.
45. Guimaraes JE, Muzio BP, Rosa CM, et al. Rutin administration attenuates myocardial dysfunction in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015, 14: 90.
46. Gęgotek A, Rybałtowska-Kawałko P, Skrzydlewska E. Rutin as a mediator of lipid metabolism and cellular signaling pathways interactions in fibroblasts altered by UVA and UVB radiation. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 2017: 4721352.
47. Kreft I, Fabjan N, Yasumoto K. Rutin content in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) food materials and products. *Food Chem* 2006, 98(3): 508-512.
48. Bhadada SV, Goyal RK. Effect of aqueous extract of tephrosia purpurea on cardiovascular complications and cataract associated with streptozotocin-induced diabetes in rats. *Indian J Pharm Sci* 2015, 77(5): 522-529.
49. Ekiert H, Ekiert R, Muszyńska B. Nowości dotyczące roślinnych surowców leczniczych w polskich i europejskich monografiach farmakopealnych 2009-2013. Część 1. *Farm Pol* 2014, 70(1): 34-47.
50. Xiong J, Wang K, Yuan C, et al. Luteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects. *Int J Mol Med* 2017, 39(1): 113-125.
51. Zhang Q, Yang J, Wang J. Modulatory effect of luteolin on redox homeostasis and inflammatory cytokines in a mouse model of liver cancer. *Oncol Lett* 2016, 12(6): 4767-4772.
52. Gheribi E. Znaczenie związków polifenolowych z owoców i warzyw w dietoterapii miażdżycy. *Med Rodz* 2013, 16(4): 149-153.
53. Zhu S, Xu T, Luo Y, et al. Luteolin enhances sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity through p38 MAPK signaling thus improving rat cardiac function after ischemia/reperfusion. *Cell Physiol Biochem* 2017, 41(3): 999-1010.
54. Nekohashi M, Ogawa M, Ogihara T, et al. Luteolin and quercetin affect the cholesterol absorption mediated by epithelial cholesterol transporter niemann-pick c1-like 1 in caco-2 cells and rats. *PloS One* 2014, 9(5): e97901.
55. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 286(3): 1122-1128.
56. Fardid R, Ghorbani Z, Haddadi G, et al. Effects of hesperidin as a radio-protector on apoptosis in rat peripheral Blood lymphocytes after gamma radiation. *J Biomed Phys Eng* 2016, 6(4): 217-228.
57. Tarko T, Semik D, Duda-Chodak A i wsp. Przemiany związków polifenolowych w symulowanym przewodzie pokarmowym człowieka. *Żywn Nauk Technol Jakość* 2016, 2(105): 132-144.
58. Wang X, Hasegawa J, Kitamura Y, et al. Effects of hesperidin on the progression of hypercholesterolemia and fatty liver induced by high-cholesterol diet in rats. *J Pharmacol Sci* 2011, 117(3): 129-138.
59. Neubauer-Geryk J, Bieniaszewski L. Przewlekła choroba żylna – patofizjologia, obraz kliniczny i leczenie. *Chor Serca Nacz* 2009, 6(3): 135-141.
60. Wojnar W, Kucharek E, Kaczmarczyk-Sedlak I. Analiza zawartości związków farmakologicznie czynnych w ziele seradeli siewnej (*Ornithopus sativus* Brot.). *Post Fitoter* 2016, 17(1): 12-19.
61. Hirata A, Murakami Y, Shoji M, et al. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. *Anticancer Res* 2005, 25(5): 3367-3374.
62. Chudek J, Ziąja D. Farmakoterapia przewlekłej choroby żylniej w świetle medycyny opartej na faktach. *Chir Pol* 2013, 15(1): 58-65.
63. Kocić I. Diosmina – skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania. *For Med Rodz* 2014, 8(2): 56-63.
64. Broncel M. Farmakoterapia przewlekłej niewydolności żylniej. Diosmina – właściwości biologiczne oraz skuteczność terapii w świetle przeprowadzonych badań. *Probl Ter Monitorowanej* 2008, 19(1): 93-100.
65. Queenthy SS, John B. Diosmin exhibits anti-hyperlipidemic effects in isoproterenol induced myocardial infarcted rats. *Eur J Pharmacol* 2013, 718(1-3): 213-218.
66. Basista-Sołtys K. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diosminy w chorobie hemoroidalnej. *Post Fitoter* 2014, 3: 184-186.
67. Kanaze FI, Gabrieli C, Kokkalou E, et al. Simultaneous reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the determination of diosmin, hesperidin and naringin in different citrus fruit juices and pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal* 2003, 33(2): 243-249.
68. Silambarasan T, Raja B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2012, 679(1-3): 81-89.
69. Suchal K, Malik S, Gamad N, et al. Kaempferol attenuates myocardial ischemic injury via inhibition of MAPK signaling pathway in experimental model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev* 2016, 2016: 7580731.
70. Feng H, Cao J, Zhang G, Wang Y. Kaempferol attenuates cardiac hypertrophy via regulation of ASK1/MAPK signaling pathway and oxidative stress. *Planta Med* 2017, 83(10): 837-845.
71. Devi KP, Malar DS, Nabavi SF, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. *Pharmacol Res* 2015, 99: 1-10.
72. Salvamani S, Gunasekaran B, Shaharuddin NA, et al. Antiatherosclerotic effects of plant flavonoids. *Biomed Res Int* 2014, 2014: 1-11.



73. Assini JM, Mulvihill EE, Sutherland BG, et al. Naringenin prevents cholesterol-induced systemic inflammation, metabolic dysregulation, and atherosclerosis in Ldlr<sup>-/-</sup> mice. *J Lipid Res* 2013, 54: 711-724.
74. Pobłocka-Olech L, Marcinkowska K, Krauze-Baranowska M. Naryngenina i jej pochodne – flawanony o wielokierunkowej aktywności farmakologicznej. *Post Fitoter* 2006, 1: 16-22.
75. Goldwasser J, Cohen PY, Yang E, et al. Transcriptional regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin: role of PPARalpha, PPARgamma and LXRalpha. *PLoS One* 2010, 5(8): e12399.
76. Lee MK, Bok SH, Jeong TS, et al. Supplementation of naringenin and its synthetic derivative alters antioxidant enzyme activities of erythrocyte and liver in high cholesterol-fed rats. *Bioorg Med Chem* 2002, 10(7): 2239-2244.
77. Zhang N, Yang Z, Yuan Y, et al. Naringenin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Exp Ther Med* 2015, 10(6): 2206-2212.