

FLAVANOIDY VE VÝŽIVĚ ZVÍŘAT

Lubomír Opletal

Bohumír Šimerda

OBSAH

1	Úvod	4
2	Biosyntéza fenolových látek	6
2.1	Biosyntéza flavanoidů	6
2.2	Biosyntéza ostatních důležitých fenolových sloučenin	9
3	Fyzikálně-chemická charakteristika flavanoidních látek	11
4	Biologická aktivita flavanoidů	12
4.1	Biologická aktivita obecně	12
4.2	Nejčastěji se vyskytující a používané flavanoidy	12
4.2.1	Flavanony	13
4.2.2	Flavony	16
4.2.3	Flavonoly	21
4.2.4	Flavanoly a proanthocyanidiny	24
4.2.5	Anthocyany	31
4.2.6	Flavonolignany	33
4.2.7	Isoflavony	36
4.3	Flavanoidy a doprovodné látky píce	38
4.3.1	Obilniny	38
4.3.2	Luskoviny	41
4.3.3	Olejniny	42
4.3.4	Jeteloviny	49
4.3.5	Trávy	51
4.3.6	Ostatní píce (jednoleté)	52
4.3.7	Obsahové látky hlavních zástupců čeledi Fabaceae	53
4.4	Mechanismy regulující biologickou dostupnost flavanoidů	63
4.4.1	Absorpce	63
4.4.2	Intestinální eflux	65
4.4.3	Metabolismus	66
4.4.4	Eliminace	67
5	Význam flavanoidů a jejich přínos pro výživu zvířat	68
5.1	Vliv na digestivní procesy a celkový metabolismus	68
5.2	Hepatoprotektivní aktivita	71
5.3	Antioxidační a chemoprotektivní působení	71

5.4	Antiinvazní působení	73
5.5	Vliv na imunitu	74
5.6	Estrogenní účinky a vliv na metabolismus kostí	74
5.7	Ovlivnění zánětu	75
5.8	Ostatní biologické účinky	75
6	Bezpečnost potravního řetězce při aplikaci flavanoidních zdrojů	76
7	Literatura	77

1. ÚVOD

Fenolové sloučeniny (a flavanoidy zaujímají v rostlinné říši jejich velkou část) jsou z hlediska svého výskytu v cévnatých rostlinách látkami přítomnými prakticky v převážné většině taxonů. Zcela na začátku této studie je nutné abychom vysvětlili dva základní pojmy, resp. záměry, které se celou studií prolínají a jejichž akceptování je základem pochopení důvodnosti tohoto přehledu. Jedná se o terminologii pojmu a výsledky biosyntézy fenolových látek v rostlinách.

Z terminologického hlediska se setkáváme spíše s výrazem flavanoidy než flavanoidy; flavanoidy je termín používaný velmi dlouhou dobu, je historicky ustálen, nezastáváme však názor, že je to v této souvislosti termínem správným. Základní strukturou, ze které tento typ látek vychází, je totiž flavan (1-fenyl-2H-benzopyran) ze kterého všechny látky uvedeného typu vznikají: i z biosyntetické cesty je patrné, že nejprve vzniká flavanon a až následně z něho flavon, který je v podstatě základem pojmu „flavonoid“. Snad jediným odůvodněním pro běžně používaný výraz „flavonoid“ je historické hledisko, zohledňující skutečnosti, že především flavonoly, které jsou v přírodě velmi rozšířené (snad z flavanoidů nejrozšířenější) a byly v podstatě prvními známými izolovanými látkami z této skupiny sekundárních metabolitů, jsou látky jasně žluté barvy (flavus) – bylo tedy upřednostněno hledisko spíše vizuální než strukturální (deriváty flavanu, resp. flavanoly, nejsou žluté, ale růžové až šedavé barvy).

V této studii bude hovořeno nejen o flavanoidech píceňářsky významných rostlin, ale zčásti i o důležitých fenolových látkách, které je doprovázejí (pojem „důležité“ používáme v tomto textu v souvislosti s uplatněním biologického účinku). Biosyntéza flavanoidů je totiž velmi úzce spojena s biosyntézou neflavanoidních fenolových látek, jako jsou fenolové kyseliny, deriváty hydroxyskořicových kyselin, stilbeny, dále pak kumariny, kumestany, lignany, naftodianthrony a třísloviny. Zajímavou roli mohou hrát také barevné anthocyany a isoflavony (isoflavany jako takové v přírodě neexistují), které jsou flavanoidními deriváty, ale jejich biologická dostupnost a osud v organismu jsou poněkud odlišné. Všechny tyto látky nelze od vlastních flavanoidů v krmivu oddělit ani virtuálně, natož fakticky. Biologické účinky vlastních flavanoidů mohou významně modifikovat – tlumit je, nebo je synergizovat. Protože v krmivu nepodáváme zvířatům čisté flavanoidy (flavonoidy), musíme tuto významnou stránku biologické aktivity vzít v úvahu a zmínit se o ní také, jinak by bylo pojetí této studie jednostranné a nepřineslo praktický užitek.

V této studii se nezmiňujeme u jednotlivých píceň o dalších toxických (resp. potenciálně toxických) látkách, které modifikují účinek celého spektra metabolitů, pokud už

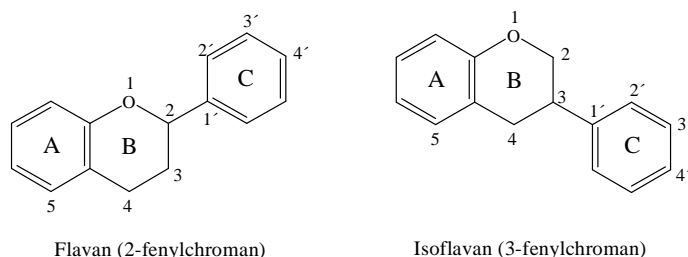
byly probírány v předešlých studiích. Látky, o kterých dříve nebylo hovořeno (anebo bylo hovořeno jen okrajově), uvádíme v tabulkách se sekundárními metabolity kurzívou, abychom upozornili na synergismus nebo antagnismus jejich účinku (s ohledem na účinek flavanoidů).

Autoři

2. BIOSYNTÉZA FENOLOVÝCH LÁTEK

2.1 Biosyntéza flavanoidů

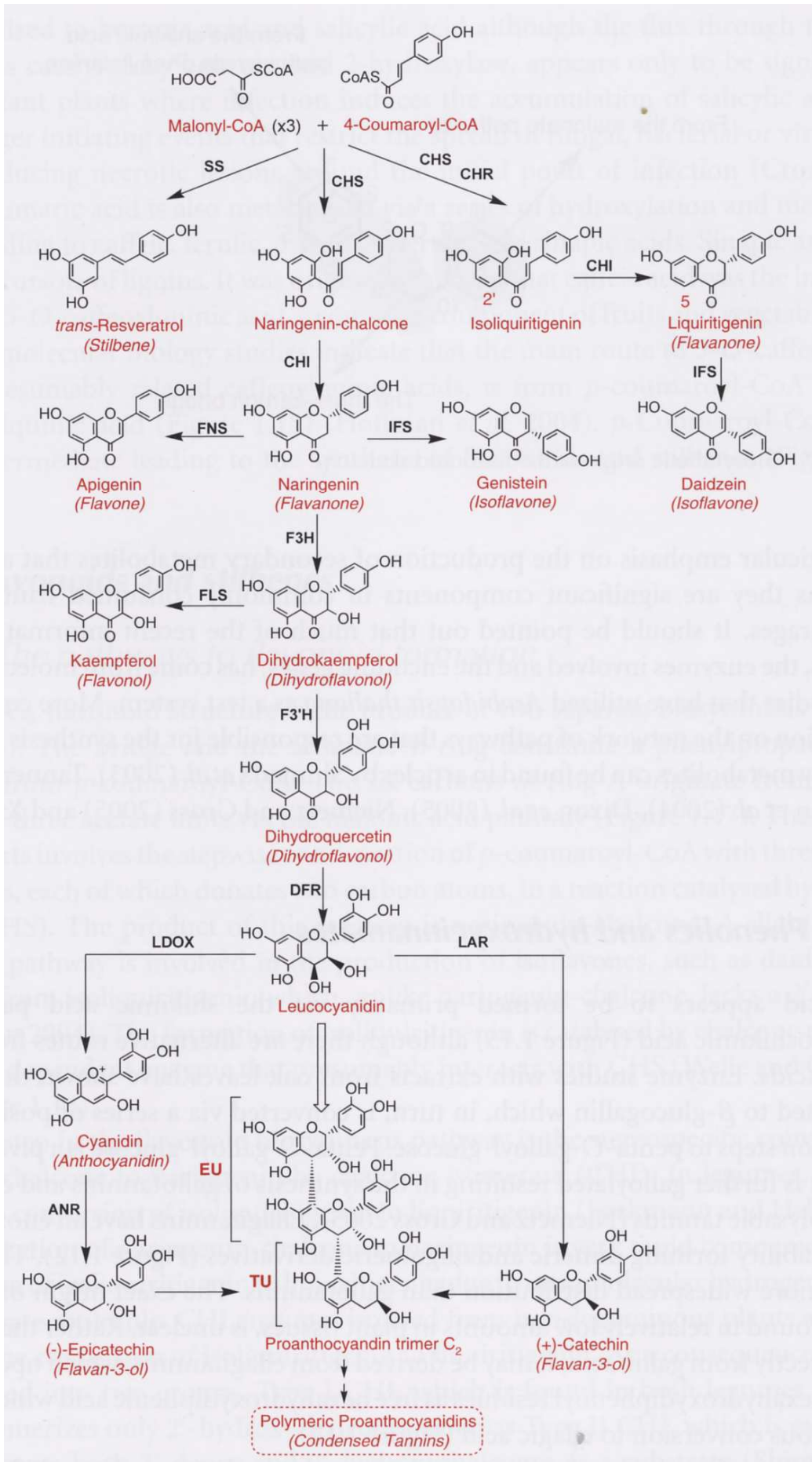
Flavanoidy jsou deriváty 2-fenylchromanu (flavanu); patří k nejrozšířenější skupině sekundárních rostlinných metabolitů (bakterie a houby je však netvoří).



Obr. 1 Základní struktura flavanoidních látek

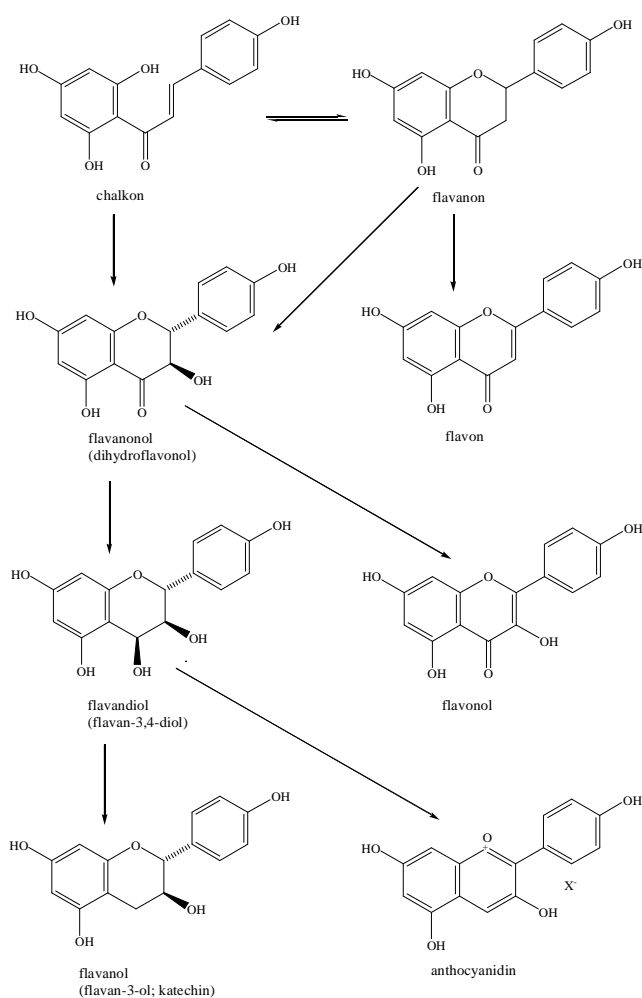
V rámci biosyntézy je kruh A tvořen polyketidovou cestou, kruh C, stejně tak jako C-atomy kruhu B, pocházejí z fenylpropanových jednotek, resp. skořicové kyseliny (biosyntéza probíhá stejně jako v případě stilbenů z jedné molekuly skořicové kyseliny a tří molekul malonyl-CoA). Prvním stupněm blízké flavanoidní struktury je chalkon; po cyklizaci kruhu mezi oběma aromatickými kruhy vznikají vlastní flavanoidy.

Struktura 2-fenylchromanu je zpravidla široce substituována za vzniku 7 strukturálních typů látek, jak o nich bylo už v úvodu hovořeno. Metabolická kaskáda je velmi různotvárná, některé metabolity mohou ovlivňovat vznik látek dalších, do jejich tvorby zasahuje genová exprese ovlivnitelná elicitory vnějšího prostředí, klimatem atd. Nicméně i přesto, že ve spektru sekundárních metabolitů fenolového charakteru (resp. flavanoidního) nacházíme u běžných píceňářských rostlin často až několik desítek těchto látek, je vždy jen několik málo z nich v kvantitativní převaze a je prakticky reprezentantem určitého profilu biologického účinku strukturální skupiny.

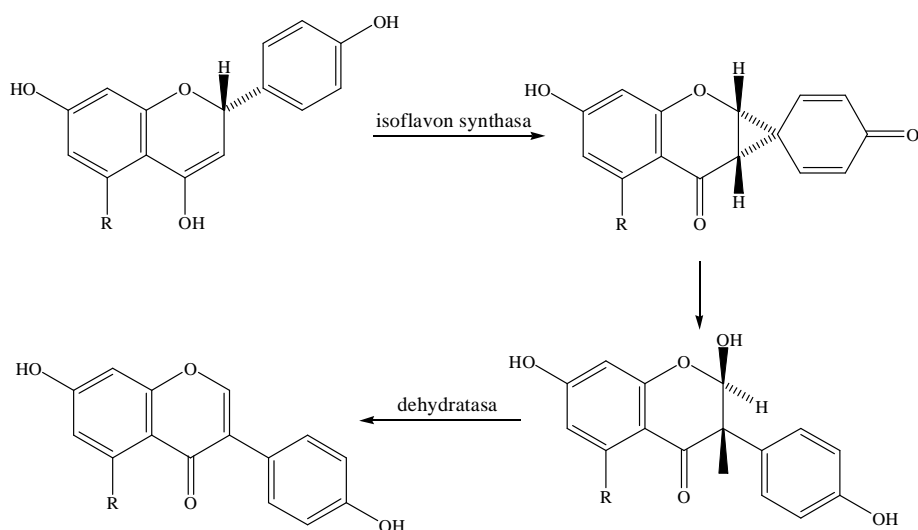


Obr. 2 Schema metabolické cesty a uplatňujících se enzymů při tvorbě stilbenů a flavonoidů. Zkratky enzymů: SS – stilbensynthasa; CHS – chalkonsynthasa; CHR – chalkonreduktasa; CHI – chalkonisomerasa; IFS – isoflavonsynthasa; FNS – flavonsynthasa, FLS – flavonolsynthasa; DFR – dihydroflavonol 4-reduktasa; ANS – anthocyanidin-4-reduktasa; F3H – flavanon 3-hydroxylasa; F3'H – flavonol 3-hydroxylasa; LAR – leukocyanidin 4-reduktasa; LDOX – leukocyanidineoxygenasa; ANR – anthocyanidinreduktasa; EU – extension units; TU – terminal units. (převzato z publikace¹)

Z uvedeného schematu je zřejmé, že v rostlinném materiálu se vyskytují jednotlivé metabolické produkty průběžně (obr. 3) a lze je v něm také identifikovat. Analyticky je to v současné době už relativně snadné, preparačně však podstatně složitější. Tento fakt má vliv na pozdější biologickou aktivitu flavonoidního spektra v píceňkách.



Obr. 3 Základní typy flavonoidních látek, vyskytující se v rostlinném materiálu



Obr. 4 Vznik isoflavonů z enol-formy flavonů

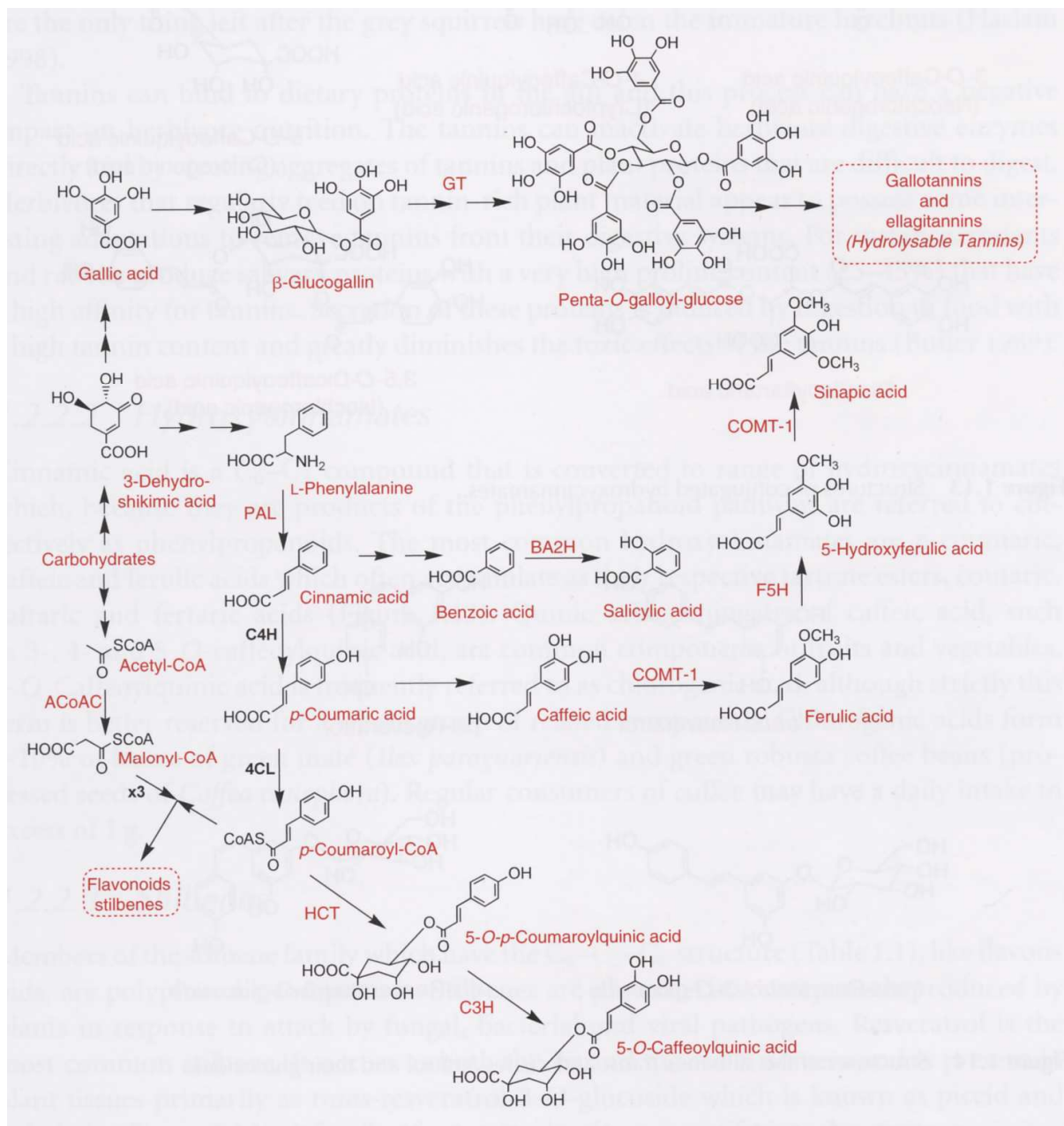
Kromě derivátů 2-fenylchromanu jsou však také velmi důležité deriváty isoflavanu, resp. 3-fenylchromanu (obr. 4), které se běžně vyskytují především v luštěninách (resp. v zástupcích čeledi Fabaceae) a jsou využívány pro svůj nepřehlédnutelný biologický účinek. Na rozdíl od derivátů flavanu se deriváty isoflavanu vyskytují v rostlinných surovinách jen v jedné formě – formě isoflavonů, a proto je pro ně používán přímo výraz isoflavony.

Je pochopitelné, že tyto jednoduché fenolické látky mohou být nalézány jako aglykony, anebo v glykosylované formě. Ačkoliv se jedná o polyhydroxysloučeniny, jsou ve vodě za normálních podmínek obtížně rozpustné (dobře jsou rozpustné ve vodě za varu); rozpustnost aglykonů je podstatně nižší než glykosidů; je v nepřímém vztahu k hodnotám $\log P$.

2.2 Biosyntéza ostatních důležitých fenolových látek

Z důvodu úplnosti pohledu je snad vhodné uvést ještě metabolické cesty dalších fenolových látek, které se v pícech vyskytují, a to šikimátovou cestu, která vede ke vzniku gallo- a ellagitaninů a hydroxyskořicových kyselin (obr. 5).

Řada těchto látek je významným synergizačním faktorem z hlediska biologického účinku flavanoidů. Poznání těchto „doprovodných aktivit“ je však záležitostí natolik složitou, že její realizace stojí prakticky na začátku (uvažujeme-li o humánní aplikaci), v případě výživářství u zvířat nebyla prakticky zahájena.



Obr. 5 Schéma hlavních metabolických cest a vlivu klíčových enzymů při biosyntéze hydrolyzovatelných tříslovin, salicylové kyseliny, hydroxyskořicových kyselin a 5-kafeoylchinové kyseliny. Zkratky enzymů: PAL – fenylalaninammonia-laysa; BA2H – 2-hydroxylasa benzoové kyseliny; C4H – 4-hydroxylasa skořicové kyseliny; COMT-1 – *O*-methyltransferasa kávové/5-hydroxyferulové kyseliny; 4-CL – *p*-kumarát:CoA ligasa; F5H – 5-hydroxylasa ferulové kyseliny; GT – galloyltransferasa; ACoAC – acetylCoA-karboxylasa. (převzato z publikace¹).

3 Fyzikálně-chemická charakteristika flavanoidních látek

Tab. 1 Fyzikálně chemické charakteristiky flavanoidů

Charakteristika	Deriváty		
	flavanu	flavonu	isoflavonu
Vzhled	šedavé až růžové	světle až jasně žluté	žlutavé
Organoleptické vlastnosti	bez chuti a bez zápachu		
T. tání	~100 – 300 °C		
Rozpusťnost	výborně rozpustné v nízkomolekulárních alkoholech (methanol-propanol), zčásti v acetonu, aglykony zpravidla v ethyl-acetátu. Ve vodě za studena nerozpustné (i když se jedná o glykosidy s relativně velkou sacharidovou složkou), dobře rozpustné ve vodě vřící. Dobře se rozpouštějí (za tvorby solí) v roztocích alkalických hydroxidů.		
Stabilita	V suchých rostlinných částech (a v čistém stavu) stabilní, s výjimkou některých aglykonů (např. kvercetin, který za přístupu světla a vlhkosti zčásti polymerizuje). Ačkoliv jsou glykosidy stabilnější než aglykony, v průběhu zpracování rostlinného materiálu (sušení, zapaření píce, napadení mikromycetami), dochází až k 50% rozkladu.		
Toxicita	Zcela netoxické, vedlejší úč. nejsou popisovány	Zcela netoxické, vedlejší úč. jsou poměrně vzácné	Netoxické, ale možnost nežádoucích interakcí a podpory chorobných procesů
Reálná využitelnost	Ve formě definovaných čištěných směsí	Ve formě definovaných čištěných směsí, také jako individuální látky	Ve formě definovaných čištěných směsí

4. Biologická aktivita flavanoidů

4.1 Biologická aktivita obecně

Jednoznačně definovat biologickou aktivitu flavanoidů je možné poměrně přesvědčivě pouze v systémech *in vitro*, v nichž jsou používány jako objekt studia izolované buňky (nanejvýše izolované orgány nebo jejich části) a enzymové systémy. V systémech *in vivo* je to poměrně obtížné, protože velmi záleží na typu zvířete a tím jeho enzymové výbavě. Tato široká diverzita komplikuje výzkum biologických účinků, zpomalovaný navíc představou, že flavanoidy (jak bylo zjištěno u lidí) jsou látkami netoxickými, s relativně nízkou biologickou dostupností.

Základní biologické účinky jsou následující²:

- Aktivita „vitaminu P“ – snížení kapilární permeability a fragility,
- Antioxidační a antiradikálová aktivita
- Protizánětlivý účinek (zásah do metabolismu arachidonové kyseliny),
- Ovlivnění krevní srážlivosti (inhibice trombocytární agregace),
- Antialergická aktivita,
- Hepatoprotektivní (a choleretická) aktivita,
- Spasmolytická aktivita,
- Snížení hladiny cholesterolu,
- Antiinvazní aktivita (antimikrobiální, cytostatická),
- Chelatace železa a některých dalších kationtů,
- Inhibice některých enzymů (histidinokarboxylasy, elastasy, hyaluronidasy, cAMP-fosfodiesterasy, aldosareduktasy, lipoxygenasy, cyklooxygenasy, nespecificky katechol-*O*-methyltransferasy),
- Stimulace některých enzymových systémů (prolinhydroxylasy).

4.2 Nejčastěji se vyskytující a používané flavanoidy³

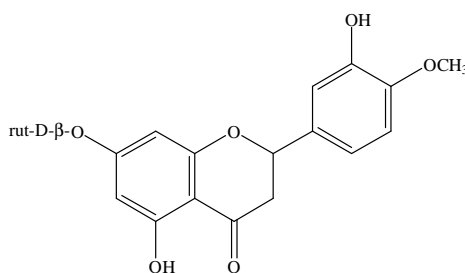
V tomto přehledu uvádíme sloučeniny, které jsou nejen komerčně dostupné a laciné, což umožňuje jejich široké použití, ale rovněž proto, že většina biologických pokusů je vázána právě na tyto struktury. Tyto látky mohou být v pícech nalezeny, případně jsou navrženy pro výrobu doplňkových směsí pro zvířata.

4.2.1 Flavanony

Tyto bílé až bělavé látky jsou jen slabě rozpustné vodě (ačkoliv se jedná většinou o glykosidy); v alkalickém prostředí se zbarvují do žluta a jejich fenoláty jsou ve vodě rozpustné dobře.

Hesperidin (hesperetin 7-rhamnoglukosid, hesperetin 7-rutinosid, vitamin P)

[(2*S*)-7-[[6-*O*-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glukopyranosyl]oxy]-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-on; CAS 520-26-3].



hesperidin

Účinky a použití: hesperidin je v účinku odlišný ve srovnání s dalšími citrusovými flavanoidy, např. kvercetinem, rutinem, diosminem; ovlivňuje permeabilitu krevních cév v průběhu jejich konstriktce. Zatímco ostatní flavony vykazují při topické aplikaci na kapilární plexus krysího mesenteria přímý vazokonstrikční účinek, hesperidin a některé jeho deriváty jsou prakticky neúčinné. V kombinaci s diosminem zvyšuje tonus lymfatického systému. Podobně jako některé jiné flavanoidní látky, nemá hesperidin účinek na kapilární rezistenci. Byl pozorován jeho antiedematózní účinek při experimentálně vyvolaném zánětu. Tlumivý účinek na hyaluronidasu, na hexosaminidasu a stejně tak jako bradykininový antagonismus jsou poměrně malé, přesto se však mohou terapeuticky uplatnit. Antioxidační vlastnosti a vychytávání volných kyslíkových radikálů je v porovnání s jinými flavonoidy nevýznamné. Hesperidin a blízké flavonoidy stimulují aktivitu fosforylasa-kinasa a jiných kinas *in vitro* a mohou sloužit jako pomocný prostředek pro jejich diferenciaci. U látky nebyly nalezeny antibakteriální vlastnosti, antivirové účinky jsou malé, zřejmý je jen antimykotický účinek proti *Botrytis cinerea*, *Trichoderma glaucum* a *Aspergillus fumigatus*.

Hesperidin samotný (často v kombinaci s jinými citrusovými flavonoidy, zejména s diosminem) je používán pro odstraňování vaskulárních potíží (hemoroidů, venózních varixů). Zvyšuje venózní tonus, snižuje městnání krve, obnovuje kapilární permeabilitu a zlepšuje cirkulaci lymfy. Může zvyšovat venózní tonus a snížit městnání zvýšením vaskulární

odpovědi k adrenergní stimulaci. Jeho protizánětlivé účinky vedou k obnově normální kapilární permeability; inhibuje PDE, zvyšuje hladinu intracelulárního cAMP což má za následek snížení produkce prozánětlivých PGE₂, PGF₂ a TXB₂. Bude-li brán v úvahu jistý analgetický efekt, pak je spíše periferní, nikoli centrální. Flavanoid také snižuje tvorbu ROS a inhibuje růst některých tumorů.

Perorálně je hesperidin používán pro tlumení rozvoje akutních interních hemoroidů, prevenci jejich relapsů, lymfedemů vzniklých po chirurgickém odnětí prsních nádorů, pro ovlivňování venózních varixů a venózního městnání (ulcus cruris).

Nežádoucí a vedlejší účinky: může navodit běžné GIT symptomy (abdominální bolesti, průjem, gastritida).

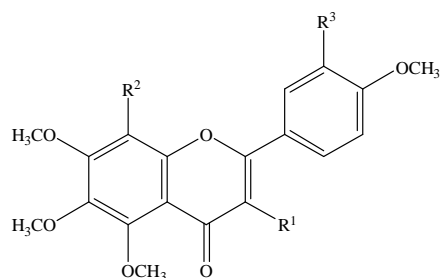
Interakce: nejsou popisovány.

Poznámka: hesperidin je velmi často kombinován s diosminem; praktická využitelnost této směsi je podstatně lepší než v případě jednotlivých látek. Rozpustnost hesperidinu je nízká, a proto je nemalé množství látky metabolizováno střevní mikroflórou a odchází stolicí.

Ostatní flavanoidy citrusových plodů (methoxylované)

Hesperidin je hlavním flavanonovým derivátem v oplodí hesperidia *Citrus reticulata* BLANCO (syn. *Citrus deliciosa* TEN., *Citrus nobilis* ANDR. (non LOUR.), *Citrus nobilis* ANDR. var. *genuina* TANAKA, *Citrus nobilis* ANDR. var. *major* KERR.), minoritní podíl tvoří tangeretin a nobiletin, v případě flavanoidního koncentrátu z *C. sinensis* (L.) OSBECK je přítomen navíc sinensetin; Obsah hesperidinu v perikarpiu plodů z citronníků okruhu *C. reticulata* BLANCO závisí na druhu, resp. odrůdě (zpravidla 7-10 % hesperidinu), v případě *C. sinensis* (L.) OSBECK je ~6 % hesperidinu. Flavanoidní preparáty mohou tedy obsahovat (v závislosti na výchozí surovině) nemalé množství methoxylovaných flavanonů.

V současnosti je flavanoidní koncentrát (případně více-méně čistý hesperidin) získáván z oplodí různých citronníků, které vzniká jako odpad při průmyslové produkci citrusových šťáv; snadná dostupnost odpadní suroviny umožňuje produkovat tyto látky v poměrně velkých množstvích.



tangeretin $R^1=R^3=H, R^2=OCH_3$

nobiletin $R^1=H, R^2=R^3=OCH_3$

sinensetin $R^1=R^2=H, R^3=OCH_3$

Účinky a použití: methoxylované flavony (tangeretin a sinensetin) jsou vůči oxidačním procesům stabilnější než ostatní flavanoidy. Tyto látky vykazují příznivé účinky na kardiovaskulární systém: snižují trombocytární agregaci a rychlost erytrocytární sedimentace (experimentální zvířata, *in vitro*). nobiletin má z hlediska prevence trombózy dokonce významnější účinek než heparin. Trombocytárně antiagregační účinek methoxylovaných flavonů je vyšší než u kvercetinu, rutinu nebo hesperidinu. V rámci této skupiny je z hlediska antiagregačního nejaktivnější sinensetin, nejnižší aktivitu vykazuje v oblasti uvedeného účinku tangeretin. Konzumace methoxylovaných flavonů ve formě ovoce může snížit hladinu sérových lipidů (v případě experimentu na zvířatech snižuje dieta s obsahem 1 % tangeretinu (případně směsi tangeretinu a nobiletinu) signifikantně jak hladinu celkového cholesterolu, tak LDL-Ch a TAG. Tyto flavony mohou alterovat lipidový metabolismus v játrech, mají určité imunologické vlastnosti (tangeretin snižuje expresi histokompatibilních antigenů třídy II v humánních krevních monocyttech). Avšak ani tangeretin, ani nobiletin nesnižují antigenem indukované uvolňování histaminu. Podobně jako jiné flavanoidy mají antioxidační vlastnosti (pozorovatelné např. jako zábrana lipidové peroxidace).

Mohou působit preventivně proti vývoji kanceróz v důsledku jejich antioxidační aktivity a dalších protektivních účinků; tangeretin navozuje apoptózu buněk HL-60, spolu se nobiletin indukuje jaterní metabolismus a detoxikaci některých uhlovodíkových karcinogenů. Obě látky inhibují také skvamózní karcinom a gliosarkom v buněčných kulturách. Tyto sloučeniny však neinhibují proliferaci normálních buněk, což vyvolává představu, že působí specificky jen vůči tumorovým buňkám; *in vitro* byla prokázána aktivita vůči liniím některých typů neoplastických buněk (melanom, prostata, tlusté střevo, plíce). Nobiletin má protizánětlivý účinek dosahující ~68 % hydrokortisonu. Tetramethoxyflavony vykazují *in*

vitro antivirovou aktivitu vůči rhinoviru. Tangeretin může také indukovat cytochrom P450 1A2 (CYP 1A2) patrně zvýšením transkripce genu.

Methoxylované flavony jsou používány při venózní insuficienci, venózních varixech, kardiovaskulárních onemocněních, hyperlipidemiích, kataraktě a zhoubných novotvarech.

Nežádoucí a vedlejší účinky: nejsou popisovány.

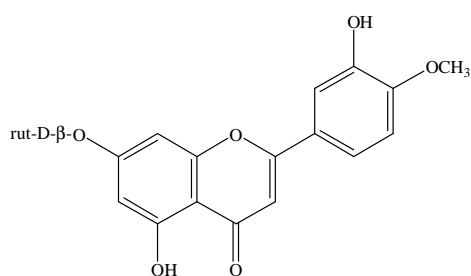
4.2.2 Flavony

Nažloutlé nebo žluté jemně krystalické látky, jsou prakticky nerozpustné ve studené vodě, podstatně lépe se rozpouštějí ve vodě horké. Jsou bez zápachu a zpravidla a bez chuti; někteří zástupci této skupiny však mohou chutnat v etanolových nebo vodných roztocích hořce (např. etanolový roztok kvercetinu).

Diosmin

[7-[[6-*O*-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D -glukopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-on; CAS 520-27-4].

Vyskytuje se přirozeně v řadě vyšších rostlin, je pravidelnou součástí flavanoidního komplexu z oplodí hesperidií citrusových plodů, komerčně je však vyráběn z hesperidinu: po acetylaci acetanhydridem v pyridinu; ke vzniklému okta-acetátu chlazenému v ledu je přidán brom v bezvodém chloroformu a směs je vystavena expozici UV světla. Po této bromaci (Br v poloze 3) je eliminován bromovodík za působení ethanolového roztoku hydroxidu sodného za vzniku diosminu.



diosmin

Účinky a použití: diosmin je dehydrohesperidin a je proto naprosto zřejmé, že se bude běžně vyskytovat ve směsi citrusových flavanoidů jako produkt metabolismu v rostlinné tkáni. Jako rutinový derivát snižuje kapilární permeabilitu, zvyšuje jejich odolnost a venózní tonus; v kombinaci s ostatními citrusovými flavanoidy se uplatňuje v prevenci (a také terapii)

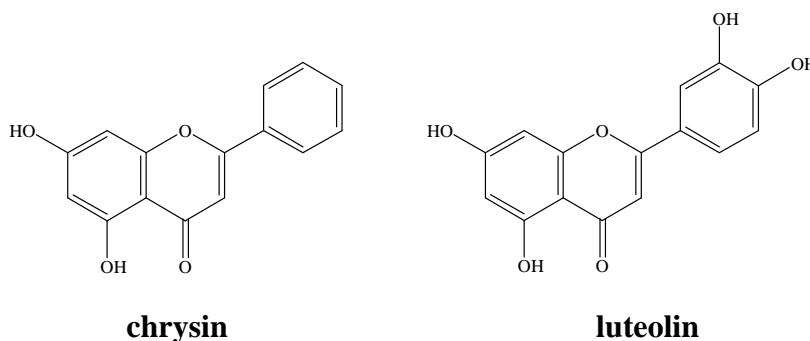
venózních problémů. Diosmin zvyšuje venózní tonus (potlačení odbourávání noradrenalinu), snižuje venózní městnání, upravuje kapilární permeabilitu (protizánětlivým účinkem), zvyšuje lymfatický tok. Může také zvýšit tonus cév a snížit městnání krve vaskulární odpovědí k adrenergní stimulaci. Zvyšuje hladiny intracelulárního cAMP, který se podílí na snížení tvorby prozánětlivých PGE₂, PGF₂ a TXB₂, může také snižovat tvorbu volných radikálů. Inhibice ATP-dependetního toku Ca²⁺ iontů přes plazmatickou membránu, nalezená u některých flavanoidů, u diosminu chybí. U experimentálně navozených akutních edémů bylo zjištěno, že brzdí jejich rozvoj a tlumí extravasaci proteinů; při vyšších koncentracích diosminu dochází přitom zároveň ke snížení uvolňování histaminu. Mezi další účinky pozorované *in vitro*, které mohou přispívat k protizánětlivému efektu látky patří vzestup tkáňových koncentrací aktivátoru plasminogenu a slabé vychytávání kyslíkových radikálů a poměrně velmi slabý účinek proti lipidové peroxidaci. V klinických podmínkách byl zjištěn úbytek některých lysozomálních enzymů v séru (β-glukuronidasy, arylsulfatasy a N-acetylglukosaminidasy).

Metabolit diosminu (aglykon diosmetin) vykazuje určité hepatoprotektivní účinky, působí antioxidačně, zvyšuje hladiny GSH a snižuje prooxidaci lipidů.

Diosmin je používán pro ovlivnění akutních interních hemorhoidů, prevenci relapsů tohoto stavu, příznivě ovlivňuje venózní varixy a žilní městnání (stabilizuje žilní stěnu). Používá se také při subkonjunktivních a retinálních hemorhagiích, lymfedemech vzniklých po chirurgickém odstranění nádorů prsu a při krvácení z dásní. Diosmin se zdá být vhodnou látkou pro použití jako jaterní chemoprotektivum. Dosud není k dispozici dostatečné množství klinických studií, které by umožnily jednoznačně vyhodnotit terapeutický účinek této látky.

Nežádoucí a vedlejší účinky: mohou být pozorovány vedlejší efekty v GIT, zahrnující bolesti v břiše (žaludku), průjemy, gastritidy; u ~20 % příjemců byla pozorována zvýšená kyselost žaludku a bolest v oblasti jater. U citlivých jedinců se mohou objevit závratě, bolesti hlavy, sucho v ústech, vysychání nosní sliznice, případně ekzémy.

Interakce: nejsou popisovány.



Chrysin (5,7-dihydroxyflavon, chrysidenon 1438)

[5,7-Dihydroxy-2-fenyl-4H-1-benzopyran-4-on; CAS 480-40-0]

Je získatelný z jádrového dřeva některých borovic (*Pinus monticola* DOUGL., *P. excelsa* WALL., *P. aristata* ENGELM.), nati mučenky (*Passiflora incarnata* L.), květů lípy stříbrné (*Tilia tomentosa* MOENCH.) a nati některých kakostů (*Geranium* L. sp.).

Účinky a použití: snižuje uvolňování histaminu (tlumí tvorbu IL-4), stimuluje uvolňování oxidu dusnatého; tento proces je nezávislý na obsahu Ca^{2+} a je mediován patrně PI3-kinasou. Působí jako vasodilatační faktor na rezistentní cévy. Má antioxidační vlastnosti – inhibuje xanthinoxidasu (EC 1.1.3.22) což umožňuje jeho potenciální použití z hlediska prevence oxidačního ischemicko-reperfuzního poškození a při dně. Vykazuje určité protizánětlivé vlastnosti.

Chrysin má potenciální antikancerogenní účinky: může se významně uplatnit v indukci apoptózy, působí supresi lipopolysacharidem indukované COX-2 exprese inhibicí nukleárního faktoru pro IL-6, indukuje UDP-glukuronosyltransferasu 1A1 (EC 2.4.1.17) a tím může snižovat dostupnost karcinogenů z potravy, inhibovat cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1) a 1A2 (CYP 1A2), které mohou aktivovat potenciálně karcinogenní heterocyklické (aromatické) aminy pocházející z metabolismu potravy. Jsou k dispozici výsledky předběžných studií hovořící o tom, že chrysin může snížit syntézu estrogenů jako aromatasový (estrogen synthasový) inhibitor podobně jako chemoterapeutika používaná při léčbě karcinomů prsu (anastrozol, letrozol). Může být také použit jako aditivní prostředek při léčbě kolorektálního karcinomu, působí antimutageně vůči některým chemickým mutagenům (PhIP) a (B(a)P) v bakteriích a lidských HepG2 buňkách.

Bylo také zjištěno, že působí jako inhibitor fungální 17 β -hydroxysteroid dehydrogenasy (*Cochliobolus lunatus* NELSON et HAASIS; anamorfní stadium *Curvularia lunata* (WAKKER) BOEDIJN); předpokládá se, že může inhibovat i podobnou dehydrogenasu lidskou.

Existuje domněnka, že chrysin je potenciální elicitor hladiny testosteronu v lidském těle. Studie *in vitro* prokázaly, že může inhibovat aromatasu a snižovat aromatizaci androstendionu a testosteronu na estrogen a dihydrotestosteron. Humánní studie ovšem ukázaly, že nezvyšuje hladiny testosteronu, je-li podán v kombinaci s prekurzory androgenů (androstendion, DHEA).

Z dalších účinků je nutno uvést aktivitu vůči HIV (existují zprávy, že blokuje HIV transkripční aktivaci pravděpodobně blokádou kasein kinasu II), váže se na benzodiazepinové

receptory a může navodit určitý anxiolytický efekt; v současnosti je pokládán za částečného benzodiazepinového agonistu, protože u něho nebyl nalezen vliv na paměť, antikonvulzivní, svalově-relaxační a sedativní aktivita. Na rozdíl od svých derivátů nemá antihyperglykemickou aktivitu; výsledky některých studií ukazují, že inhibuje uvolňování inzulínu. Může působit jako látka, chránící organismus před škodlivým vlivem UV záření.

Biologická dostupnost po p. o. podání je nízká; indukuje UGT1A1, což vede k jeho vlastní eliminaci. Většina látky je vyloučena intestinální cestou a metabolizována v játrech (tvorba glukuronidu a sulfátu), z důvodů omezené biologické dostupnosti je látka pokládána za nevyužitelnou jako léčivo.

Nežádoucí a vedlejší účinky: nejsou popisovány.

Luteolin (Digitoflavon, cyanidenon 1470)

[2-(3,4-Dihydroxyfenyl)-5,7-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-on; CAS 491-70-3]

Luteolin je získatelný z taxonů *Ajuga decumbens* THUNB., *Dracocephalum integrifolium* BUNGE, *Ixeris denticulata* f. *pinnatipartita* KITAG, *Veronica peregrina* L. a *Pteris multifida* POIR., případně se získává polosynteticky z florogluciolu a hesperidinu.

Účinky a použití: vykazuje výrazný protizánětlivý účinek (karagenový test), výrazně snižuje objem pleurálního exudátu bez zřetelných změn v celkovém počtu leukocytů v tomto exudátu, snižuje tvorbu peroxidu vodíku v makrofágu, stimulovaným opsonizovaným zymosanem, tlumí tvorbu oxidu dusnatého patrně prostřednictvím iNOS enzymové exprese. Vykazuje také inhibiční efekt na ka aktivitu IL-5, závislý na dávce, který je významný z hlediska alergického zánětu spojeného s eosinofily.

Ukázalo se, že luteolin výrazně antagonizuje kontrakce navozené acetylcholinem a histaminem ve hladké svalovině bronchů. To napovídá, že látka má přímý spasmolytický účinek.

U imunodeficientních zvířat a pacientů s bronchitidou navozuje luteolin příznivý imunomodulační účinek, má antitussickou a expektorační aktivitu bez anestetických vlastností a slabou aktivitu antibakteriální; tyto biologické účinky příznivě přispívají k ovlivnění bronchitid. Má mírný vliv na krevní koagulaci a určitý antihypertenzní účinek (je patrně agonistou β -receptorů). Snižuje také rezistenci v koronárních cévách a nemá vliv na spotřebu kyslíku myokardem. Byl u něho prokázán také určitý antikarcinogenní účinek.

Nežádoucí a vedlejší účinky: nejsou popisovány.

Interakce: nejsou popisovány.

Kořen šiřáku bajkalského (*Scutellariae radix*; Huangqin)

(Suchý extrakt z kořenů 5:1)

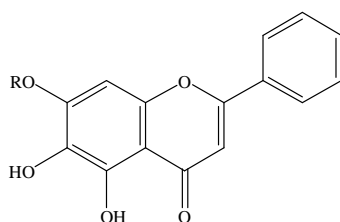
(Flavonoidní frakce z kořenů s obsahem 95 % flavonoidů)

(Baikalin 95%)

(*Scutellaria baicalensis* GEORGI, Lamiaceae – šiřák bajkalský)

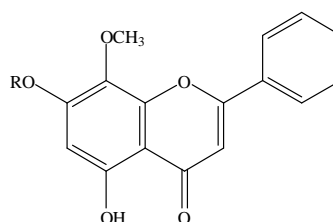
Kořen obsahuje:

1. *flavony* – chrysin, baikalein, norwogonin, wogonin, baikalein 7-methylether, skullkapflavon I, tenaxin, skutellarein, hispidulin aj.,
2. *flavon-O-glykosidy* – baikalin (12-17 %), wogonosid, oroxylin A 7-O- β -D-glukopyranosiduronid, skutellarin aj.
3. *flavon-C-glykosidy* – 6-C- β -D-glukopyranosyl-8-C- α -L-arabinopyranosylchrysin, 6-C- α -L-arabinopyranosyl-8-C- β -D-glukopyranosylchrysin aj.
4. *flavanony* – dihydrobaikalein, dihydrooroxylin A, karthamidin, isokarthamidin aj.
5. *chalkony* – 2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalkon.



baikalein R=H

baikalin R= β -D-glcA



wogonin R=H

wogonosid R= β -D-glcA

Účinky a použití: flavonoidy šiřáku mají schopnost interagovat s GABA-A receptory a navozovat účinek podobný benzodiazepinům. Baikalein vykazuje slabé antipyretické vlastnosti, na základě předběžných studií lze říci, že může působit antimutageně a tlumit účinek α -glukosidasy (EC 3.2.1.20). Baikalin má silný protizánětlivý účinek: může snižovat zánět a odstraňovat bolest v postiženém ložisku patrně inhibicí prozánětlivých cytokinů, oxidu dusnatého a PGE₂, je rovněž schopen inhibovat růst tumorů a tlumit proliferaci nádorových buněk. Je u něho popsán příznivý vliv při infekcích HIV-1 a replikace inhibicí HIV reversní transkriptasy (EC 2.7.7.49). Jak baikalein tak baikalin jsou údajně účinnější zhášecí volných radikálů než α -tokoferol, mají antihistaminovou, anticholinergní a papaverinovou aktivitu. Spolu s wogoninem zvyšují vaskulární permeabilitu při zánětu.

Všechny tyto sloučeniny (baikalein, baikalin, wogonin a wogonosid) snižují trombocytární agregaci, wogonin inhibuje depozici triglyceridů v játrech a zvyšuje sérové hladiny HDL-Ch u zvířat s cholesterolovou dietou.

Sumární extrakt má kromě antibakteriálních (gram-pozitivní, 5,7,2',6'-tetrahydroxyflavanon) a antivirových účinků také antifungální aktivitu (proti *Candida albicans*), vykazuje také diuretické a antihypertenzní vlastnosti.

Extrakt je používán k ovlivnění infekcí GIT a respiračního traktu, alergické rhinitis, virové hepatitidy, HIV/AIDS, nefritid, zánětů ledvinné pánvičky, bolestivých otoků a horečky. Nalezl také uplatnění při spále, bolestech hlavy, nervové podrážděnosti, horkosti v obličeji, křečích a epilepsii a hořké pachuti v ústech.

Nežádoucí a vedlejší účinky: extrakt je velmi dobře snášen, existují však zprávy o vzácném výskytu hepatotoxicity. U citlivých osob se může objevit také pneumonitis.

4.2.3 Flavonoly

Vlastnosti flavonolů jsou podobné jako vlastnosti flavonů; vlivem přítomnosti OH skupiny v poloze C-3 jsou tyto látky poněkud polárnější, i když prakticky (z hlediska rozpustnosti ve vodě) se tato skutečnost příliš významně neprojevuje.

Kvercetin (Meletin; soforetin; cyanidenolon 1522)

[2-(3,4-Dihydroxyfenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-on; CAS 117-39-5]

Kvercetin je získatelný především z nati *Fagopyrum esculentum* MOENCH., dále z taxonů *Quercus mongolica* FISH., *Apocynum venetum* L., *Alpinia officinarum* HANCE, *Loranthus parasiticus* (L.) MERR., *Biota orientalis* (L.) ENDL., *Hypericum ascyron* L. Je získatelný hydrolyzou kvercetinových glykosidů z taxonů rostlin, v nichž tvoří ve flavonoidním spektru převahu.

Účinky a použití: kvercetin působí antioxidačně, protizánětlivě, oxiduje tvorbu oxidu dusnatého a tyrosin kinasu (vedoucí k inhibici dělení a růstu T-buněk a některých buněk kancerózních). Protizánětlivý účinek kvercetinu může být vysvětlen inhibicí tvorby a aktivity leukotrienů a prostaglandinů a inhibicí uvolňování histaminu z bazofilů a žírných buněk. Předběžné studie ukazují, že může zpomalovat tvorbu COX-2 (tento efekt však nebyl pozorován *in vivo*). Zdá se, že může působit podobně jako kromolyn, inhibující antigenem stimulované uvolňování histaminu z žírných buněk u pacientů s alergickou rhinitidou. Kvercetin snižuje také kapilární fragilitu a může přinést také určitou ochranu proti vývoji diabetické katarakty patrně inhibicí aldosa reduktasy v čočce. Protizánětlivé a antioxidační

účinky mohou odpovídat za pozorované příznivé efekty u mužů s chronickou nebakteriální prostatidou. Látka také snižuje riziko zhoubného bujení inaktivací prekurzorů malignity, případně inhibicí karcinogeneze. Dosud neuzavřené studie poskytují představu, že kvercetin může mít inhibiční efekt na různé typy nádorů (prsů, ovarií, endometria, žaludku, tlustého střeva, plic, dlaždicobuněčného karcinomu a některých leukémií); má antiestrogenní účinek v liniích buněk prsního karcinomu, inhibuje také estron sulfatasu a syntézu estrogenů v jaterních buňkách. Existující důkazy naznačují, že upravuje intestinální buněčnou homeostázu mědi, železa a manganu. Ačkoliv se věří tomu, že kvercetin může mít protektivní účinek vůči srdečním onemocněním, krátkodobé podávání nevykázalo žádný efekt na jakýkoliv známý rizikový faktor uplatňující se při vývoji těchto chorob. Byla zjištěna také inhibice trombocytární agregace navozená kolagenem a ADP avšak v koncentracích podstatně vyšších než jsou běžné perorální dávky. Inhibuje schopnost monocytů atakovat buňky vaskulárního endotelu a přispívá tak ke zpomalení rozvoje aterosklerózy. Ukazuje se, že kvercetin může přinést určitý užitek jedincům se schizofrenií za předpokladu, že je kombinován s dalšími antioxidanty a konvenční terapií. Z hlediska antiinvazního vykazuje účinek proti retrovirům, Herpes simplex viru, Polio-viru, viru parainfluenzy a respiratorním syncytiálním virům.

Biologická dostupnost kvercetinu je velmi variabilní a závisí na zdroji (resp. na krystalografickém statusu látky). Literatura uvádí, že glykosidy kvercetinu nejsou absorbovatelné z GIT a musí být ve střevě hydrolyzovány. Plazmatické koncentrace glukuronidu a sulfátu kvercetinu nebo nekonjugovaného kvercetinu (uvolněného z glykosidů) jsou vyšší u žen než u mužů; je-li však podán kvercetin ve formě aglykonu, nejsou změny u obou pohlaví pozorovány.

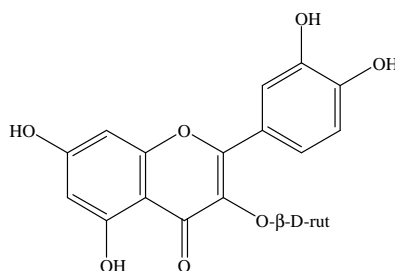
Kvercetin je používán jako preventivní prostředek ke zpomalení vývoje aterosklerózy, při hypercholesterolemii, onemocnění koronárních cév, vaskulární insuficienci, diabetes mellitus, kataraktě, alergické rhinitidě, peptickém vředu, schizofrenii, zánětech, astmatu, dně, virových infekcích, CFS, jako prevence zhoubného bujení a prostředek pro ovlivnění chronické bakteriální prostatitidy.

Nežádoucí a vedlejší účinky: u citlivých jedinců se může objevit bolest hlavy a mravenčení v končetinách. Je nefrotoxický v dávce vyšší než 945 mg/m².

Rutin

[3-[[6-*O*-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glukopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyfenyl)-5,7-dihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-on; CAS 153-18-4).

Rutin je získatelný především z pupkat *Sophora japonica* L., případně nati *Fagopyrum esculentum* MOENCH. a *Fagopyrum tataricum* (L.) GAERTN.



rutin

Účinky a použití: rutin je antioxidant, zhášec volných radikálů a chelátor železa. Byl u něj nalezen pozitivní vliv na snížení kapilární fragility a permeability, provedené studie jsou však v tomto ohledu ne zcela přesvědčivé. Působí vazokonstrikčně, antiedematózně a protizánětlivě. V novějších studiích je popsána inhibice neenzymové lipidové peroxidace, antiradikálový účinek (snížení koncentrace superoxidového aniontu) a tlumení aktivity myeloperoxidasy. Snižuje také aktivitu 5-LOX, 12-LOX, COX, fosfolipasy A₂, nepřímo snižuje trombocytární agregaci stimulací syntézy prostacyklinů a EDRF v endotelu cév. Má ochranný vliv na organismus vůči poškození navozeném asbestózou, cytotoxickému efektu oxidovaných LDL a poškození žaludeční sliznice ethanolom. Působí velmi příznivě v případě střevních zánětů. Jako aditivum do potravy vykázal aditivní účinek proti poškození DNA způsobeném hepatokarcinogeny. *In vitro* vykazuje rutosid četné další biologické účinky jejichž terapeutická relevantnost je však nejistá; tlumí aktivitu aldosa reduktasy a neenzymovou glykosylaci proteinů (Maillard). Dalšími účinky jsou brždění účinku Na⁺/K⁺-ATPasy na myokard a skeletární svaly, tlumení účinku cAMP-dependentní fosfodiesterasy a ovlivnění aktivity myosin-ATPasy. Rutin se váže na benzodiazepinový receptor, má analgetické vlastnosti, které jsou vysvětlitelné na základě interference s prostacykliny. Vykazuje také antimutagenní účinek a působení proti aflatoxinu B₁.

Po aplikaci je rutin hydrolyzován v GIT za vzniku kvercetinu, zodpovědného údajně za řadu účinků rutinu. Ukazuje se, že kvercetin vzniklý z rutinu je absorbován lépe u žen než u mužů (údaje u zvířat chybí); rozdíly v biologické dostupnosti u obou pohlaví nejsou ještě uzavřeny. Resorbováno je až 50 % perorálně podané dávky; po bakteriální hydrolyze se ve střevě uvolňuje glykon, který je detekovatelný ve volné a konjugované formě (látko podléhá patrně enterohepatálnímu oběhu). V krvi se nacházejí 4 hlavní metabolity.

Rutin je používán jako ochranný prostředek vaskulárního systému, pro snížení kapilární permeability a fragility, žilních varixech, posttrombotickém syndromu, ulcus cruris, vnitřnímu krvácení, hemoroidům, prevenci iktu a prevenci mukositózy spojené s léčbou nádorů. V kombinaci s trypsinem a bromelainem je používán perorálně při osteoartritidě.

Nežádoucí a vedlejší účinky: po perorálním podání se mohou objevit alergické kožní reakce (zarudnutí kůže), vyrážka, případně obvyklé symptomy GIT.

4.2.4 Flavanoly a proanthocyanidiny

Flavan-3-oly (katechiny, leukoanthocyanidiny) jsou předstupně proanthocyanidinů, které vznikají kondenzací katechinových jednotek za vzniku dimérů až oligomerů, vedoucích následně po další kondenzaci až ke katechinovým (kondenzovaným) tříslovinám. Pojmem proanthocyanidiny lze označit všechny přírodní bezbarvé flavanoly, které po zahřívání se zředěnými minerálními kyselinami vytvářejí barevné anthocyanidiny.

Flavonoly a proanthocyanidiny jsou prakticky bezbarvé (až narůžovělé) sloučeniny, ve vodě při normální teplotě obtížně rozpustné, které disponují kromě jiného výrazným antioxidačním efektem. V rostlinných surovinách se vyskytují zpravidla oba dva typy sloučenin současně (flavonoly často také ve formě 3-galloylesterů), což je pochopitelné, protože flavonoly jsou biosyntetickými předstupni proanthocyanidinů.

Čajovníkový list (*Camelliae folium*, syn. *Theae folium*)

(Suchý standardizovaný extrakt s obsahem 98 % polyfenolů, z toho 80 % katechinů, 0,1 % kofeinu; TEANOVA 80)

(Suchý standardizovaný extrakt s obsahem 20 % L-theaninu; TEANOVA™ L20)

(Suchý standardizovaný extrakt s obsahem 70 % polyfenolů, z toho 60 % katechinů, 1 % kofeinu; TEANOVA™ D60),

[(-)-Epigallokatechin-3-gallát 98%; TEANOVA™ EGCG]

(Suchý standardizovaný extrakt ze zeleného čaje s obsahem 98 % (95 %, 90 %, 50 %) polyfenolů, z toho 80 % (70 %, 60 %, neuvedeno) katechinů, z toho 45 % (45 %, 40 %, 30 %)

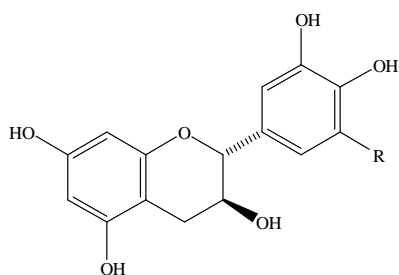
(-)-epigallokatechin-3-gallátu; obsah kofeinu je 2 % nebo 1 %).

(*Camellia sinensis* (L.) KUNTZE, Theaceae – čajovník čínský)

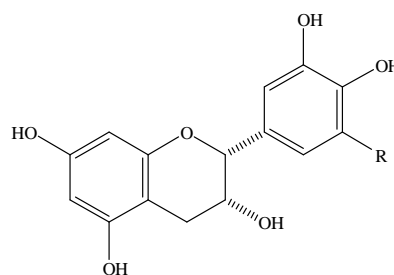
Extrakty obsahují:

1. *purinové alkaloidy* – kofein, teobromin a teofylin jsou prakticky v nízkých koncentracích; u těchto polyfenolových extraktů je snaha o co nejnižší obsah kofeinu,

2. *monomerní flavanoly* – (+)-katechin, (+)-gallokatechin, (-)-epikatechin, (-)-epigallokatechin; 3-galloyl-estery (-)-epikatechinu a (-)-epigallokatechinu tvoří průměrně 50 % flavanolové frakce,

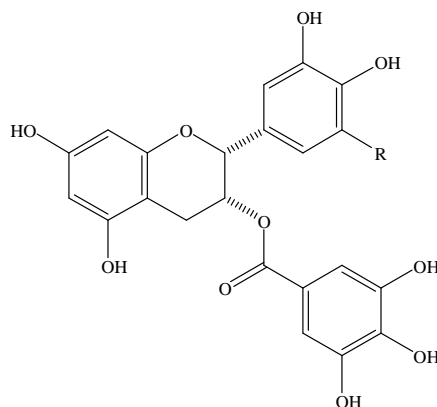


katechin R=H
(+)-gallokatechin R=OH

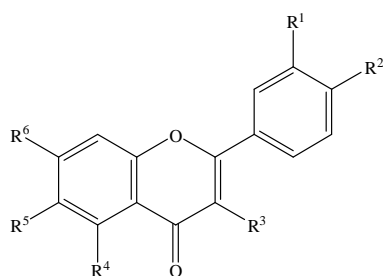


(-)-epikatechin R=H(-)
epigallokatechin R=OH

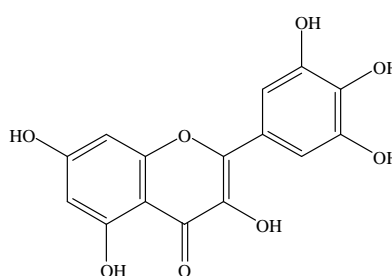
3. *flavonolové glykosidy* – glykosidy kvercetinu, kemferolu a myricetinu,
 4. *fenolové kyseliny* – ve stopách kyseliny gallová, p-kumarová, kávová (a některé depsidy, např. theogallin), chinová, chlorogenová,
 5. *lignany* – stopy matairesinolu a sekoisolariciresinolu.



(-)-epikatechin-3-gallát R=H
(-)-epigallokatechin-3-gallát R=OH



kemferol R¹=R⁵=H, R²=R³=R⁴=R⁶=OH



myricetin

Účinky a použití: hlavními účinnými látkami jsou flavan-3-oly, zejména jejich 3-galloyl-estery: (-)-epigallokatechin-3-gallát (EGCG) a (-)-epikatechin-3-gallát (ECG). Mají protizánětlivou aktivitu, inhibují COX-1, mohou také snižovat produkci LTB₄ a 5-LOX. EGCG inhibuje IL-1 β , indukovanou COX-2 a aktivitu NOS, může zpomalit zánětlivý proces a chránit chrupavku inhibicí štěpení proteoglykanů a kolagenu.

Směs těchto fenolových látek může snížit oxidaci LDL (*in vitro* snižují proliferaci hladké svaloviny cév, která je pozorována při vysoké koncentraci LDL), snižují tvorbu tromboxanů v průběhu krevního srážení inhibicí uvolňování arachidonové kyseliny z trombocytů. Při studiu v oblasti humánního použití nevykazují konzistentně využitelné účinky vedoucí k eliminaci kardiovaskulárních rizikových faktorů (toto pozorování je však běžné i v případech dávno užívaných protektivních antioxidantů, jako např. tokoferolů). Přesto však nelze popřít, že tyto látky tlumí průběh zánětu, vaskulární reaktivitu a oxidaci lipidů.

Velmi významnou vlastností fenolových látek ze zeleného čaje je jejich antimutagenní vlastnost a antikancerogenní účinky; EGCG působí preventivně proti angiogenezi tumorů, inhibuje buněčnou proliferaci, indukuje apoptózu v nádorových buňkách tvorbou ROS a mitochondriální depolarizací. Může také snižovat oxidační poškození DNA, lipidovou peroxidaci a tvorbu volných radikálů; bylo pozorováno snížení mutagenní aktivity u kuřáků, zvýšení účinku doxorubicinu na nádorové buňky (kofein, theanin a EGCG zvyšují extracelulární koncentraci léčiva inhibicí jeho efluxu přes buněčnou stěnu). Fenolové látky působí velmi příznivě také jako ochranné prostředky poškození pokožky a vývoje neoplazmat (UV záření); v tomto ohledu se uplatňují především EGCG a ECG, vykazující topickou ochranu proti UVA a UVB v závislosti na dávce. Na zvířecích modelech vykázaly extrakty po UV ozáření snížení oxidačního poškození pokožky, kožního zánětu, epidermální hyperplazie. Na rozdíl od běžně používaných UV filtrů však tyto látky neabsorbují významně světlo v kritickém rozsahu UV oblasti záření. EGCG se ukázal jako účinný inhibitor leukocytární elastasy (LE, EC 3.4.21.11, EC 3.4.4.7) – serinové proteasy, ovlivňující negativně zánětlivé procesy, strukturu některých tkání, případně poškození orgánových funkcí; látky, které ji *in vivo* inhibují, budou proto v nejbližší době velmi významné.

Často je zmiňován účinek vedoucí ke snížení tělesné hmotnosti. Zdá se, že je možné rozdělit jej do dvou oblastí: první je ovlivnění střevního metabolismu a vstřebávání živin v důsledku reakce fenolových látek s bílkovinami a sacharidy (také antidiarrhoidální účinky; v tomto ohledu existuje zajímavý údaj hovořící o tom, že mohou zvyšovat počet zástupců rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* ve střevě a naopak tlumit růst patogenních populací

rodu *Enterobacter*), druhou je přímý zásah do metabolismu. Ukázalo se, že EGCG může zvýšit kalorický výdej a tukový metabolismus; kofein, katechin a theanin k tomuto účinku přispívají. Kofein zvyšuje REE a buněčnou termogenezi. Je také zjišťováno zvýšení v oblasti neoxidačního obratu mastných kyselin a oxidace lipidů, ovšem „čistý“ efekt na lipidovou oxidaci je malý. Účinek kofeinu na energetický výdej a lipidový metabolismus je mediován jak aktivitou sympatického nervového systému, tak mimo něj. Výsledky některých studií ukázaly, že EGCG může snižovat chuť k jídlu; zbývá však detailně vyřešit otázku, do jaké míry je tato sloučenina vstřebávána po p. o. podání (a ta bude muset být vyřešena validně navrženými studiemi u obézních osob).

Čajové polyfenoly snižují buněčnou adhezi mikroorganismů spojených s vývojem onemocnění zubů, působí proti rozvoji *Helicobacter pylori*, EGCG a ECG mohou inhibovat 5 α -reduktasu (EC 1.3.99.5) a mohou přispět k řešení kožních problémů spojených s metabolismem androgenů (androgenní alopecie, hirsutismus, akné).

Sumární nečištěné extrakty ze zeleného čaje jsou používány jako potravní doplňky v prevenci Parkinsonovy choroby (kofein může působit preventivně v adenosinové inhibici dopaminergního přenosu); v této oblasti existují určité pozitivní výsledky. Předběžné studie ukazují, že EGCG působí preventivně vůči oxidaci a apoptóze neuronů a může být využit u Alzheimerovy choroby. Epidemiologické studie ukázaly, že tento typ extraktů (anebo denní pití zeleného čaje minimálně jeden rok) zvyšuje minerální denzitu kostí; přesný mechanismus tohoto zjištění není dosud znám (s největší pravděpodobností k němu přispívá vliv flavonoidů a fytoestrogenů).

Dekofeinované extrakty neovlivňují významně metabolismus léčiv závislých na cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a 2D6 (CYP2D6), jak bylo zjištěno u zdravých dobrovolníků. Používají se také pro zlepšení kognitivních funkcí a psychické pohotovosti, při žaludečních onemocněních (*Helicobacter pylori*), zvracení, průjmech, jsou součástí kúr pro snížení tělesné hmotnosti, zpomalení osteoporózy, jako prevence některých nádorů (karcinomů prsu, prostaty, tlustého střeva, žaludku, plic a také pokožky, způsobených silnou expozicí UV záření); v případě léčby solidních tumorů je však jejich použití otazné (snížení tělesné hmotnosti). Existují údaje o použití v případě Crohnovy a Parkinsonovy choroby, kardiovaskulárních onemocnění, diabetes mellitus, CFS, zubního kazu, ledvinných kamenů a postižení kůže.

Nežádoucí a vedlejší účinky: extrakty z listů zeleného čaje mohou navodit ve vyšších dávkách nauzeu, zvracení, nadýmání, bolesti v zažívacím ústrojí, dyspepsii, flatulenci, průjmy.

Pyknogenol

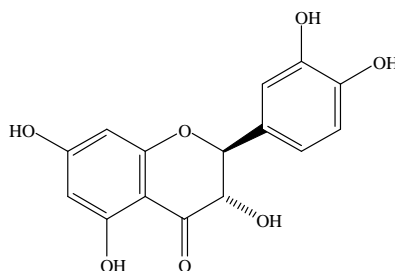
[Kůra mořské borovice (*Pini maritimae cortex*)]

Pyknogenol je vyčištěným koncentrátem ve vodě relativně rozpustných fenolových sloučenin a některých organických kyselin.

(*Pinus pinaster* AITON subsp. *atlantica* D. DEL VILLAR, Pinaceae – borovice hvězdicová atlantská).

Pyknogenol obsahuje:

1. *flavan-3-oly* – (+)-katechin, (-)-epikatechin,
2. *oligomerní proanthocyanidiny* – proanthocyanidiny B-1, B-3, B-6, B-7, které jsou oligomerními kondenzáty (+)-katechinu a (-)-epikatechinu,
3. *flavanony* – taxifolin,
4. *fenolové kyseliny* – gallovou, ferulovou, kávovou, vanillovou, p-kumarovou, protokatechovou, p-hydroxybenzoovou a jejich glukosidy a estery s glukosou.



taxifolin

Účinky a použití: u chronické venózní insuficience (varikózní žíly) snižuje kapilární permeabilitu, která přispívá ke tvorbě edémů a mikrokrvácení zesílením proteinů kapilární stěny (kolagen, elastin). Existují také důkazy, že proanthocyanidiny přispívají k vyšší rezistenci elastinu vůči degradaci elastasou a tak může pyknogenol inhibovat elastasu a kolagenasu uvolňovanou aktivovaným makrofágem. Pyknogenol může působit také preventivně proti kapilární permeabilitě v důsledku antioxidačního účinku na některé její složky. Existuje názor, že se podílí na recyklaci askorbylových a tokoferyllových radikálů za pomoci udržení hladin vitaminů C a E. Antioxidační účinky pyknogenolu přinášejí výhody pro toto použití, včetně ovlivnění diabetické retinopatie a zvýšení atletického výkonu.

Zdá se, že pyknogenol může být použit v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Směs působí *in vitro* preventivně vůči oxidci LDL-Ch a chrání DNA před poškozením volnými radikály, je zřejmé, že působí preventivně proti poškození endotelu volnými radikály (*in vitro*). Inhibuje epinefrinem indukovanou trombocytární agregaci, podobně jako je tomu u

kuřáků. U nekuřáků snižuje sérové hladiny TXB_2 a snižuje systolický krevní tlak. Inhibuje ACE *in vitro*, ale klinicky nemá jako potenciální léčivo význam je-li podán p. o. lidským dobrovolníkům. Může zvýšit tvorbu NO z vaskulárních endoteliálních buněk stimulací NOS. Tento efekt může vést k vazodilataci a může snižovat aterogenní potenciál v cévách z hlediska aterogeneze a tvorby trombů. Zvýšení produkce NO je také možným mechanismem z hlediska použití pyknogenolu pro erektilní dysfunkci.

Protizánětlivý efekt pyknogenolu z hlediska ochrany kardiovaskulárního systému je diskutabilní; polyfenolový koncentrát nevykazuje významný efekt na hladiny zánětlivých markerů v cévním systému, zahrnujících CRP, IL-1 nebo IL-6 a zdá se, že touto cestou nepůsobí ochranu kardiovaskulárního systému. Významnější účinek vykazuje v případě astmatu, při jehož tlumení se uplatní především antioxidační efekt v kombinaci s protizánětlivým, který není nadprůměrný. U astmatických dětí snižuje pyknogenol (ve srovnání s placebem) urinární hladiny leukotrienů. Je také zájem na použití pyknogenolu jako chrany před slunečním spálením; po expozici organismu UV zářením se v kůži zvýší hladina volných radikálů, které ji poškozují. Pyknogenol působí ochranně (dávky 1,10-1,66 mg/kg/den po dobu 4 týdnů) při zvyšující se UV-radiaci (UVA i UVB) s nastupujícím erytémem na pokožce lidských dobrovolníků. Čím vyšší byly dávky pyknogenolu, tím vyšší dávky UV záření musely být použity z hlediska dosažení stejných hodnot erytému. Topické použití pyknogenolu je použitelné pro ovlivnění kožních onemocnění podobných zvýšené buněčné adhezi a zánětu, jako např. psoriasis, atopická dermatitida a lupus erythematosus. Výsledky preklinických studií ukazují, že pyknogenol snižuje průběh zánětu v keratinocytech.

Předběžné studie ukazují, že pyknogenol může stimulovat imunitní systém; po jeho aplikaci je pozorován vzestup aktivity NK-buněk a zvýšení aktivity T- a B-buněk na zvířecích modelech. Zvyšuje také sekreci $TNF-\alpha$, aktivitu NF-KB a zvýšení jeho obsahu. Na zvířecích modelech infikovaných retrovirem podobným lidskému HIV zpomaluje vývoj imunitních dysfunkcí obnovou cytokinových T-helper 1 a T-helper 2 buněk. Může také mít určitou aktivitu vůči Alzheimerově chorobě; *in vitro* chrání buňky zvířecího mozku před toxickým účinkem vysokých hladin glutamátu a před toxickými efekty amyloidního- β -proteinu, které se nacházejí v plaku charakteristickém pro tuto chorobu. Vzdává také zájem o použití pyknogenolu jako prostředku k prevenci obezity; *in vitro* inhibuje inzulinem indukovanou lipogenezi a může stimulovat lipolýzu.

Látky obsažené v polyfenolové směsi jsou eliminovány jako sulfáty a glukuronidy; konjugáty ferulové kyseliny a taxifolinu jsou exkretovány močí v průběhu 18-24 hodin po

podání, konjugované metabolity proanthocyanidinové frakce jsou exkretovány v průběhu 28-34 hodin.

Perorálně je pyknogenol používán pro ovlivnění chronické venózní insuficience, alergií, astmatu, hypertenze, svalových bolestí, osteoartritidy, diabetes mellitus, ADHD, endometriózy, dysmenorrhei, erektilní dysfunkce a retinopatie. Je také doporučován jako v prevenci iktu, vaskulárních komplikací (srdečních), žilních varixech, ke zpomalení procesů stárnutí, zlepšení funkčního stavu pokožky, zvýšení atletického výkonu a morfologie spermií u subfertilních mužů.

Interakce: nejsou popisovány.

Semeno révy vinné (*Vitis viniferae* semen)

(Sumární směs ~95 % směsi flavanolů a proanthocyanidinů ze semen, případně s příměsí exokarpu; GSE, OPS, např.

(Leucoselect®; suchý standardizovaný extrakt obsahuje 15 % (+)-katechinu a (-)epikatechinu, 80 % směsi (-)epikatechin-gallátu, dimérů, trimérů, tetramérů a jejich gallátů, 5 % pentamérů, hexamérů, heptamérů a jejich gallátů).

(*Vitis vinifera* L., Vitaceae – réva vinná)

Extrakt obsahuje:

1. *flavan-3-oly* – (+) katechin, (-)epikatechin, (-)epikatechin-3-gallát,
2. *oligomerní proanthocyanidiny* – diméry B-1, B-2, B-2 3'-O-gallát, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, trimér C-1; převážnou část extraktu tvoří diméry až tetraméry,
3. *polyflavan-3-oly*,
4. *flavonoly* – kvercetin, myricetin, kemferol.

Účinky a použití: červené odrůdy vína vykazují vyšší protektivní antioxidační aktivitu než odrůdy bílé (odpovídá tomu příslušná struktura polyfenolové frakce); tyto červené odrůdy obsahují ~10krát více flavanoidů než bílé.

Polyfenolová směs z vinných semen (případně s příměsí těchto látek z exokarpu, s obsahem anthocyanů) má antioxidační, vazodilatační, antilipoperoxidační a trombocytárně antiagregační vlastnosti a může být úspěšně použita k prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Kvercetin má antioxidační efekt, katechiny mohou inhibovat LDL oxidaci, proanthocyanidiny a polyflavan-3-oly mají endothelium-dependentní vazodilatační aktivitu. Příjem myricetinu, kemferolu a kvercetinu bývá spojován se snížením rizika koronárních cév.

Předběžné studie také ukazují, že katechiny mohou inhibovat uvolňování histaminu z žírných buněk, indukované alergenem. Flavanoidy také snižují produkci superoxidu, zvyšují uvolňování oxidu dusnatého z trombocytů, celkovou antioxidační kapacitu séra, do jisté míry zvyšují hladinu fyziologických antioxidantů jako α -tokoferolu a snižují trombocytární PKC aktivitu. Procyanidinové diméry delfinidin a delfinidin/cyanidin mohou indukovat chromosomální poškození. Proanthocyanidiny snižují intenzitu reperfučního poškození po srdeční ischemii odstraněním volných radikálů. Mohou také snížit incidenci srdečních arytmií někdy se vyskytujících v případech reperfučního poškození. Předběžné studie ukazují, že tyto proanthocyanidiny mohou zajistit ochranu před vlivem ROS, lipidové peroxidace indukované volnými radikály a před poškozením DNA jsou-li podávány s dalšími antioxidanty (vitamin C, vitamin E, β -karoten). Ukazuje se, že polyfenoly vinných semen inhibují aktivitu cytochromu P450 2E1 (CYP2E1), působí ochranu normálních buněk proti poškození navozeným tabákovým kouřem a chemoterapeutiky a minimalizuje poškození jater a ledvin, ke kterému dochází po předávkování acetaminofenem. Bylo také prokázáno, že snižují proliferaci žaludečního adenokarcinomu, karcinomu prsu, plic, prostaty inhibicí buněčného růstu a zvýšením buněčné smrti. OPCs inhibují rovněž proteolytické enzymy (kolagenasu, elastasu, hyaluronidasu, β -glukuronidasu, které se uplatňují v poškození strukturních komponent v rámci vaskularizace a pokožky. Mají protizánětlivé a adstringentní vlastnosti. Tyto vlastnosti se projevují zejména u extraktů získaných z červených odrůd.

Perorálně jsou extrakty používány při prevenci kardiovaskulárních onemocnění, žilních varixech, floridních hemorhoidech, ateroskleróze, hypertenzi, onemocněních periferního prokrvení, edémech, jejichž vznik je spojen s úrazy nebo chirurgickými zákroky, myokardiálních nebo cerebrálních infarktech. Jsou také doporučovány při diabetických komplikacích (neuropatie, retinopatie), pro zlepšené hojení ran, prevenci zubního kazu, tvorby novotvarů, makulární degenerace spojené s vyšším věkem, zhoršeném nočním vidění, jaterní cirhóze, alergické rhinitidě a prevenci destrukce kolagenu.

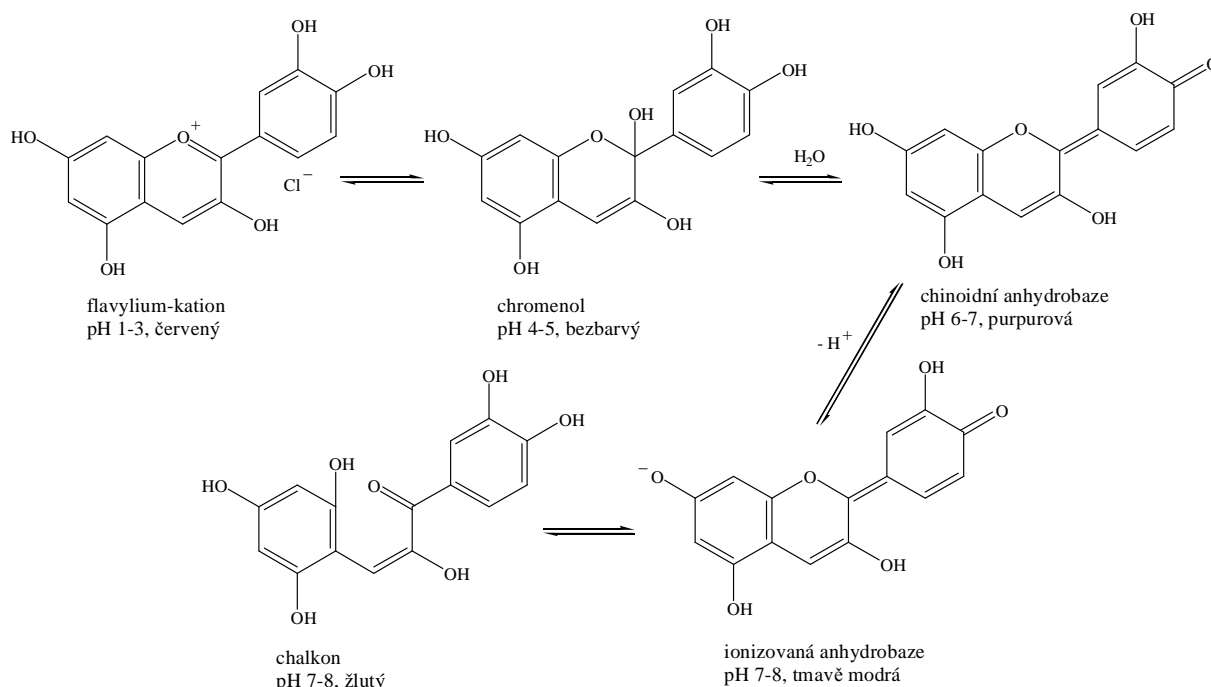
Nežádoucí a vedlejší účinky: extrakty jsou většinou dobře snášeny. Někdy se objevuje bolest hlavy, abdominální křeče, beolení v krku, nauzea, kašel; tyto reakce však nejsou významné jak četností, tak závažností průběhu.

4.2.5 Anthocyany

Anthocyany (aglykony anthocyanidiny) jsou glykosidické, ve vodě rozpustné, barevné (červené, fialové, modré a další) 2-fenylchromenolové deriváty (benzylpyriliové soli), hojně

se vyskytující ve vyšších rostlinách. Základní strukturální typ představuje pelargonidin, který svojí 3,4',5,7-tetrahydroxylací skeletu odpovídá kemferolu ve flavonolové řadě. Cukerný zbytek je zpravidla vázán v obvyklé poloze (na C-3), existují však také 3,5-diglykosidy. Cukerná komponenta je představitelna nejčastěji glukosou, galaktosou a rhamnosou, méně často xylosou a arabinosou.

Tato skupina látek je stabilnější v glykosylované formě než ve formě volných aglykonů. Rychle se resorbují a rychle vylučují (velmi nízké hodnoty poločasu eliminace) zčásti v nemetabolizované formě (zpravidla podle kinetiky 1. řádu) a to jak u lidí, tak u zvířat (~50-120 min). Maximální plazmatické koncentrace monoglykosidů jsou 60-120 min (po podání roztoku s obsahem 35-170 ng/ml). Stabilita ve vodném prostředí je závislá na hodnotě pH, projevuje se odlišnou barvou (obr. 6).



Obr. 6 Závislost struktury anhtocyanů na pH (převzato z Fleschhut, J.: *Dissertation*, Technische Universität Karlsruhe, 2004).

Anthocyaniny nepodléhají fázi I metabolisme prostřednictvím CYP450-dependentních monooxygenas, jsou v přítomnosti intestinálních bakterií rychle odbourány na fenolové kyseliny a stávají se substrátem UDP-glukuronyltransferas. Metabolismus probíhá jak ve formě aglykonů, tak glykosidů, vznikají jednoduché konjugáty s glukuronovú kyselinou, nebo smíšené glykosid-glukuronidy. Tento proces byl zjištěn nejen v játrech a ledvinách, ale také v GIT; metabolisme probíhá především prostřednictvím žluči a moči. Koncentrace

anthocyanů v plazmě po podání velkého množství se pohybuje v oblasti nano- a mikromolů; přes tuto nízkou biologickou dostupnost jsou dosahovány zpravidla biologicky aktivní koncentrace (po podání 1,5 g látek byla nalezena koncentrace v plazmě 100 μg glykosidů.l⁻¹).

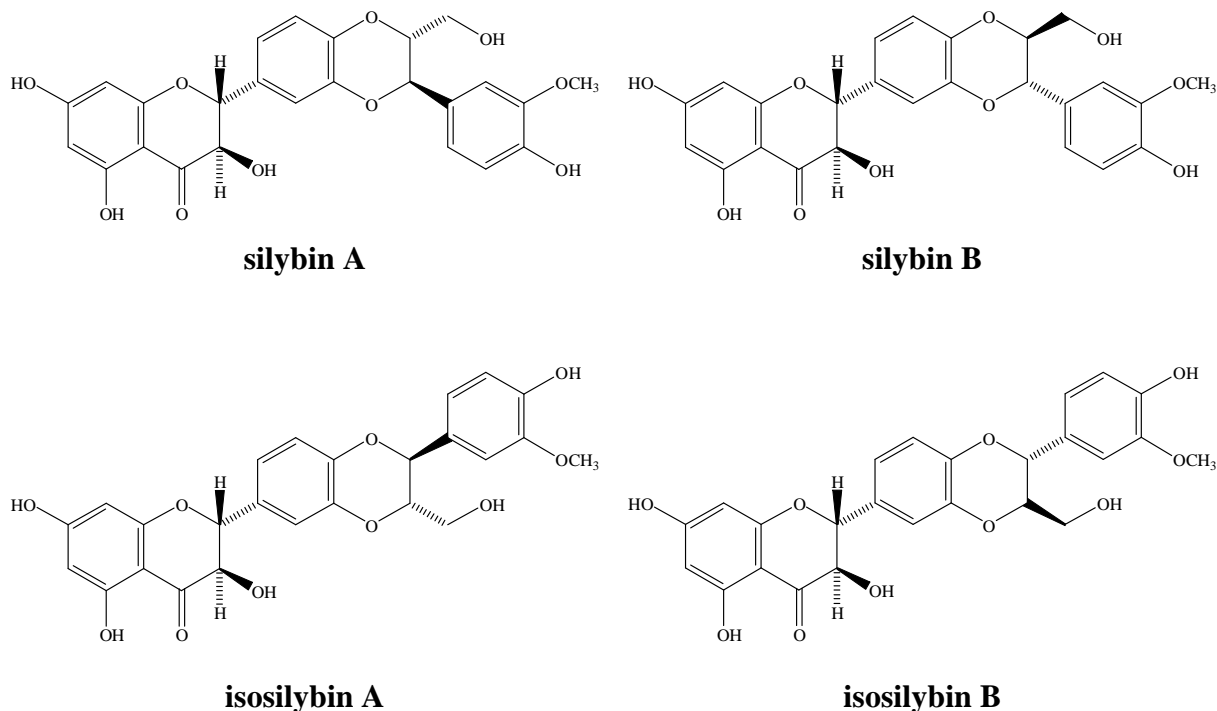
Látky disponují nevýznamnou toxicitou (E 163); dávky ~2 g/kg ž. hm. (potkan, pes) nevykázaly žádnou toxicitu.

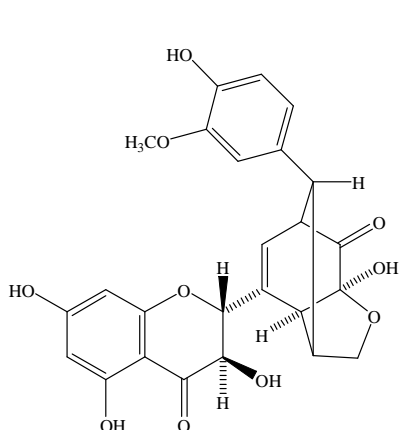
Z hlediska biologického efektu (nutraceutického nebo terapeutického účinku) jsou anthocyany obecně nevýznamné, s výjimkou anthocyanů borůvky (jejich význam je však poměrně velký).

4.2.6 Flavonolignany

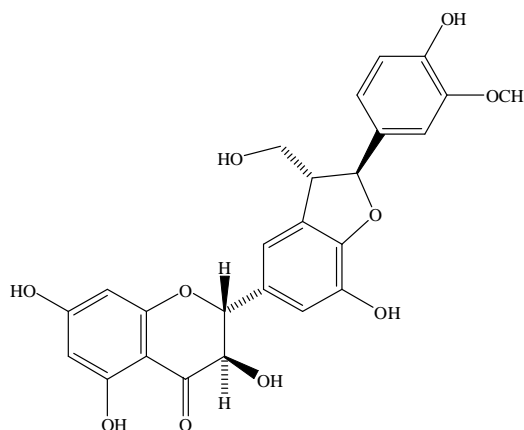
Silymarin

[Směs flavonolignanů izolovaná z nažek ostropestřce mariánského (*Silybum marianum* (L.) GAERTN., Asteraceae) jejíž hlavní podíl tvoří* silybinin A (=silybin A), silybinin B (=silybin B), isosilybinin A (=isosilybin A), isosilybinin B (=isosilybin B), silydianin, silychristin, taxifolin. Směs má obsahovat nejméně 80 % silymarinu, vyjádřeného jako silybinin; CAS 65666-07-1].





silydianin



silychristin

* u těchto stereoisomerů je uvedena pouze (+)-forma

Tyto flavonolignany představují zvláštní typ stereochemických možností oxidativní adice olefinu (koniferylalkoholu) na fenol, resp. flavonoid (taxifolin). Tvorba 1,4-benzodioxanů, při níž reagují obě sousední fenolické skupiny (3', 4') poskytne čtyři stereoisomery nalezené v přírodní směsi: dva silybiny, v nichž je α -uhlík koniferylalkoholu vázán na 3'-O a dva iso-silybiny, v nichž je tento α -uhlík vázán na 4'-O náležející C-kruhu taxifolinu. Protože jsou v molekule další chirální centra, jsou jednotlivé stereoisomery rozlišitelné HPLC v achirálním systému: podle pořadí eluce jsou označovány jednotlivé silybiny a iso-silybiny A a B. Ačkoliv byly tyto látky připraveny v čistém stavu, jejich absolutní konfiguraci se nepodařilo dosud vyřešit.

Koniferylalkohol se může také adovat na pozici jedné ze dvou OH skupin C-kruhu taxofilinu (3'nebo 4') a současně na jeden ze sousedních uhlíků (2'nebo 5') jako je tomu v případě silychristinu (4'-O- α , 5'-C- β), iso-silychristinu (3'-O- α , 2'-C- β), silyherminu (4'-O- α , 5'-C- β = 3-deoxy-silychristin).

Účinky a použití: na různých modelech experimentálního poškození jater (tetrachlormethan, praseodym, thalium, mikrocystin-LR, některá léčiva, inhalace toluenu) působí tento komplex flavonolignanů protektivně (předpokládá se, že je to způsobeno především silybininy); existuje přesvědčení, že působí jako stimulátor metabolických dějů v hepatocytech, má regenerační účinek na tyto buňky a stabilizuje endoplazmatické membrány jaterních buněk. Stimulace tvorby RNA se může jistě velmi pozitivně projevit na metabolismu jaterní tkáně, existuje však názor, že mezi další mechanismy patří vazba na estradiolové receptory, zametačová aktivita vůči volným radikálům a potlačení lipidové peroxidace. Integrita a obnovení specifické funkce membrán hepatocytů je předpokladem pro normální

metabolismus, detoxikační a syntetickou činnost jater. Silymarin působí preventivně proti penetraci toxinů do jaterní buňky, stimuluje nukleolární polymerasu A (zvýšení ribosomální proteinové syntézy, tvorba nových hepatocytů), má antifibrotický, protizánětlivý a imunostimulační účinek, které se mohou příznivě uplatnit při jaterních onemocněních. Jak komplex, tak silybin inhibují β -glukuronidasu a mohou tak působit protektivně vůči poškození jater a vývoji střevních kanceróz (dochází ke snížení hydrolýzy glukuronidů na toxické metabolity). U některých složek komplexu (silybinin, silychristin) byly *in vitro* prokázány protektivní účinky vůči nefrotoickým léčivům (acetaminofen, cisplatin, vinkristin a další). Silymarin a silybinin vykázaly také v pokuse *in vitro* antiproliferativní účinek na androgen-dependentní nádorové buňky prostaty.

Velmi dobře je prostudován účinek silybininu po otravě muchomůrkou zelenou (*Amanita phalloides* (FRIES) LINK, Pluteaceae); silybinin působí jako kompetitivní inhibitor falloidinu. Protektivní účinek silybininu při poškození jater alkoholovou intoxikací je sporný.

Silymarinový komplex je silným inhibitorem TNF, výrazně blokuje cytotoxicitu, zánět a apoptózu, kterou TNF navozuje. Silybin je výrazný antioxidant, zametač volných kyslíkových radikálů a inhibitor lipidové peroxidace. *In vitro* vykázal afinitu pro vazbu na glykoprotein-P (MDR gen kóduje tvorbu glykoproteinu-P, kterým se buňka zbavuje cizorodých látek. Zvýšená exprese MDR genu může zodpovídat za rezistenci buněk vůči nádorové léčbě).

Po perorální aplikaci se významné množství látky (~20-40 %) objevuje především ve žluči, v krvi jsou koncentrace silybininu jen nízké, renální vylučování je nepatrné (~1-7 %/24 hod.). Silybinin se vylučuje především žlučí a předpokládá se, že podobně tomu je i u dalších flavonolignanů (>80 % vstřebaného množství) a to především v konjugované formě. Po hydrolýze dochází k reabsorpci a enterohepatálnímu oběhu. Poločas biliární eliminace je ~3-4 hod.

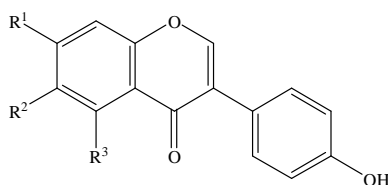
Silymarin je doporučován jako adjuvans při léčbě chronické perzistující a aktivní hepatitidy, jaterní cirhózy, toxicko-metabolických lézí v játrech (jaterní steatóza, lékové poškození, otrava hepatotoxickými látkami, mononukleóza a další onemocnění).

Nežádoucí a vedlejší účinky: přípravky se silymarinem jsou většinou dobře snášeny; u citlivých osob se mohou objevit běžné symptomy GIT (změkčení stolice, flatulence, pocit naplnění žaludku).

4.2.7 Isoflavony

Tyto deriváty 3-fenylchromanu (nejčastěji genistein, genistin; glycitein, glycitin; daidzein, daidzin) jsou v přírodě z praktického hlediska velmi úzce lokalizovány do jediného taxonu – čeledi Fabaceae; přes tuto úzkou lokalizaci je však jejich význam dalekosáhlý; disponují řadou biologických účinků, které mohou být v rámci ontogeneze lidského organismu velmi prospěšné (určitý estrogenní účinek), mohou však přinášet i potenciálně nepříznivý efekt (teoreticky rozvoj některých neoplazmat). Kdy jsou tyto látky prospěšné a kdy prospěšné být nemusí, není záležitostí jednoduchou; xenobiotické uplatnění látek v organismu je závislé na jeho fyziologickém (patofyziologickém) stavu, stáří, rase a dalších faktorech. Proto jsou přípravky s isoflavony sóji přijímány u lidí do jisté míry rozpačitě. Ačkoliv nebyly dosud provedeny žádné randomizované studie jednoznačně prokazující velkou prospěšnost nebo zásadní škodlivost těchto látek, je potřeba vzít v úvahu, že zhruba 1/3 všech obyvatel Země je životně závislá na luštěninách a vůbec není patrné, že by smrtnost této části populace byla vyšší než zbytku, který luštěniny přijímá více-méně ojedinele, snad spíše naopak.

Prakticky hlavním biologickým účinkem je estrogenní aktivita; konfigurace molekul isoflavonů je blízká estradiolu. Na rozdíl od tohoto klasického savčího estrogenu, který se váže především na ER α (a zajišťuje tak aktivitu s těmito receptory související), mají tyto fytoestrogeny především afinitu k ER β (afinita k ER α je nízká); znamená to však, že mohou fungovat nejen jako estrogenní agonisté, ale také jako antagonisté. Afinita těchto látek k ER β je disponuje především k takovým účinkům, jako je ovlivnění metabolismu lipidů, osteoblastů a osteoklastů, zásah do kostní minerální denzity. Jsou proto vhodné především pro menopauzální ženy (snížení rizika vzniku estrogen-dependentních nádorů jako např. karcinomu prsu a rizika kardiovaskulárních onemocnění. Klimakterické symptomy u japonských žen, v porovnání s kavkazským typem, jsou nižší; tento fakt je dáván do souladu s vyšším příjmem produktů ze sóji, který je pro asijskou oblast typický.



genistein	$R^1=R^3=OH, R^2=H$
genistin	$R^1=O-\beta-D-glc, R^2=H, R^3=OH$
glycitein	$R^1=R^3=OH, R^2=OCH_3$
glycitin	$R^1=O-\beta-D-glc, R^2=OCH_3, R^3=OH$

daidzein R1=OH, R2=R3=H

daidzin R¹=O-β-D-glc, R²=R³=H

(u glykosidů může být hydroxy-skupina v poloze 6 převedena do formy esterů: acetátu nebo malonátu).

Koncentrace isoflavonů v luštěninách, která je klíčovým faktorem pro příjem, je závislá na podmínkách kultivace rostlin; např. po napadení sóji patogenní houbou *Phytophthora megasperma* f. sp. *glycinea* nebo fytopatogenní bakterií *Pseudomonas megasperma* pv. *glycinea*, dochází v hypokotylu, klíčencích a nakonec v rostlině k výrazné tvorbě (a kumulaci) dalších isoflavonových derivátů, které nejsou zpravidla obvyklými metabolity rostliny a obsah těchto látek je potom v konečném produktu vyšší než v semenech sóji z čistých kultur (běžný obsah isoflavonů v sójových produktech se pohybuje v rozmezí 0,2–1,6 mg/g sušiny).

Fyzikálně-chemické vlastnosti isoflavonů jsou do značné míry podobné flavonům a to zejména z hlediska rozpustnosti; zdá se, že hodnoty logP (zjištěné výpočtem) jsou u isoflavonů poněkud nižší než u odpovídajících flavonů. Na těchto hodnotách je závislá biologická dostupnost látek; nejsou žádné důkazy o existenci specifických transportních mechanismů ve střevě, dostupnost závisí pouze na molekulové hmotnosti a substituci molekuly. V potravním řetězci (a sumárních, částečně čištěných extraktech) jsou isoflavony přítomné především ve formě glykosidů; ve střevě dochází k jejich hydrolyze a následné biotransformaci. Ačkoliv má např. genistein tři OH- skupiny (a zdá se být polárnější než daidzein), je ve skutečnosti hydrofobnější vlivem tvorby H-můstků; tato hydrofobicita způsobí vyšší hodnoty t_{1/2} ve srovnání s daidzeinem (po dobu 24 hod. jsou plazmatické koncentrace zhruba dvojnásobné). Avšak genistein je méně absorbován než daidzein, protože relativní poměr přijatého daidzeinu, který byl vyloučen močí je 2-3x vyšší než poměr přijatého a močí vyloučeného genisteinu. Glycitein je hydrofobnější než daidzein; je zdánlivě absorbován ve větší míře než daidzein (podle relativní urinární exkrece přijaté dávky); v porovnání s daidzeinem je však podstatně snáze eliminován močí.

Aglykony jsou rychle a převážně glukuronidovány v mukóze střevní sliznice, další glukuronidace probíhá v játrech. Hlavní cestou vylučování je biliární exkrece; zhruba 25 % perorálně podané dávky (např. genisteinu) je vyloučeno močí.

Sorpce isoflavonů může být snižována mikrobiální biotransformací; např. estrogeně účinný ekvol vzniká u některých osob z daidzeinu po několikadenním nepřetržitým podávání sójových produktů. Při studiích těchto biotransformací se u lidí ukázala její složitost: jsou

velmi závislé na profilu střevní flóry, funkčním stavu střevního epitelu, aktivitě enzymů, složení isoflavonového komplexu, který uživatel přijal, typu stravy (např. velmi aktivní jsou v tomto směru kmeny rodu *Clostridium*, schopné štěpit C-kruh fenylochromanového skeletu; bakterie u některých jedinců chybí a střevo je jí kolonizováno až po příjmu masité potravy) a dalších faktorech, takže ji není možné jednoznačně uzavřít. Také tento fakt je komplikujícím faktorem bránícím jednoznačnějším dedukcím o osudu látek v organismu. Velmi významná je vazba isoflavonů na matrix potravního produktu; např. vyšší přídavek některých typů proteinů (sójových), případně jiné složky, které mohou bránit jejich uvolňování; z tohoto důvodu může být stejná dávka sójových isoflavonů, podaná formou doplňku stravy účinnější než dávka, přítomná v sójovém potravním produktu.

4.3 Flavanoidy a doprovodné látky píce (zdroje krmiv)

V tomto seznamu uvádíme výpis taxonů, rozdělených do pěti skupin, které jsou základem pícnin; chemické struktury uvádíme jen u nejreprezentativnějších druhů (pro názvy taxonů byla použita literatura⁴). Flavanoidní obsahové látky byly sice čerpány z aktuální databáze⁵, zjistili jsme však, že některé údaje o obsahových látkách v ní překvapivě chybí, a proto byla použita relativně stará, avšak velmi invenční literatura⁶.

Tyto látky jsou běžnou součástí pícnin, jejich strukturní variabilita je velice široká; ačkoliv jsou zkrmovány prakticky v nemalých množstvích, nebyla jejich biotransformaci a osudu v organismu je jednotlivých druhů hospodářských zvířat věnována prakticky pozornost, což je fakt poměrně paradoxní.

4.3.1 Obilniny

Ječmen setý – *Hordeum vulgare* L. sensu lato (Poaceae)

Kukuřice setá – *Zea mays* L. (Poaceae)

Oves setý – *Avena sativa* L. (Poaceae)

Pohanka obecná (střelovitá) – *Fagopyrum esculentum* MOENCH. var. *alata* BAT. (Polygonaceae)

Pšenice obecná – *Triticum aestivum* L. emend. FIORI et PAOL. (Poaceae)

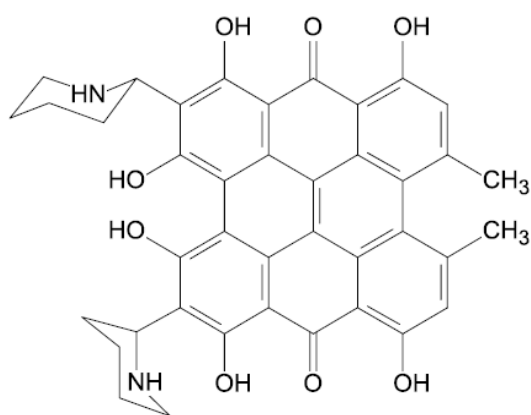
Pšenice tvrdá – *Triticum durum* DESF. (Poaceae)

Tritikale ozimé – *Triticosecale* WITT. (Poaceae)

Žito seté ozimé – *Secale cereale* L. (Poaceae)

Flavanoidní látky se v obilninách vyskytují především ve vegetativních částech; z literatury není známo, že by jejich obsah byl významný v obilkách. Protože je však sláma významnou součástí krmiva (a to v nezanedbatelných množstvích), mohou hrát i tyto látky příznivou roli v ochraně zdraví zvířat a to především svojí antioxidační aktivitou.

Jistou výjimku tvoří nať pohanky obecné, která bývá ojediněle zkrmována po vylouštění pohankových nažek. Jedná se spíše o alternativu; surovina nebývá vzhledově kvalitní, existuje názor, že však obsahuje významné množství „flavonoidů“, což nelze popřít, zároveň však může obsahovat také určité množství dianthronového fagopyrinu (je-li do nati přimíchána nať s pozdně kvetoucími rostlinami). Fagopyrin je látka relativně toxická, fotodynamická a není v surovině žádoucí.



fagopyrin

Tab. 2 Flavanoidní látky v obilninách

Taxon	Sloučenina
<i>Avena sativa</i>	3',4,4',5,7-pentahydroxyflavan-3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3,7-dimethylether, 5-O-β-D-glukopyranosid, 3-glukopyranosyloxy-4',5,7-trihydroxy-3'-methoxyflavon, 4,4',5,7-tetrahydroxyflavan-3,4',5,7-tetrahydroxy-3-methoxyflavon; 3-O-neohesperidosid, isoswertisin; 2''-O-α-L-rhamnopyranosid, isovitexin; 2''-O-α-L-arabinopyranosid,
<i>Fagopyrum esculentum var. alata</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3',4',5,7-tetramethylether, 3-O-rutinosid, 3',4',5,7-tetrahydroxyflavon; (S)-forma, 5-methylether, 7-O-[β-glukopyranosyl-(1→4)-β-D-galaktopyranosid, 4',4''',5,5'',7,7'''-hexahydroxy-3,8'''-biflavon, hyperosid, isokvercitrin; 2''-O-(4-hydroxycinnamoyl-), kvercitrin, rutin,

	rutin; 7- <i>O</i> -galaktosid,
<i>Hordeum vulgare</i>	[3,3',4',5,7-pentahydroxyflavan (4→8)] ₂ -3,3',4',5,7 (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,2'' <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,3' <i>S</i> ,3'' <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,4' <i>S</i>)-pentahydroxyflavan, některé další polohové izomery této látky, 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavan-3',4',5'-trimethylether, isorientin 7- <i>O</i> -β-D-glukopyranosid, orientin,
<i>Secale cereale</i>	4',4''',5,5'',7, ''-hexahydroxy-3,8''-biflavan, isorientin; 6''- <i>O</i> -α-L-rhamnopyranosid isorientin; 7- <i>O</i> -rutinosid, isorientin; 6''- <i>O</i> -diglukosid, isokvercitrin; 2''- <i>O</i> -(4-hydroxycinnamoyl), isoswertisin; 4'- <i>O</i> -β-D-glukopyranosid, isovitexin; 2''- <i>O</i> -galaktosid, 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavan; 3',4',5,7-tetramethylether; 3- <i>O</i> -rutinosid, rutin; 7- <i>O</i> -galaktosid, 3',4',5,7-tetrahydroxyflavanon; (<i>S</i>)-forma, 5-methyl ether, 7- <i>O</i> -[β-D-glukopyranosyl-(1→4)-β-D-galaktopyranosid] 3',4',5,7-tetrahydroxyflavanon; pokr., 4'- <i>O</i> -β-D-glukuronopyranosid, 7- <i>O</i> -[β-D-glukuronopyranosyl-(1→2)-β-D-glukuronopyranosid], 3',4',5,7-tetrahydroxyflavanon; 7- <i>O</i> -[β-D-glukuronosyl-(1→2)-β-D-glukuronopyranosid], 3',4',5,7-tetrahydroxyflavanon; 4'- <i>O</i> -β-D-glukuronopyranosid, 7- <i>O</i> -[β-D-glukuronopyranosyl-(1→2)-β-D-glukuronopyranosid], 4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavan; 5- <i>O</i> -β-D-glukopyranosid, 4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavan; 5- <i>O</i> -diglukosid, 3',4',7-trihydroxy-6-prenylflavan; 3',4'-methylenether
<i>Triticosecale</i>	---
<i>Triticum sp.</i>	4',4''',5,5'',7, ''-hexahydroxy-3,8''-biflavan, isorientin; 6''- <i>O</i> -α-L-rhamnopyranosid isorientin; 7- <i>O</i> -rutinosid, isorientin; 6''- <i>O</i> -diglukosid, isokvercitrin; 2''- <i>O</i> -(4-hydroxycinnamoyl), isoswertisin; 4'- <i>O</i> -β-D-glukopyranosid, 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavan; 3',4',5,7-tetramethylether; 3- <i>O</i> -rutinosid, rutin; 7- <i>O</i> -galaktosid
<i>Zea mays</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavan-3,7-dimethylether, 5- <i>O</i> -β-D-glukopyranosid, 3,4,4',5,7-pentahydroxyflavan,

4.3.2 Luskoviny

Bob obecný – *Vicia faba* L., syn. *Faba vulgaris* MOENCH

Hrách setý – *Pisum sativum* L. s. l.

Lupina bílá – *Lupinus albus* L.

Peluška jarní – *Pisum sativum* L. subsp. *sativum* convar. *speciosum* (DIERB.)

Sója luštinatá – *Glycine max* (L.) MERR

Tab. 3 Flavanoidní (a doprovodné) látky v luskovinách

Taxon	Sloučenina*
<i>Glycine max</i>	Viz 4.3.6
<i>Lupinus albus</i>	<i>kumestrol</i> , <i>kumestrol-9-methylether</i> , likoisoflavony B, C, G, I, J, K, L., M, lipinisoflavony C, E, G, M; 2'-hydroxy, lupinisoflavon B (R-forma), lupinisoflavon B (R-forma); 3"-deoxy, 3",4"-didehydro-, lupinisol A; 2'-hydroxy, lupinisolony A, B, C, lupinisolony A, C, parvisoflavon A, B
<i>Pisum sativum</i>	<i>kumestrol</i> , <i>kumestrol-9-methylether</i> , 7-hydroxy-3',4'-methylenedioxyisoflavon,
<i>Pisum sativum</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3-O-(4-Hydroxycinnamoylsophorotriosid),
<i>Pisum sativum</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3-O-(Feruloylsophorotriosid),
<i>subsp.</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3-O-[6"-O-(3,4-Dihydroxycinnamoyl)sophorotriosid] (<i>E</i> -)
<i>sativum</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3-O-[6"-O-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxycinnamoyl) sophorotriosid] (<i>E</i> -),
convar.	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3-O-[6"-O-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxycinnamoyl)sophorotriosid] (<i>E</i> -),
<i>speciosum</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon; 3-O-sophorotriosid,
<i>Vicia faba</i>	hyperin; 6"-O-acetyl, 7-O- α -L-rhamnopyranosid, α -rhamnoisorobinin; 3-O- β -D-galaktosid, α -rhamnoisorobinin; 3-O-(6-O-acetyl- β -D-galaktopyranosid), α -rhamnoisorobinin; 3-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-galaktopyranosid] α -rhamnoisorobinin; 3-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-6-O-acetyl- β -D-galaktopyranosid] 3,4',5,7,-tetrahydroxyflavanon; 3,7-di-O- β -D-glucopyranosid

* kurzívou jsou uváděny doprovodné látky neflavanoidního typu

4.3.3 Olejniny

Len setý – *Linum usitatissimum* L. (Linaceae)

Lněné semeno (Lini semen)

Lněné pokrutiny (Lini seminis placenta, Lini farina, Lini farina placenta, Placenta Seminis Lini, Semen Lini pulveratum desoleatum)

(SDG-35: směs 90 % lignanů ze lněných semen + 10 % lněného oleje)

(Standardizované extrakt s obsahem 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % v oleji, 95% substance lněných lignanů)

(*Linum usitatissimum* L., Linaceae – len setý)

Lněné semeno obsahuje flavanoidy, ve větší míře však lignany lariciresinolového typu; tato surovina je zde uváděna jako příklad synergického efektu dalších fenolových látek.

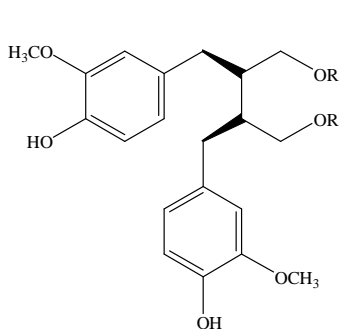
Jako zdroj dibenzylbutanových lignanů mohou být použity:

1. *Lněné semeno vcelku*; biologická dostupnost je poměrně velmi nízká. V tomto případě se uplatňují především membránové slizy. Semeno se ponechává nabobtnat ve vlažné vodě, vysoce viskózní sliz se oddělí od drogy a používá jako mucilaginosum a emolien,
2. *mleté lněné semeno* (mletí má být provedeno těsně před použitím, aby nedocházelo ke žluknutí a polymeračním procesům ve frakci mastných kyselin); v tomto případě je používána hmota jako taková především jako regulátor formování stolice,
3. *Lněné pokrutiny neupravené*; obsahují zbytkové tuky, často jsou přítomny polymerační produkty a látky vznikající při žluknutí. Je používána vysoce viskózní vodná suspenze,
4. *extrahovaný šrot*; jedná se o pokrutiny, které byly zbaveny zbytkového oleje extrakcí nepolárními rozpouštědly. Produkt je stálý, nežlukne, z primárních metabolitů obsahuje především slizy a protein, ze sekundárních metabolitů lignany a kyanogenní glykosidy. Z hlediska využití lignanů jej lze doporučit jako produkt první volby. Je prostý oleje (tím odpadá problém nevhodných organoleptických vlastností jako je nevhodný zápach a chuť, způsobených vznikem polymeračních a degradačních produktů mastných kyselin, které mohou dráždit GIT). Určitou nevýhodou může být snížený obsah lignanových aglykonů (v případě, že pokrutiny byly dokonale extrahovány halogenovanými uhlovodíky, které část aglykonů rozpustí), výhodou

však může být určitá inaktivace linustatinasy a linamarasy, k níž dochází v průběhu dvou fyzikálních procesů (lisování oleje a extrakce organickými rozpouštědly) a v důsledku které se v nižší míře vytváří kyanovodík.

Semeno obsahuje:

1. *mastný olej* – 30-45 %, z toho ~60 % PUFA, ~30 % MUFA a ~12 % SFA, <2 % nezmýdelnitelného podílu,
2. *protein* – ~20–27 % surového proteinu,
3. *tzv. balastní látky* – ~25 %, z toho 3-6 % slizu (neutrální a kyselé s nízkou pufracní schopností), 4-7 % hrubé vlákniny,
4. *minerální látky a vitaminy* – 3–5 % minerálních látek, z vitaminů především B₁, B₂, B₆, E, nikotinovou, listovou a pantothenovou kyselinu,
5. *fosfatidy* – ~0,7 % (lecitin, kefalin),
6. *steroly* – cholesterol, kampesterol, stigmasterol, 7-stigmasterol, β-sitosterol, 5-avenasterol, 7-avenasterol,
7. *enzymy* – linustatinasa, linamarasa,
8. *flavanoidy* – herbacetin 3,8-*O*-β-D-diglukopynanosid, herbacetin 3,7-*O*-dimethylether, kemferol 3,7-*O*-diglukopyranosid⁷,
9. *lignany* – sekoisolariciresinol a jeho diglukosid (celkem ~0,6–1,8 % sekoisolariciresinolu přítomného převážně ve formě diglukosidu), matairesinol,

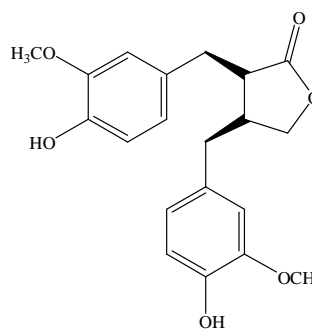


sekoisolariciresinol

R=H

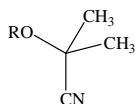
sekoisolariciresinol-diglc

R=*O*-β-D-glc



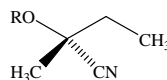
matairesinol

10. *kyanogenní glykosidy* – 0,01–1,5 %; linamarin, linustatin, lotaustralin, neolinustatin.



linamarin R=β-D-glc

linustatin R=β-soph



lotaustralin R=β-D-glc

neolinustatin R=β-gent

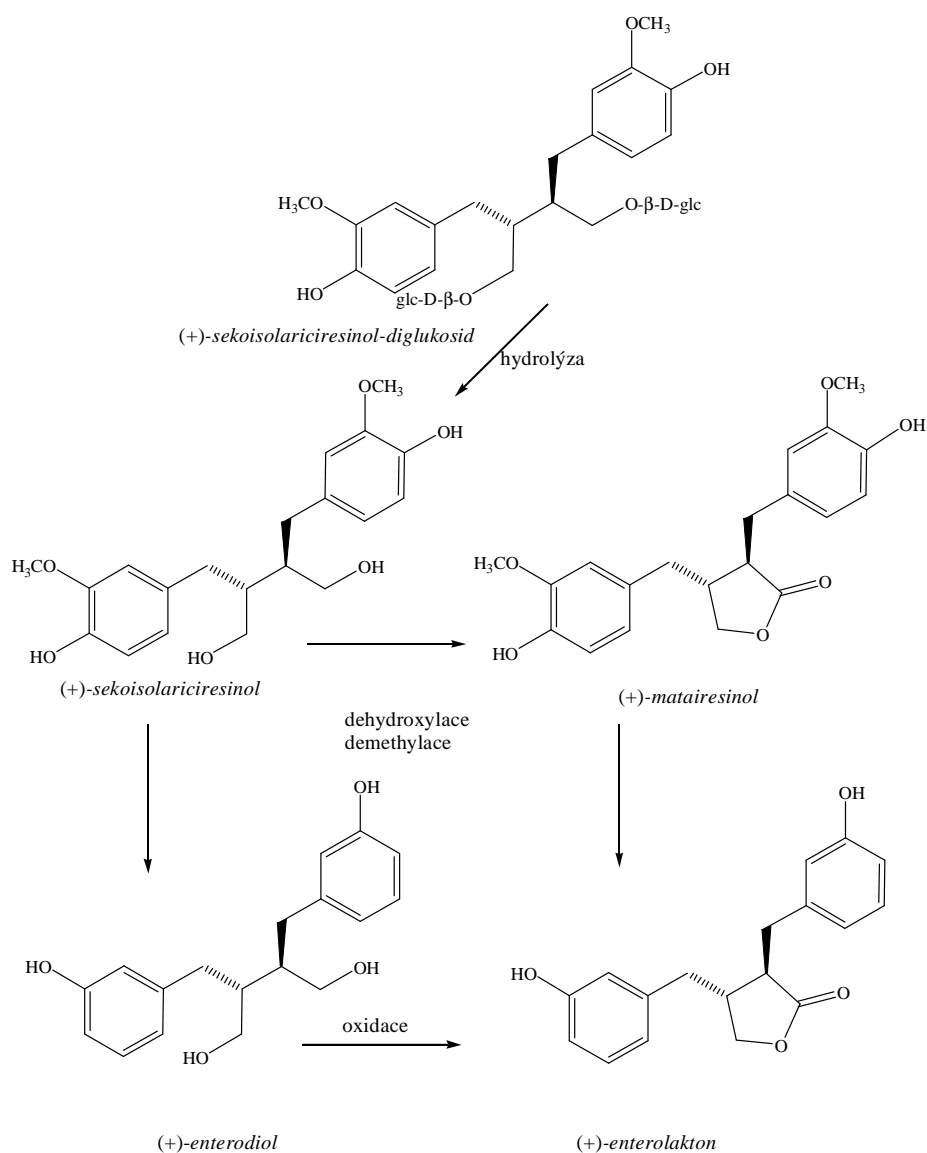
Pokrutiny obsahují:

1. *mastný olej* – ~10 %,
2. *protein* – ~20–27 % surového proteinu,
3. tzv. *balastní látky* –25-30 % s převahou slizu (včetně sekundárních metabolitů),

Obsah dalších látek je zhruba o 2/3 vyšší než v případě intaktních lněných semen. Ačkoliv se při lisování jedná o postup při vyšší teplotě, obsah lignanů významně neklesá; pokles však lze zaznamenat v obsahu kyanogenních glykosidů.

Účinky a použití: Flavonoidy, obsažené ve lněném semeni vykazují antioxidační účinky, podílejí se na antitrombotickém a antiaterogenním působení, mají příznivý vliv na snížení hladiny cholesterolu (ve frakci LDL), apoB a apoA-I.

Lignany založené na dibenzylbutanovém skeletu byly nalezeny v rostlinách (kde se podílejí na výstavbě buněčných stěn) a později byly objeveny jejich metabolity v biologických tekutinách savců (v průběhu menstruačního cyklu, kde jsou dávány do souvislosti s estrogením účinkem), a proto byly označeny za ojedinělou skupinu endogenních hormonů. Tyto látky se však do organismu mohou dostat také rostlinnou potravou a metabolity vznikající ve střevech jsou pak po resorpci a eliminaci nalézány v moči. Lignany obsažené ve lněných semenech (sekoisolariciresinol, sekoisolariciresinoldiglukosid a matairesinol) poskytují v rámci střevního metabolismu tyto endogenní savčí lignany (enterodiol a enterolakton); enterodiol je prakticky interamedirární formou, bývá metabolizován až na enterolakton (obr. 7).



Obr. 7 Metabolismus lignanů lněných semen ve střevě člověka

Savčí metabolity enterodiol a enterolakton nebyly v rostlinách nalezeny. Je jisté, že jako prekurzory enterolaktonu mohou fungovat další přírodní lignany jako arkcigenin, 7-hydroxymatairesinol, lariciresinol, pinoresinol a syringaresinol, které mají blízkou strukturu. Hydroxymatairesinol (izolovaný ze smrku) je pokládán za nový prekurzor enterolaktonu; má silnou antioxidační aktivitu, snižuje tvorbu tumorů prsní žlázy (na krysím modelu po indukci DMBA), nevykazuje však estrogenní aktivitu (na modelu růstu uteru nebo prostřednictvím transkripční odpovědi via ER α nebo ER β). Tyto výsledky naznačují, že antitumorová aktivita jmenované látky může probíhat negenomovými mechanizmy účinku.

Enterodiol a enterolakton (podobně jako isoflavony) mají stabilní molekulu, protože hydroxyskupina je na aromatickém jádře v *meta*-poloze. Lariciresinol, pinoresinol a

syringaresinol jsou charakteristické pro celozrnné žitné produkty, sekoisolariciresinol a matairesinol jsou specifické pro lněné semeno. Patrně nejvyšší obsah těchto lignanů má jádrové dřevo smrku ztepilého (*Picea abies* (L.) H. KARST, Pinaceae), těžko jej však lze použít jako přímý zdroj těchto lignanů, směs musí zbavena terpenických komponent. Sekoisolariciresinol bývá nalézán v různých potravních zdrojích, matairesinol je podstatně vzácnější – ve stopách byl identifikován v luštěninách. Zdá se však, že lněné semeno je nejbohatším použitelným zdrojem tohoto typu lignanů k přímému použití.

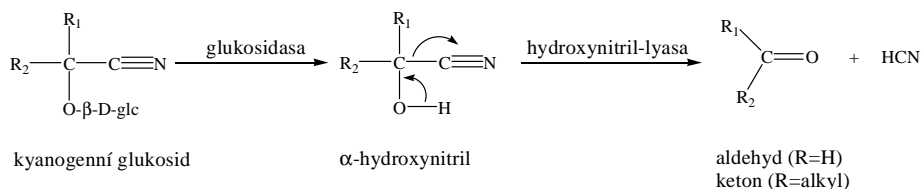
Enterodiol a enterolakton mají určité hormonální vlastnosti podobné přírodním estrogenům; jejich biologická aktivita je do jisté míry zvláštní – mají schopnost působit jako estrogen i jako antiestrogen. Ukázalo se, že tento duální mechanismus hraje protektivní roli při vývoji hormon dependentních nádorů prsu, ovarií a prostaty. Tyto savčí lignany se s největší pravděpodobností podílejí na modulaci tvorby hormon-dependentních zhoubných nádorů. Jestliže účinkují jako estrogen, je jejich estrogení aktivita o 2-3 řády nižší než v případě klasických savčích estrogenů. Tento slabý estrogení efekt tlumí karcinogenní účinky (což je významné zejména u postmenopauzálních žen). Pokud účinkují antiestrogeně, kompetují s přirozenými estrogeny na receptorech, což snižuje možnost metabolické cesty, která by mohla navodit potenciálně nepříznivou nádorovou patogenezi.

Sekoisolariciresinoldiglukosid má antioxidační aktivitu, inhibuje vývoj prsních tumorů (myš), snižuje plazmatickou hladinu IGF-I (zvýšená hladina tohoto faktoru je patrně spojena s rizikem prsních nádorů), působí preventivně proti diabetes mellitus, může se příznivě uplatnit při ovlivňování lupus nephritis, snižuje také hypercholesterolemickou aterosklerózu (hladinu LDL-Ch, obsah produktů lipidové peroxidace), naopak zvyšuje HDL-Ch a antioxidační kapacitu plazmy. Stupeň invaze tumorů (u experimentálních zvířat) je snížen, pokud je do bazální diety přidáváno lněné semeno. Pokud je do potravy přidáván přímo sekoisolariciresinoldiglukosid, bylo zjištěno signifikantní snížení plicních metastáz melanomu a růst metastatických ložisek, které se v plicích vytvořily. Ukázalo se, že tento fakt je využitelný také u pacientů s operovaným melanomem, kde tlumí rozvoj metastáz v organismu. Sekoisolariciresinoldiglukosid působí také jako preventivní prostředek proti vývoji nádorů tlustého střeva (tento efekt je patrně spojen se zvýšenou aktivitou β -glukuronidasy). Antitumorový účinek látky se výrazně projeví především na začátku promočního stadia tumorogeneze.

Metabolity sekoisolariciresinoldiglukosidu, které v organismu vznikají, jsou antioxidačně účinnější než samotný východzí diglukosid a hrají rovněž pozitivní roli v prevenci hypercholesterolemické aterosklerózy, diabetes mellitus a endotoxického šoku, mění

metabolismus endogenních estrogenů a snižují následné riziko vývoje neoplazmat u postmenopauzálních žen; bylo také pozorováno, že muži-vegetariáni, konzumující lněné (a další přírodní) dibenzylbutanové lignany, mají nižší incidenci rakoviny prostaty než muži omnivorní. Tyto lignany mohou interferovat s metabolismem steroidů, ovlivňovat jejich biologickou dostupnost a také inhibovat některé enzymové systémy (tyrosin proteinkinasu EC 2.7.1.112, topoisomerasu EC 5.99.1.2). Při konzumaci lněných semen se vytváří větší množství savčích lignanů se slabou estrogení/antiestrogení aktivitou, jak už bylo uvedeno výše, dochází k redukci hmotnosti prostatické tkáně, buněčné proliferace a tím k ochraně prostaty. Látky mají také protektivní účinek na kolorektální systém, působí chemoprotektivně na tkáňové kultury živočišných buněk. Tento chemoprotektivní efekt se objevuje také u postmenopauzálních žen poměrně výrazně při snížení kostní denzity v průběhu klimakteria. Lignany inhibují PAF; jejich preventivní podávání (nebo přípravků ze lněného semene) tlumí srdeční dysfunkci a buněčné poškození navozené endotoxinem, a proto mohou být použity při ovlivňování endotoxického šoku (působí zde příznivě antioxidační efekt lignanů).

Ve zralých semenech byly identifikovány především linustatin a neolinustatin (2:1), monoglykosidy linamarin a lotaustralin jsou v nízkých koncentracích (zejména linamarin). Hydrolýza diglukosidů linustatin a neolinustatin probíhá sekvenčně: linustatinasa (EC 3.2.1.-, 5 isoenzymů) katalyzuje hydrolýzu linustatinu a neolinustatinu na linamarin, příp. lotaustralin. Tyto monoglykosidy jsou štěpeny linamarasou (syn. linasou, EC 3.2.1.21, jeden enzym) na odpovídající α -hydroxynitrily, které přecházejí vlivem α -hydroxylyas na kyanovodík a příslušné ketony (aceton v případě linamarinu a 2-butanon v případě lotaustralin). Optimální pH se pohybuje v rozmezí ~5,5-6. Ke štěpení dochází v malém rozsahu v žaludku, ovšem kyanidový anion je zde odštěpován velmi málo, protože žaludeční pH je pro jmenované enzymy nevýhodné. Samotný výskyt kyanidu je zpomalen, protože normálně pracující detoxikační systém jej stačí eliminovat. V tomto silně kyselém prostředí vzniká z uvolněného kyanovodíku za působení chlorovodíkové kyseliny kyselina mravenčí a chlorid amonný. Ve střevech, kde je hodnota pH pro hydrolýzu výhodnější (a také vlivem mikroflóry) je obsah kyanovodíku vyšší (při obsahu 1 % kyanogenních glykosidů, resp. linustatin a neolinustatin v poměru 2:1, pak vznikne teoreticky ze 100 g semen ~65 mg kyanovodíku), a proto není vhodné v případě humánní aplikace podávat denně vyšší dávku semen (při denní dávce 50 g lněných semen po delší období jsou zaznamenány intoxikace).



Obr. 8 Schema štěpení kyanogenních glykosidů

Lněné semeno je kromě lignanů velmi bohatým zdrojem ω -3 kyselin: tyto mastné kyseliny snižují tvorbu IL-1, TNF, LTB₄ a ROS, vytvářené polymorfonukleárními leukocyty a monocyty. Antioxidační a anti-PAF účinek působí preventivně proti vývoji aterosklerózy. Po podání semen dochází také ke snížení hladin krevního cukru.

V celkovém profilu účinků produktů z lněných semen se objevují tři zásadní účinky:

1. *ω -3 mastné kyseliny* regulují trombocytární agregci, krevní srážlivost, vaskulární konstrikci,
2. *rozpuštěná vláknina (membránové slizy)* zasahuje do absorpce sacharidů a tuků z potravy, ovlivňuje tím vývoj tělesné hmotnosti, zatímco *nerozpuštěná vláknina* váže cholesterol, resp. snižuje jeho hladinu ve střevě, kam se cholesterol dostává z enterohepatálního oběhu (syntéza v játrech),
3. *kyanovodík* uvolněný z kyanogenních glykosidů zvyšuje drážděním střevní peristaltiku; spolu s *membránovými slizy*, které na sebe poutají vodu zrychluje střevní pasáž, změkčuje stolici, případně působí mírně projímavě,
4. *lignany* (a z nich ve střevě vznikající savčí lignany) antagonizují LDL receptorová místa, inhibují „rate-limiting“ enzymových funkcí při tvorbě cholesterolu, vykazují antioxidační, chemoprotektivní, antikancerogenní a antiosteoporózní účinky.

Přípravky (přísady) ze lněných produktů jsou používány při chronické zácpě, divertikulitidě, dráždivém tračníku, gastritidě, enteritidě, systémovém lupus erythematosus nephritis, ADHD syndromu, hypercholesterolemii, hypertriacylglycerolemii, prevenci před vývojem poškození oběhového systému, ateroskleróze (může se podílet na snížení hladiny cholesterolu a LDL-Ch), při předčasné ztrátě vlasů, jako preventivní prostředek před vývojem zhoubných nádorů (prsu, plic, prostaty), zánětech močového měchýře, při menopauzálních syndromech žen a v postklimakteriu (menopauzální symptomy, osteoporóza).

Nežádoucí a vedlejší účinky: produkty ze lněných semen symptomy GIT podobné jako v případě jiných zdrojů potravní vlákniny (nadýmání, plynatost, abdominální bolesti, průjem

nebo zácpa, dyspepsie, nauzea). Lněné semeno může výrazně zvyšovat střevní pohyb a navodit tak průjem. Jsou uváděny příležitostné alergické nebo anafylaktické reakce po přijetí semen nebo lněného oleje; tento poznatek však není popisován u hospodářských zvířat. Existují údaje o tom, že α -linolenová kyselina z mléčných zdrojů a masa může zvyšovat riziko karcinomu prostaty; potravinářský výzum prokázal, že tato kyselina z rostlinných zdrojů (zde především ze lnu) je tohoto rizika prosta.

Obsahové látky lněného semene mohou snížit hladiny PSA u mužů s prostatickou intraepiteliální neoplazií a prekancerózní proliferací epiteliálních prostatických buněk a tím poněkud zakrýt začínající průběh choroby. Je také známo, že tato rostlinná surovina může snížit trombocytární agregaci a zvýšit tak riziko krvácení u pacientů s poruchami krevní srážlivosti. Extrahované lněné šroty nebo částečně odtučněné lněné pokrutiny (s nízkým obsahem ALA) mohou zvýšit hladinu sérových triacylglycerolů a simulovat tak glycerolemie.

Osoby se střevní obstrukcí, esofagální strikturou a akutním intestinálním zánětem nesmí přijímat lněné semeno; ačkoliv neexistují zprávy o gastrointestinálních obstrukcích indukovaných lněným semenem, mohl by vysoký obsah vlákniny přítomný v této rostlinné droze přispět k vývoji obstrukce.

Lněné semeno může také vykazovat určitý estrogení účinek a z tohoto důvodu by nemělo být použito ženami s hormon-dependentními nádory (prsů, dělohy a ovarií), endometriózou a děložními fibroidy, protože může dojít ke zhoršení onemocnění.

4.3.4 Jeteloviny

Čeleď Fabaceae je z hlediska metabolismu čeledí, produkující kromě základních primárních metabolitů (sacharidů, tuků) především dusíkaté a fenolové metabolity.

Z dusíkatých metabolitů (vázaných na činnost bakterií specificky kolonizujících taxony tohoto druhu) – a v tomto případě lze za zásadní pokládat produkty primárního metabolismu – se jedná o aminokyseliny (proteinogenní) a proteiny; některé z těchto látek – především lektiny – jsou však látkami spíše antinutričními až toxickými. Významný je však také obsah sacharidů a v některých případech tuků (*Arachis hypogea*, *Glycine max*). Z hlediska sekundárního metabolismu patří mezi závažné dusíkaté látky především alkaloidy, které mohou být problémové při používání některých potenciálních píceňářských zdrojů (*Lupinus* sp.), i když se zdá, že tato záležitost bude v blízké budoucnosti přijatelným způsobem vyřešena.

Struktura fenolových metabolitů je z převážné části zastoupena flavanoidními látkami (především flavonoidy) a isoflavony; isoflavony jsou z chemotaxonomického hlediska

soustředěny především do řádu Fabales a vyskytují se ve všech píceňářských surovinách. Jsou často doprovázeny podobnými metabolickými produkty (kumestany), které modifikují jejich biologickou aktivitu; pokud jsou přítomny ve zvýšené míře, mohou být zdrojem určitých nutričních potíží.

Z ostatních sekundárních metabolitů lze v hospodářsky významných druzích této čeledi identifikovat triterpenové sapogeniny a saponiny, kardiotonické glykosidy, kumariny a fenolkarbonové kyseliny; pouze poslední ze zmíněných skupin látek je z výživářského hlediska relativně indiferentní (zejména z ohledu relativně nízkého obsahu v píci), ostatní skupiny látek jsou biologicky aktivní a to přináší určitá omezení při jejich použití.

Čičorka pestrá – *Coronilla varia* L.

Jetel inkarnát (nachový) – *Trifolium incarnatum* L.

Jetel luční (červený) – *Trifolium pratense* L.

Jetel plazivý (bílý) – *Trifolium repens* L.

Jetel zvrhlý – *Trifolium hybridum* L.

Lupina žlutá – *Lupinus luteus* L.

Štírovník růžkatý – *Lotus corniculatus* L.

Úročník bolhoj – *Anthyllis vulneraria* L.

Vojtěška setá – *Medicago sativa* L.

Tab. 4 Flavanoidní (a doprovodné) látky v jetelovinách

Taxon	Sloučenina*
<i>Anthyllis vulneraria</i>	3,3',4',7-tetrahydroxyflavon; 3-methylether, 3,3',4',7-tetrahydroxyflavon; 7-methylether, 3',4',7-trihydroxyisoflavan, 3',4',7-trihydroxyisoflavan; 2'-methylether,
<i>Coronilla varia</i>	hyrkanosid, deglukohyrkanosid, 3-nitropropionová kyselina, 3-nitropionová kyselina; estery s glukosou (6-nitropropanoylglukosa, cibarian, korollin, koronillin, koronarian, karakin), astragalin, (-)-epikatechin, (-)-epigallokatechin, (+)-gallokatechin, isoorientin,

	isoorientin; 2“- <i>O</i> -rhamnopyranosid, isoorientin; 7- <i>O</i> -glukopyranosid, isovitexin, isovitexin; 4’- <i>O</i> -glukopyranosid kemferol, trifolin,
<i>Lotus corniculatus</i>	3-nitropionová kyselina; estery s glukosou (cibarian, koronarina, karakin, endekafyllin X), 3,3’,4’,7-tetrahydroxyflavon; 3-methylether, 3’,4’,7-trihydroxyisoflavan, 3’,4’,7-trihydroxyisoflavan; 2’,4’-dimethylether, 3,3’,4’,5,7-pentahydroxy-8-methoxyflavon; 3- <i>O</i> -β-D-galaktopyranosid, 3,3’,4’,5,7-pentahydroxy-8-methoxyflavon; 3- <i>O</i> -β-D-glukopyranosid, 3,3’,4’,5,8-pentahydroxy-7-methoxyflavon; 3- <i>O</i> -D-galaktosid,
<i>Lupinus luteus</i>	Parvisoflavony A, B Parvisoflavon A; 4“-hydroxy, Parvisoflavon B, 5-methylether, Parvisoflavon A; 4,5,7-Trihydroxyisoflavon; 7- <i>O</i> -β-D-cellobiosid,
<i>Medicago s.</i>	viz 4.3.7
<i>Trifolium incarnatum</i>	látky podobné jako v případě <i>Trifolium pratense</i>
<i>Trifolium pratense</i>	viz 4.3.7
<i>Trifolium repens</i>	látky podobné jako v případě <i>Trifolium pratense</i>
<i>Trifolium hybridum</i>	látky podobné jako v případě <i>Trifolium pratense</i>

* kurzívou jsou uváděny doprovodné látky neflavanoidního typu

4.3.5 Trávy (čeleď Poaceae)

Bojínek cibulkatý – *Phleum nodosum* L.

Bojínek lučný – *Phleum pratense* L.

Čirok cukrový – *Sorghum dochna* (FORSK.) SNOWDEN var. *saccharatum* (L.) SNOWDEN

Čirok sudanská tráva – *Sorghum sudanense* (PIPER) STAPF

Jílek hybridní (mnohokvětý vytrvalý) – *Lolium multiflorum* LAM. x *Lolium perenne* L.

Jílek mnohokvětý italský – *Lolium multiflorum* LAM. subsp. *italicum* (A. BR.) VOLKART

Jílek mnohokvětý jednoletý – *Lolium multiflorum* LAM. var. *westerwoldicum* WITTM.

Jílek mnohokvětý x kostřava luční – *L. multiflorum* LAM. x *Festuca pratensis* HUDS.

Jílek mnohokvětý x kostřava rákosovitá – *L. multiflorum* LAM. x *F. arundinacea* SCHREB.

Jílek vytrvalý (anglický) – *Lolium perenne* L.

Kostřava červená – *Festuca rubra* L.

Kostřava luční – *Festuca pratensis* HUDS.

Kostřava ovčí – *Festuca ovina* L. sensu lato (incl. *F. tenuifolia* SIBTH.)

Kostřava rákosovitá – *Festuca arundinacea* SCHREB.

Lipnice bahenní – *Poa palustris* L.

Lipnice hájní – *Poa nemoralis* L.

Lipnice luční – *Poa pratensis* L.

Lipnice smáčkнутá – *Poa compressa* L.

Metlice trstnatá – *Deschampsia cespitosa* (L.) BEAUV.

Ovsík vyvýšený – *Arrhanatherum elatius* (L.) BEAUV. ex J. S. et K. B. PRESL.

Pohánka hřebenovitý – *Cynosurus cristatus* L.

Psárka luční – *Alopecurus pratensis* L.

Psineček tenký – *Agrostis tenuis* SIBTH.

Psineček výběžkatý – *Agrostis stolonifera* L. (incl. *A. palustris* HUDS.)

Srha říznačka (laločnatá) – *Dactylis glomerata* L.

Trojštět žlutavý – *Trisetum flavescens* (L.) BEAUV.

Tab. 5 Flavanoidní (a doprovodné) látky v trávách

Taxon	Sloučenina
<i>Festuca</i> <i>spp.</i>	3-glukopyranosyloxy-4',5,7-trihydroxy-3'-methoxyflavon; 6"-O- α -L-arabinopyranosid, 3-glukopyranosyloxy-4',5,7-trihydroxy-3'-methoxyflavon; O β -D-xylopyranosid,
<i>Phleum</i> <i>Spp.</i>	3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavon; 7-O- α -D-ribofuranosid,
<i>Poa</i> <i>spp.</i>	isoorientin, isoorientin; 2"-O- α -D-mannopyranosid,
<i>Sorghum</i> <i>spp.</i>	3,3',4',5,7-pentahydroxyflavanon; 7-O- β -D-glukopyranosid, 3',4',5,7-tetrahydroxyflavan-(4 \rightarrow 8)- 3',4',5,7-tetrahydroxyflavanon; 5-O- β -D-glukopyranosid, 3',4',5,7-tetrahydroxyflavan-(4 \rightarrow 8)- 3',4',5,7-tetrahydroxyflavanon; 5,5'di-O- β -D-glukopyra- nosid, 2',4,4',6'-tetrahydroxychalkon; 4'-O- β -D-glukopyranosid

4.3.6 Ostatní pícniny (jednoleté)

Swazenka vratičolistá – *Phacelia tanacetifolia* BENTH.

Tab. 6 Flavanoidní látky v ostatních pícninách

Taxon	Sloučenina
<i>Phacelia tanacetifolia</i>	isoorientin; 2"-O- α -L-mannopyranosid 3',4',5,5',7-pentahydroxyflavon; 3'-Me-ether 3',4',5,5',7-pentahydroxyflavon; 3',4'-di-Me-ether

4.3.7 Obsahové látky hlavních zástupců čeledi Fabaceae

Upravené semeno sóji; extrahované šroty (Sójae semen praeparatum)

Glycine max (L.) MERR. (syn. *Dolichos soja* L. (non *Glycine soja* SIEB. et ZUCC., *Glycine hispida* (MOENCH) MAXIM., *Phaseolus max* L., *P. sordidus* SALISB., *Soja angustifolia* MIQ., *S. hispida* MOENCH, *S. japonica* SAVI, *S. max* (L.) PIPER, *S. soja* KARST), Fabaceae – sója luštinatá.

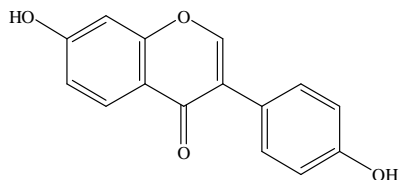
Sójové produkty jsou z nutričnického a (nutričního) hlediska velmi rozšířené a prakticky jsou používány:

- koncentráty fosfolipidů,
- koncentráty proteinů s nízkým obsahem isoflavonů (0,1-0,25 % v sušině),
- koncentráty saponinů.

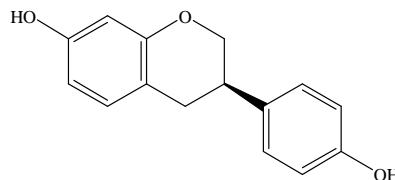
(Směs sójových isoflavonů s definovaným obsahem jednotlivých sloučenin; 40%, 80%, 95%).

Směs obsahuje:

1. *isoflavony* – ve formě glykosidů genistinu, glycitinu a daidzinu je přítomno >90 % těchto látek (celkově je v isoflavonové frakci přítomno ~64 % genisteinu, ~13 % glyciteinu a ~23 % daidzeinu, isoformononetin a další),



isoformononetin



ekvol

2. *fenolkarbonové kyseliny* – syringová, vanillová, kávová, ferulová, p-kumarová, p-hydroxybenzoová,

3. *steroly* – β -sitosterol, stigmasterol, kampesterol,
4. *lignany* – ve stopách sekoisolariciresinol, syringaresinol, pinoresinol.

Účinky a použití: glykosidy (genistin, glycitin, daidzin) jsou hydrolyzovány β -glukosidasami v jejunu; z uvolněných aglykonů (genisteinu, glycyteinu, daidzeinu) je pouze daidzein metabolizován střevní mikroflórou významně dále na ekvol; rozsah tohoto metabolismu je velmi závislý na profilu mikroflóry. Teoreticky existují z toho pohledu dvě skupiny jedinců: skupina signifikantních „non-equol producers“ a „equol producers“. Poměr obou typů jedinců je v populaci ~1:1; pro zvýšení metabolismu je zkoušeno podávání probiotik, nezdá se však být významně úspěšné. Kombinace sójových doplňků s probiotiky nezvýšila ani plazmatickou hladinu fytoestrogenů, ani nezvýšila konverzi isoflavonů na ekvol. Strukturální podobnost isoflavonů s estradiolem a SERMs jim umožňuje vazbu jak na ER α , tak ER β ; afinita k ER β je však podstatně vyšší, a proto se účinky těchto látek projeví pochopitelně především v oblasti kardiovaskulárního systému, kostní tkáně a některých dalších. Aktivita na buněčné úrovni je závislá na charakteru cílové tkáně, receptorovém statusu a úrovni endogenních estrogenů.

Látky mohou snižovat hladinu homocysteinu dosud neznámým mechanismem, patrně za přispění listové kyseliny, přítomné v sójových proteinech (proto se tento efekt projevuje především při použití sumárních proteinových koncentrátů se zvýšeným obsahem isoflavonů a není tak výrazný jen v případě isoflavonových koncentrátů), mohou dále inhibovat trombocytární agregaci, snižovat krevní tlak (v oblasti tlaku diastolického). Byla pozorována také zvýšená exkrece žluči a zvýšená aktivita LDL-receptorů. Pokud jsou použity přípravky obsahující fytosteroly ze semen, nastává navíc kompetitivní inhibice absorpce cholesterolu v tenkém střevě. Předběžné studie také ukazují na schopnost isoflavonů preventivně zpomalovat progresi aterosklerózy koronárních cév, zejména genistein inhibuje oxidaci LDL-částic. Tato inhibice je založena na zhašecím mechanismu volných radikálů a inhibici COX; navíc z hlediska této LDL oxidace, chrání genistein vaskulární buňky před oxidovaným LDL, může působit preventivně proti vaskulární restrukturalizaci, která je důležitým faktorem tvorby aterosklerotického plaku. Tento efekt genisteinu je navozen inhibicí aktivity tyrosin kinasového systému (EC 2.7.10.2), snížením tvorby proteolytických enzymů a migrací buněk endotelu. Sójové produkty mohou také zvýšit arteriální komplianci u perimenopauzálních žen. Na rozdíl od perorálně podávaných estrogenů, nezvyšují tyto fytoestrogeny hladiny CRP. U mužů obsahové látky sójových semen neovlivňují negativně lipoprotein (a). Jejich efekt na endoteliální funkci, jako časný marker vaskulárních chorob, je různý: u mužů středního věku

mohou zlepšit endoteliální funkce, nicméně nemusí ovlivnit tyto funkce u postmenopauzálních žen a mohou je dokonce zhoršit u starých mužů.

V souvislosti s estrogenním účinkem isoflavonů existuje názor, že sója může mít prokoagulační účinky a potenciálně zvyšovat riziko krevní srážlivosti, podobně jako estrogeny. Ukázalo se však, že nejde klinicky významnou záležitost účinku na některé markery koagulace (faktor VII, případně fibrinolýza). Genistein a daidzein jsou široce distribuovány v organismu a podrobeny enterohepatálnímu oběhu. Maximální koncentrace látek se v séru objevuje po 4-8 hodinách, $t_{1/2}$ je 3-9 hodin (v závislosti na struktuře látky) po příjmu sójového produktu). Jak genistein, tak daidzein jsou v plazmě konjugovány do formy glukuronidů (převážně) a sulfátů (v menší míře); $t_{1/2}$ glukuronidů je ~3-8 hodin, sulfátů ~3-6 hodin. Absorpce isoflavonů z potravy je velmi individuální, je velmi závislá na produktu z něhož dochází k absorpci, koncentraci isoflavonů a funkčním stavu GIT (např. z produktů ze sójových klíčků se predominantně vstřebává daidzein, ze sójového proteinu genistein). Poslední jmenovaná látka má ze sójových produktů podstatně vyšší biologickou než daidzein.

Isoflavony mohou působit rovněž jako SERMs: u premenopauzálních žen s normální hladinou endogenních estrogenů mohou vykázat anti-estrogenní efekt, protože inhibují vstup přirozeného estrogenu na receptor; bylo zjištěno, že konzumace sójových proteinů snižuje hladiny cirkulujícího estradiolu u premenopauzálních žen v průběhu celého menstruačního cyklu. U postmenopauzálních žen s nízkou endogenní hladinou estrogenů, vykazují sójové isoflavony slabý estrogenní efekt.

Z hlediska prevence postmenopauzální osteoporózy uplatňují isoflavony slabý estrogenní efekt ($ER\beta$) na kost. Podobně jako estrogeny je tento efekt výrazně pozorovatelný v oblasti kostní minerální denzity bederní páteře. Látky zvyšují u postmenopauzálních žen sérové hladiny osteokalcinu jako ukazatele tvorby kostní tkáně. U genisteinu byla nalezena přímá inhibiční aktivita osteoklastů. Vysoký příjem sójových produktů snižuje hladiny parathormonu, který může snížit průběh kostních změn. *In vitro* studie také ukázaly, že genistein je schopen podporovat proliferaci osteoblastů inhibicí oxidačního poškození. Avšak ani isoflavony, ani koncentrát sójových proteinů nemá významný vliv na retenci vápníku u postmenopauzálních žen.

Estrogenní efekt sójových produktů má také příznivý vliv na vývoj některých menopauzálních symptomů, jako návalů horka; v některých případech může velmi příznivě působit genistein. Výsledky některých studií však nepotvrzují přímou korelaci mezi sérovými hladinami genistein a daidzein. Ostatní sloučeniny sójových produktů se mohou ve spojení s fytoestrogeny podílet na snížení těchto návalů horkosti.

Velmi diskutovaný je účinek metabolitů sóji z hlediska prevence novotvarů. Isoflavony mají antioxidační, antiproliferační a antiangiogenní aktivitu a z tohoto pohledu je lze pokládat za určité antikancerogenní sloučeniny. Jsou-li přijímány ve formě produktů vyrobených se sójových semen, pak se zde pozitivně uplatňuje ještě synergický účinek sójových saponinů, fytátů, inhibitorů proteas a sterolů. V případě hormon-dependentních nádorů, resp. karcinomů prsu, však existuje řada kontroverzních názorů: prvním z nich je předpoklad, že tyto látky působí preventivně. Např. u asijských žen, které konzumují tradiční stravu s vysokým podílem sóji, bylo nalezeno nízké riziko vývoje tohoto typu neoplazmatu a to dokonce i v případech, kdy se inkulturoují do oblasti „západní kultury“ (především do USA), kde sója tvoří podstatně menší podíl v celkové stravě. Existuje domněnka, že příjem sójových produktů v raném stadiu (tj. před menopauzou) vytváří příznivý protektivní efekt chránící subjekt před vývojem prsních karcinomů. Možná se jedná jen o teoretickou úvahu, že sójové isoflavony mohou zvýšit časnou celulární diferenciaci a zralost prsních žláz; tato zralost způsobuje jejich nižší citlivost vůči účinku kancerogenů resp. kancerogenezi (na experimentálních zvířecích modelech bylo zjištěno, že sójové proteiny působí preventivně vůči vývoji chemicky indukovaného karcinomu prsu). Existují také údaje, že genistein může působit supresi růstu buněk karcinomu prsu tlumením buněčného cyklu a stimulací apoptózy, bylo také referováno o vlivu látky na enzymy, které se uplatňují v signální transdukcii regulující buněčný růst a replikaci buněk. Genistein uplatňuje také mnohočetné antiproliferační efekty jak na estrogen-receptor pozitivní (ER+), tak na estrogen-receptor negativní (ER-) linie buněk lidského karcinomu prsu. Schopnost genisteinu inhibovat růst prekancerózních dysplastických buněk v prsní tkáni představuje určitý příspěvek k prevenci karcinomu prsu. Studie, které uvádějí zvýšení proliferace růstu prsních buněk, pocházejících od zdravých žen, jsou známy; při dvoutýdenní studii, v rámci které bylo podáváno 200 mg isoflavonů ženám s karcinomem prsu, však nebyla zjištěna žádná stimulace růstu těchto neoplastických buněk. Celý proces vlivu na estrogen-dependentní kancerogenezi je složitý a individuální: ve velké míře patrně záleží na množství přijatých isoflavonů. Při pokusech *in vitro* bylo nalezeno, že nízké koncentrace těchto látek stimulují růst buněk prsních tumorů, zatímco vysoké koncentrace ji inhibují. Sójové isoflavony mohou prodloužit dobu trvání menstruačního cyklu a zasáhnout do tvorby LH a FSH, které mohou také snížit riziko prsního karcinomu. U žen v premenstruálním a postmenstruálním stadiu však nebylo nalezeno signifikantně významné zvýšení sérových hladin FSH, LH, prolaktinu, testosteronu a DHEAS. Konzumace sóji mění poměr různých estrogenních metabolitů v moči redukční exkrecí potenciálně kancerogenních estrogenních metabolitů.

Nicméně existují také údaje poukazující na to, že metabolity sójových semen mohou aktuálně zvýšit riziko karcinomu prsu (v *in vitro* studiích bylo prokázáno, že sója může stimulovat proliferaci normálních buněk lidské prsní tkáně). Vysoké sérové hladiny estradiolu jsou spojovány se zvýšeným rizikem karcinomu prsu; v této souvislosti je třeba uvést, že denní kombinace sójového mléka může snížit sérové hladiny 17β -estradiolu a progesteronu u premenopuzálních žen. Řada dalších prací však prokázala jen průměrný vliv sójových isoflavonů na plazmatické koncentrace sójových isoflavonů. Více než jinde se zde zdá, že příznivý účinek na hladinu „prokancerogenních“ hormonů je vázán na širší spektrum látek (obsažených v sójových proteinových koncentrátech) než jen na isoflavonovou frakci. Z důvodu těchto nejasností by neměly být sójové produkty podávány ženám, které karcinom prsu prodělaly, anebo se nacházejí v jeho aktivním stadiu.

Tyto isoflavony nevykázaly významný vliv na strukturu vaginální sliznice nebo endometria u premenstruálních a postmenstruálních žen. Jejich přítomnost v potravě je spojována se snížením rizika vývoje karcinomu endometria; nutno říci, že látky mohou inhibovat aromatasu (EC 1.14.14.1) konvertující androstendion na estron a mohou po pořádku, střídavě zvýšit riziko zhoubných nádorů endometria.

Z hlediska onemocnění prostaty mohou přinést potenciálně příznivý efekt při ovlivňování hyperplazie v důsledku svého estrogenního působení a také v důsledku inhibice 5α -reduktasy (EC 1.3.1.23) a 17β -hydroxysteroid dehydrogenasy (EC 1.1.1.62). Dieta s vysokým podílem sóji snižuje sérové hladiny estradiolu a testosteronu, nikoli však hladiny PSA u zdravých dobrovolníků; avšak u pacientů s karcinomem prostaty konzumujících sójové nápoje, nebylo pozorováno ani snížení PSA tak ani testosteronu. V laboratorních podmínkách snižuje genistein růst jak benigní prostatické hyperplazie, tak prostatické kancerózní tkáně; zdá se, že látka může měnit expresi androgenních receptorů a transkripční aktivitu androgen-senzitivních neoplastických buněk prostaty.

Sójové isoflavony genistein a daidzein zasahují do metabolismu hormonů štítné žlázy; tyto látky blokují produkci thyroïdních hormonů a interferují s peroxidasou, katalyzující jodaci thyreoglobulinu. Tento efekt může vyústit ve zvýšení hladiny TSH a tvorbu strumy. Tyto klinické výsledky byly nalezeny pouze u lidí s nízkou hladinou jodidu, u jedinců s normální hladinou jodu nemají klinický význam.

Příjem isoflavonů se může pozitivně projevit na kognitivních funkcích; ukazuje se na jistou ekvivalentnost efektu se 17β -estradiolem v up-regulaci cholin acetyltransferasy (EC 2.3.1.6) a NGF; tyto chemické faktory jsou zodpovědné za vývoj myšlení a paměti.

Isoflavony mohou také snížit fosforylaci mozkového proteinu- τ ; fosforylace tohoto proteinu je spojována s vývojem Alzheimerovy choroby.

Významný je také zásah do oxidačního a konjugativního metabolismu některých léčiv. Isoflavony mohou ovlivňovat absorpci a biliární exkreci léčiv s transportéry jako je P-glykoprotein a kanalikulární multispecifický organicko-anionový transportér.

Bylo také zjištěno, že postmenopauzální ženy přijímající v dietě vysoké dávky genisteinu mají nižší hodnoty BMI, nižší obvod pasu a nižší hladiny inzulínu než ženy s nízkým příjmem látky. Přísun sóji ovšem signifikantně nezvyšuje u postmenopauzálních žen hladinu leptinu.

Koncentráty sójových isoflavonů jsou používány při hyperlipidemiích, jako prevence osteoporózy a kardiovaskulárních chorob, hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, při premenstruálních a menopauzálních symptomech (cyklické bolesti prsou), návalech horka u žen s vyléčeným karcinomem prsu, jako preventivní prostředek před vývoje karcinomů prsu, plic, endometria, prostaty, štítné žlázy, ke snížení urinární exkrece proteinů, snížení bolesti svalů po fyzické námaze (cvičení) a pro zlepšení paměti.

Nežádoucí a vedlejší účinky: sójové isoflavony jsou dobře snášeny; pokud se u citlivých osob vyskytnou vedlejší účinky, zahrnují většinou zácpu nebo průjem, nadýmání a nauzeu.

Stále existuje diskuse, týkající se možnosti použití sójových isoflavonů při karcinomu prsu. Populační studie ukazují, že látky mají protektivní účinek. Vzhledem k estrogenímu účinku isoflavonů však existuje názor, že mohou zvyšovat riziko prsních karcinomů, protože výsledky předběžných studií hovoří o tom, že isoflavony stimulují proliferaci normální prsní tkáně. Proto není tato záležitost uzavřena je nutné provést ještě hlubší epidemiologické studie.

Existují také určité údaje o riziku endometriální hyperplazie v důsledku estrogeního efektu, jsou však rozporné. Některé studie uvádějí proliferativní efekt, populační studie hovoří naopak o snížení rizika vývoje endometriálního karcinomu. Je známo, že ženy, které přijímají isoflavonový koncentrát v dávce 120 mg/den nemají ztenčení endometriální sliznice po dobu 6 měsíců po příjmu látek. Ovšem vyšší dávky (150 mg/den) mohou po dobu 5 let zvýšit riziko endometriální hyperplazie.

Používání sójových produktů je spojeno s vývojem strumy a hypothyroidizmu u dětí, které používají sójové přípravky. Může dojít k inhibici syntézy hormonů štítné žlázy resultujících ve zvýšenou sekreci TSH u některých postmenopauzálních žen. Tento fakt byl však nalezen u osob s deficiencí jodu; u postmenopauzálních žen s normálními hladinami jodu neměl příjem sójového extraktu po dobu 6 měsíců významný vliv na hladinu thyroidních hormonů.

Data z epidemiologických studií ukazují, že konzumace sójových produktů může zvýšit riziko karcinomů močového měchýře. Příjem sóji ve vyšší dávce než 92,5 g/1000 kcal denní diety může zvýšit toto riziko 2-3násobně v porovnání s příjmem 36,9 g/1000 kcal.

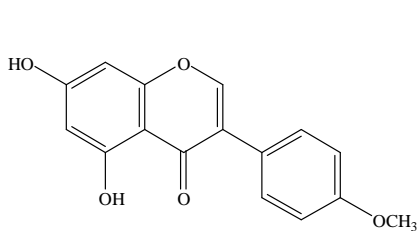
Kontroverzní jsou rovněž názory a údaje, týkající se vlivu na kognitivní funkce: někteří autoři uvádějí, že týdenní příjem 2 nebo více dávek tofu může u osob středního věku snížit degenerativní procesy ve věku pozdějším. Tento fakt je však ovlivněn řadou dalších faktorů, a proto jej lze pokládat za velmi předběžný.

Nať jetele lučního (Trifolii herba)

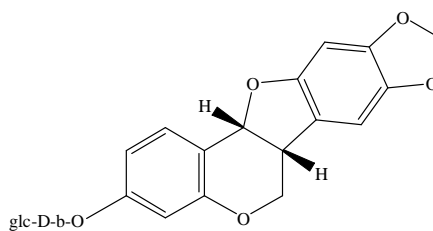
(*Trifolium pratense* L. (syn. *Trifolium purpureum* GILIB. non LOISEL.), Fabaceae – jetel luční)
(Suchý standardizovaný extrakt z kvetoucí nati s obsahem ≤ 8 % isoflavonových glykosidů).

Nať obsahuje:

1. *isoflavony* – formononetin, biochanin A, genistein, daidzein,
2. *flavonové aglykony* – isorhamnetin,



biochanin A



triflorirhizin

3. *flavonové C-glykosidy* – trifolin (kvercetin-3-glukofuranosid),
4. *kumestany* – kumestrol,
5. *pterokarpany* – trifolirhizin,
6. *silici* – methyl-salicylát, benzylalkohol, benzyl-formiát, benzyl-acetát, fenylethanol, fenylethyl-formiát, fenylethyl-acetát, eugenol, eugenol-ethylester, furfural,
7. *ostatní látky* – kyseliny α -ketoglutarová, šťavelová, pyrohroznová, kumarová, β -sitosterol, hentriakontan, heptakosan a další sloučeniny.

Účinky a použití: hlavními isoflavony jsou biochanin A a formononetin; po přijetí jsou v GIT metabolizovány na genistein a daidzein; ~45 % biochanin A je konvertováno na genistein a ~60 % formononetinu je metabolizováno na daidzein. Glykosidy jsou štěpeny β -

glukosidasami v jejunu; v krevním oběhu se vyskytuje jen malé množství nehydrolyzovaných glykosidů. Vliv těchto methylovaných isoflavonů na zdraví nebyl dosud objasněn.

Tyto isoflavony působí jako selektivní SERMs (podobně jako isoflavony sóji). U premenopauzálních žen s normální hladinou estrogenů mají anti-estrogenní efekt, u postmenopauzálních s nízkou úrovní endogenních estrogenů působí jako slabí agonisté. Mají vysokou afinitu k ER β , významně nižší k ER α receptorům. Tato aktivita k ER β určuje jejich převahu účinků na srdce, oběhový systém, kosti, měchýře.

Mohou se významně uplatnit při ovlivňování osteoporózy u postmenopauzálních žen u nichž dochází k postupnému poklesu hladin endogenních estrogenů; preventivní účinek vůči osteoporóze lze přičíst jejich slabému estrogennímu efektu. Některé z těchto látek (genistein) přímo inhibují aktivitu osteoklastů.

Příjem fytoestrogenů potravou je často dáván do souvislosti se snížením rizika vzniku karcinomu endometria; rovněž látky z jetele lučního mohou inhibovat aromatasu, která převádí androstendion na estron. Zvýšená hladina tohoto estrogenu je spojována s vývojem endometriálních karcinomů. Tyto isoflavony mohou mít také antikarcinogenní aktivitu patrně vlivem jak estrogenních, tak neestrogenních mechanismů. Publikované antiproliferativní efekty genisteinu nebyly mediovány estrogenními receptory (ER), protože tyto efekty byly pozorovány jako ER-pozitivní, tak u ER-negativních buněčných linií.

U jetelových isoflavonů nebylo pozorováno snížení hladin cholesterolu. Stále existují názory, že tyto látky mohou hrát roli v prevenci kardiovaskulárních onemocnění zvýšením exkrece žlučových kyselin, zvýšením regulace LDL receptorů a zvýšením systémové arteriální compliance.

Lze konstatovat, že isoflavony mají vliv na činnost předstojné žlázy. Pokusy na zvířat přinesly zkušenost, že mohou snižovat velikost prostaty v důsledku svého anti-androgenního efektu. Avšak klinické studie neprokázaly statisticky významný vliv na velikost této žlázy. Látky zvyšují apoptózu prostatických buněk častěji než buněčnou proliferaci. Z výsledků laboratorních studií vyplynulo, že genistein snižuje růst jak buněk benigní hyperplazie, tak kancerózní prostatické tkáně. Kumestrol má aktivitu blízkou diethylstilbestrolu

Kumarinové sloučeniny mají antikoagulační aktivitu. *In vitro* studie také ukázaly, že formononetin a biochanin A mohou inhibovat CYP 1B1 aktivitu; k jednoznačnému popisu vlivu na metabolismus léčiv je však potřeba ještě dalších širších studií.

Sumární extrakty z nati jetele lučního standardizované na obsah isoflavonů jsou používány k ovlivňování nepříjemných menopauzálních symptomů (návaly horka, cyklické

bolesti prsou, mastalgie), k tlumení premenstruačního syndromu, prevenci zhoubného bujení, zlepšení trávicích procesů, kašle, astmatu a bronchitidy.

Nežádoucí a vedlejší účinky: přípravky jsou zpravidla dobře snášeny. U citlivých osob může dojít ke tvorbě kožní vyrážky, myalgiím, bolestem hlavy, objevuje se také nauzea, případně krvavý vaginální výtok. Jsou popsány vzácné případy endometriální hyperplazie.

List (nať) tolice vojtěšky [Medicaginis folium (herba)]

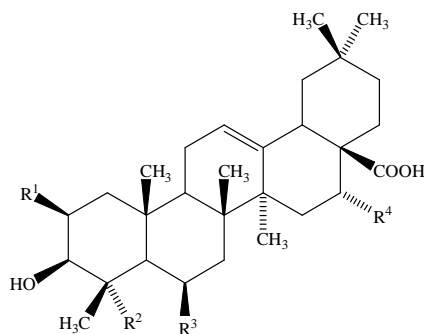
(Suchý extrakt z listů (nati) tolice vojtěšky 5:1)

(Tekutý extrakt z listů (nati) tolice vojtěšky 1:1)

(*Medicago sativa* L., Fabaceae – tolice vojtěška)

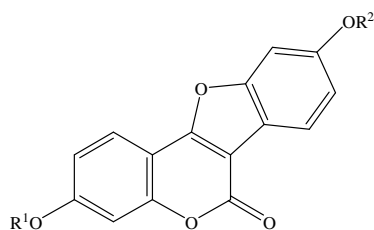
List (nať) obsahuje:

1. *triterpenové aglykony a glykosidy* – glykosidy vycházející ze sójasapogenu B a E, glykosidy medikagenové kyseliny (2β,3β-dihydroxy-12-oleanen-23,28-diové kyseliny) – medikosidy (3-O-β-D-glukopyranosid, 3-O-[α-L-ara-(1→2)-β-D-glc-(1→2)-α-L-ara; medikosid C], 3-O-[α-D-glc-(1→4)-β-D-glc; medikosid H], 3-O-[α-L-ara-(1→2)-β-D-glc-(1→2)-α-L-ara]-β-D-glukopyranosyl ester; medikosid I], 3-O-[β-D-glc-(1→6)-β-D-glc-(1→3)-β-D-glc, údajně výrazně toxický] a kyselina zanhová (2β,3β,16β-trihydroxy-12-oleanen-23,28-diové kyseliny),

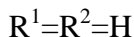


medikagenová kyselina	R ¹ =OH, R ² =COOH, R ³ ,R ⁴ =H
kyselina zanhová	R ¹ =OH, R ² =COOH, R ³ =H, R ⁴ =OH

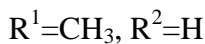
2. *triterpeny* – β-amyrin,
3. *kumestany* – kumestrol, 3-O-methylkumestrol, 9-O-methylkumestrol, lucernol,



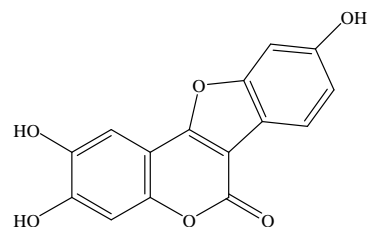
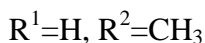
kumestrol



3-O-methylkumestrol

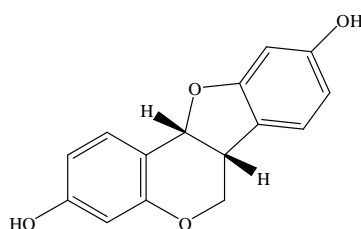


9-O-methylkumestrol



lucernol

4. *pterokarpany* – medikokarpin (3,9-dihydroxypterokarpan),



medikokarpin

5. *flavonoidy* – flavany: deriváty 2',4',7-trihydroxyflavanu; dihydroxyflavanony: liquiritigenin; flavony: 5-O-β-D-glukopyranosid 5-hydroxyflavonu; 3,7-di-O-β-D-glukopyranosid 3,3',4',7-tetrahydroxyflavonu; kemferol-3-robinobiosid (biorobin); tricín 7-glukuronid; 7-O-[β-D-glukur-(1→2)-β-D-glukuronosid] 4',5,7-trihydroxy-3'-methoxyflavonu; fisetin,
6. *isoflavony* – isoflavany: 5'-hydroxy-3'-methoxysativan; 7-hydroxy-2',3',4'-trimethoxyisoflavan; 5'-methoxysativan; isoflavanony: 7-hydroxy-2',4'-dimethoxyisoflavanon (sativanon); isoflavony: daidzin; wistin;
7. *ostatní deriváty benzopyranu* – katechiny, leukyanthokyanidiny,
8. *vitaminy, elementy* – askorbová kyselina, vitaminy A, D, E, K₄, β-karoten, lutein, Ca, K, P, Zn, Cu, Mn, Fe, Se.

Účinky a použití: komerční literatura uvádí použití dvou částí rostliny: semen, zpravidla naklíčených a listů. Používání semen, ačkoliv je doporučováno, je problematické: tak jako většina zástupců čeledi Fabaceae, obsahují i semena tolice nefyziologický a relativně toxický

L-kanavanin, který může navodit pancytopenii (vzácně), dermatitidy a běžné gastrointestinální symptomy.

Biologická aktivita sušených listů, resp. extraktů z nich získaných vychází z obsahových látek: isoflavony a jejich deriváty a kumestany mají estrogení účinek, saponiny snižují hladiny sérového cholesterolu (bez ovlivnění HDL), dochází ke snížení absorpce cholesterolu a zvyšuje se exkrece neutrálních sterolů a žlučových kyselin, vitamin K snižuje krevní srážlivost (prodloužení protrombinového času), mangan údajně přispívá k antihypercholesterolemickému působení. Listy obsahují výrazné množství vápníku a nezanedbatelná množství zinku, manganu a selenu.

Nať je doporučována jako preventivní prostředek proti vředové chorobě žaludku a dvanáctníku, může se příznivě uplatnit v činnosti žaludku a zlepšovat zažívání, působí diuretický, protizánětlivě (příznivě ovlivňuje činnost kloubů), při potížích způsobených dnou, potlačovat akutní i chronické záněty prostaty a močového měchýře, působit příznivě při únavě a vyčerpání, ovlivňovat diabetes mellitus, zpomalovat proces stárnutí a podílet se na detoxikaci nežádoucích látek v organismu. Listy bývají často doporučovány při rekonvalescenčních kúrách.

Kontraindikace: přecitlivělost na látku, gravidita; doporučení k použití v průběhu kojení (zvýšení tvorby matečského mléka) nemůže být akceptováno, protože není znám osud sekundárních metabolitů v těle matky, resp. přechod přes mléčnou žlázu; přípravky nemají být podávány dětem do 15 let věku.

Nežádoucí a vedlejší účinky: listy jsou většinou dobře snášeny, mohou se objevit obvyklé GIT symptomy (průjem, plynatost, pocit naplnění žaludku, častější defekace), případně dermatitidy (kožní zánětlivé procesy), nebo efekty podobné lupus erythematosus, svalová bolest, vyčerpání, změněná funkce ledvin a imunitního systému. Může dojít ke snížení hladiny krevní glukózy (nebezpečí u pacientů léčených antidiabetiky), k hypokalémii, teoreticky může nastat zvýšení hladin thyroideálních hormonů, vzplanutí dny, mohou nastat i určité estrogení projevy. Ačkoliv tyto efekty nastávají zpravidla po vyšších než doporučených dávkách, je třeba jim věnovat pozornost.

4.4 Mechanizmy regulující biologickou dostupnost flavanoidů¹

4.4.1 Absorpce

Na absorpci derivátů flavanu se podílí relativně velké množství faktorů. Většina těchto látek je přítomna ve formě glykosidů; aby tento jev mohl vůbec probíhat, je nutná deglykosylace, řízená enterálními glukosidasami. Velmi důležitá je struktura cukerné složky, která je

klíčovým faktorem, ovlivňujícím štěpení. Zcela zásadní roli hraje samozřejmě typ živočišného druhu, protože každý druh je rozdílně vybaven enzymovými systémy. Polymerace a galloylace jsou obvyklé u skupiny flavan-3-olu a významně ovlivňují intestinální absorpci této skupiny látek. Transportéry, které patří do skupiny (ATP)-binding cassette, zahrnující multidrug resistance protein (MRP) a P-glycoprotein (P-gp) se zdají být zodpovědnými za intestinální efflux některých flavonoidů a v zásadě ovlivňují celkové absorbované množství cirkulujících látek.

Glykosylované flavanoidy jsou hydrolyzovány glukosidasami v tenkém střevě (je ideální, jedná-li se o β -glukosidy, protože se výborně mohou uplatnit β -glukosidasami), uplatňuje se však také laktasa-floridzin-hydrolasa (LPH), přítomná v kartáčovém lemu. Vzniklé aglykony vstupují pasivní difuzí do epiteliálních buněk (protože jsou podstatně hydrofobnější než odpovídající glykosidy). Snad se v těchto případech může navíc uplatnit specifická cytosolová β -glukosidasa (CBG), která je v epiteliálních buňkách přítomná (v tomto případě vstupují do epitelia polární glykosidy za pomoci Na-dependentního glukosového transporteru SGLT1).

Relativní příspěvek LPH-difuze a CBG-transportu významně záleží na pozici glykosylace, jak bylo prokázáno na glykosidech kvercetinu, u nichž byla cukerná složka vázána na různých místech. Rhamnoglukosidy, např. nejčastěji se vyskytující se rutin, nejsou substráty ani CBG, ani LPH před absorpcí, musí být deglykosylovány rhamnosidasami střevní mikroflóry a β -glukosidasami přítomnými v tračníku. V průběhu tohoto procesu však může dojít k částečné degradaci aglykonu (kvercetinu). Situace je navíc diverzifikována strukturou aglykonu (ovlivňuje reakční kinetiku).

Neglykosylované flavanoidy – flavan-3-oly: flavan-3-oly tvoří skupiny flavanoidních látek, které přicházejí do živočišného organismu prakticky neglykosylované [monomery jsou (-)-epikatechin, (+)-katechin, (-)-epigallokatechin, (+)-gallokatechin a odpovídající galláty]. Existují důkazy, že velkou roli hraje poloha substituentu na C-2. Velmi záleží na tom, zda jsou v potravě přítomny monomery, nebo oligomery. Monomerní neesterifikované látky (humánní studie) se vstřebávají především v tenkém střevě, galláty bývají zčásti štěpeny esterasami v ústech na volné alkoholy a gallovou kyselinu (orální epiteliální buňky). Oligomery a polymery (proanthocyanidiny) nejsou významně absorbovány v tenkém střevě, ačkoliv proanthocyanidin B₁ a B₂ byly detekovány v nízkých koncentracích v lidské plazmě. Proanthocyanidin B₅ (dimér) vyskytující se v čokoládě, však po její konzumaci detekován nebyl. Nutno říci, že studie na toto téma jsou spíše ojedinělé. Existují však názory, že tento typ látek může být v kyselém prostředí žaludku štěpen alespoň z určité části na monomery,

zcela určitě však tento proces závisí na typu zvířete a také konkrétní enzymové aj. výbavě. Např. studie, které se zabývaly absorpcí (+)-katechinu a (-)-epikatechinu a proanthocyanidinů z extraktu vinných semen ukázaly, že plazmatické hladiny (+)-katechinu a (-)-epikatechinu se prakticky nelišily v případech, kdy byly látky podány samotné nebo spolu s oligomerními procyanidiny. Zdá se tedy, že tyto oligomery nejsou štěpeny na monomery žádným způsobem v průběhu digestivních procesů (zjištěno však jen u potkana). K podobným výsledkům se došlo u klinických studií (podání extraktů z kakaa s obsahem monomerů a procyanidinů) po analýze obsahu těchto látek v žaludku. Byly nalezeny poměrně významné rozdíly mezi testy *in vitro* a *in vivo*: je zřejmé, že potravní bolus zpomaluje štěpení procyanidinů (snížení acidity v žaludku) a zároveň také ovlivňuje (podle obsahu jednotlivých složek) absorpci látek přes enterocyty. Je nutné vzít v úvahu, že tyto fenolické látky mohou interagovat v zažívacím ústrojí s bílkovinami a polysacharidy a tyto konjugáty zpomalují absorpci.

4.4.2 Intestinální eflux absorbovaných flavonoidů¹

Intestinální exkrece je důležitým mechanismem, který limituje absorpci různých flavonoidů. Konjugované metabolity, které jsou tvořeny v tenkém střevě, jsou po absorpci aktivně převáděny zpět do tenkého střeva interakcí s membránově vázanými transportéry ABC rodiny. Eflux kvercetinových a epikatechinových metabolitů je realizován MRP2 transportérem lokalizovaným na lumenální straně epitelu. Pokusy na zvířecích tkáních ukázaly, že monokarboxylátový transportér P-gp a MRP (1/2) hrají významnou roli v regulaci buněčného příjmu (-)-epikatechin-gallátu.

Intenzita aktivního intestinálního efluxu flavanoidů je do jisté míry závislé na charakteru strukturních podskupin (perfuse *in situ*). Např. u kvercetinu je 52 % látky zpětně exkretováno opět do lumen, zatímco v případě luteolinu, eriodiktyolu a kemferolu je to 10-20 %. (+)-Katechin nebyl shledán jako substrát pro tyto efluxní transportní proteiny. Některé studie ukazují významné rozdíly v rozsahu absorpce mezi (+)-katechinem a (-)-epikatechinem. Ukázalo se také, že (-)-epikatechin-gallát byl přítomen v plazmě po aplikaci nálevu ze zeleného čaje, zatímco (-)-epikatechin-gallát identifikován nebyl. Z řady studií tedy plyne, že celková absorpce flavanových derivátů je více závislá na interakci s efluxními transportéry než na vlastní intestinální absorpci.

ABC transportní proteiny jsou zjevné v řadě tkání; kromě tenkého střeva v játrech, ledvinách a v lumenálních membránách hematoencefalické bariéry. Interakce mezi flavanoidy a ABC transportéry nebude ovlivňovat jen rozsah intestinální absorpce a charakter

cirkulujících metabolitů, ale bude také hrát významnou roli v distribuci flavanoidních látek a jejich metabolitů na různá místa jejich konečného působení.

4.4.3 Metabolismus¹

U většiny flavanoidů dochází ke konjugaci na estery (glukuronáty, sulfáty), nebo dochází také k methylovaní volných hydroxylů. Konjugační reakce probíhají v různých tkáních a buňkách. Nejvýznamnější roli však hraje metabolismus ve střevě a v játrech, mohou se však významně uplatnit i ledviny.

Glukuronidizace probíhá na lumenální straně endoplazmatického retikula za pomoci uridin-5'-difosfát-glukuronosyltransferas (UGTs), k sulfatacím a methylovaním dochází v cytosolu působením sulfotransferas (SULT) nebo katechol-*O*-methyltransferas. Specifické isoformy nebyly identifikovány. UGT1A rodina se zdá být zodpovědná za glukuronidizaci flavanoidů. SULT1A1 a SULT1A2 jsou implikovány na sulfataci fenolových typů substrátů, SULT1A1 a SULT1A3 jsou zodpovědné za sulfataci (-)-epikatechinu.

Při metabolizaci v tenkém střevu je např. kvercetin glukuronidován v mikrosomech; v jejunu potkana byla nalezena vyšší metabolická kapacita pro tento proces než v ileu. Při studiu perfuze *in situ* u potkana bylo zjištěno, že tenké střevo je nejdůležitějším orgánem pro glukuronidaci (+)-katechinu a (-)-epikatechinu. Tyto studie také ukázaly, že methylovaní probíhá v tenkém střevu, třebaže v menším rozsahu než glukuronidace. Pro studium biotransformační aktivity (-)-epikatechinu byly použity také mikrosomální preparáty z ledvin, jater, plic, střeva a také plazma; nejvyšší kapacitu vykazaly preparáty z tenkého střeva (zhruba 10x vyšší než v případě jater). SULT aktivita je mnohem vyšší u lidí než u potkana.

Po absorpci a intestinálním metabolismu jsou jako hlavní produkty v hepatálním portálním systému přítomny glukuronidy a zdá se, že také methylované glukuronidy. Je jisté, že tyto látky vstupují do hepatocytů a tam jsou dále modifikovány. V případě HepG2 buněk bylo zjištěno, že glukuronidy kvercetinu jsou methylovány na katecholovém kruhu. Při perfusních studiích *in situ* se ukázalo, že glukuronidy (+)-katechinu, vytvořené v tenkém střevu potkana, jsou subsekventně sulfátovány a methylovány v játrech. Studie na HepG2 ukázaly, že různé glukuronidy mohou být hydrolyzovány a re-glukuronidovány na různých místech své molekuly, anebo sulfátovány; hydrolýza je zajištěna β -glukuronidasami v hepatocytech. Dosud není známo, zda β -glukuronidasy jsou také aktivní v případě glukuronidů flavan-3-olů. Ačkoliv metabolity kvercetinu a flavan-3-olů jsou bez problému schopny vstupovat do hepatocytů, není mechanismus jejich vstupu do těchto buněk dosud znám. Organické anionické transportní polypeptidy-2 (OATP-2) nejsou v HepG2 buňkách

přítomny, ale inhibitory OATP2 snižují příjem látek v tomto buněčném modelu, což indikuje přítomnost podobných, ale dosud neidentifikovaných transportérů. V játrech je aktivita SULT predominantní, avšak vyskytuje se zde i dodatečná methylace. Katechinové glukuronidy jsou subsekventně sulfatovány (a také methylovány) při použití modelu *in situ* potkaních jater. Bylo také prokázáno, že SULT aktivita pro (-)-epikatechin je nejvyšší v játrech.

4.4.4 Eliminace

Po příjmu flavanoidů je nalezena jen velmi malá část dávky v moči ve formě původních látek. Nepřímý důkaz eliminace močí u lidí mimo zvířecí modely implikuje teorii, že eliminace žlučí je z kvantitativního hlediska nejdůležitější cestou eliminace pro většinu flavanoidů. Byla sledována biliární exkrece flavanoidů z různých strukturních skupin za použití perfuse *in situ* (tenké střevo). Bylo zjištěno, že flavanon eriodiktyol je v nejvyšší míře eliminován žlučí, za ním následují luteolin, kemferol, kvercetin a nakonec (+)-katechin, jehož eliminace je touto cestou nízká. Flavanoidy eliminované žlučí jsou většinou přítomny ve formě konjugátů. Studie na potkanech ukázaly, že (+)-katechin je eliminován žlučí většinou jako glukuronidový konjugát 3'-*O*-methylkatechinu, byly však také dokázány glukurono-sulfo-konjugáty.

Závěrem lze shrnout pozorování, prováděná na kvercetinu a (+)-katechinu jako zástupcích této skupiny látek, že glykosylované flavanoidy jsou nejprve hydrolyzovány SGLT (sodium-dependent glucose transporter), potom transportovány pasívní difuzí, nebo transportovány do epiteliálních buněk a tam hydrolyzovány CBG (cytosolovou β -glukosidasou). Určité glykosidy nejsou hydrolyzovány až do okamžiku vstupu do tlustého střeva a k rozkladu dojde po zásahu střevní mikroflóry. Flavanoidy, které jsou absorbovány ve střevě, jsou široce glukuronidovány a zčásti methylovány. Mohou podléhat efluxu zpět do lumen střeva a vstupovat do vena portae. Po této distribuci jsou metabolity schopny vstupovat do hepatocytů a jsou dále metabolizovány před vstupem do oběhu nebo eliminací žlučí. Neabsorbované flavanoidy jsou spolu s metabolizovanými aktivně vylučovány tenkým střevem a žlučí dosahují distální části střeva, kde jsou k dispozici střevní flóře, podléhají metabolismu nebo enterohepatálnímu oběhu.

Je tedy zřejmé, že vylučování nastává v malé míře močí, především však ve formě metabolitů feces. Predikce, že probíhá metabolismus a vylučování určitých typů derivátů flavanu u jednotlivých species „hospodářských“ zvířat je velmi obtížná. Detaily nejsou známy, analogicky lze však soudit, že v případě přežvýkavců se velká část těchto látek rozloží v rumen, u omnivorních živočichů, např. prasete se předpokládá, že metabolismus bude

podobný jako u člověka. Je zajímavé, že řada metabolických procesů probíhá u hlodavců podobně jako u lidí; osud těchto látek v organizmu ptáků není dosud prakticky znám, jsou popisovány pouze účinky po podání určitých přípravků, což však vůbec neobjasňuje metabolickou cestu. Nicméně je jisté, že základní metabolické cesty, jak zde byly uvedeny, probíhají stejně minimálně u savců.

5 Význam flavanoidů a jejich přínos pro výživu zvířat

Extrakty (nebo rostlinné části) s obsahem flavanoidů jsou v posledních 5 letech stále více podrobovány biologickým pokusům a jsou dokonce součástí doplňkových směsí doporučovaných pro výživu zvířat.

5.1 Vliv na digestivní procesy a celkový metabolismus

Skupina rostlin, obsahujících flavanoidní látky, je poměrně široká; jedná se nejen o vlastní flavany a flavony, ale především isoflavony, bohatě zastoupené v píceňkách z čeledi Fabaceae. Je třeba vzít v úvahu, že další přítomné fenolové sloučeniny, které zpravidla jsou v extraktech přítomny, mohou biologickou aktivitu významně modifikovat. Ne vždy působí tyto látky příznivě: reprezentativním příkladem jsou třísloviny (jak kondenzované, tak hydrolyzovatelné). Kondenzované třísloviny (proanthocyanidiny) sice nemají charakteristickou „tvrdou“ tříslovinnou chuť (až na drobné výjimky, např. u dubové kůry, která se jako fyto-genní aditivum v podstatě nepoužívá), nicméně jistým antinutričním efektem (vazbou na bílkoviny) disponovat mohou: např. u kuřat bylo zjištěno, že ječmen bez obsahu proanthocyanidinů (ant 13-13) je stravitelnější než některé běžné odrůdy (např. Nordal, Odin). Z toho vznikl názor, že genetická blokáda biosyntézy flavonoidů v ječmeni by přinesla vyšší využitelnost této cereálie⁸. Naopak proanthocyanidiny v píceňkách (obsah ~2-4 % vztaženo na sušinu) mohou mít příznivý efekt na proteinový metabolismus u ovcí, resp. se mohou projevat dalšími příznivými efekty⁹. Z těchto dvou příkladů vyplývá, jak velmi záleží na živočišném species. Jednoznačnější situace je v případě hydrolyzovatelných tříslovin, založených na bázi gallové kyseliny (a podobných fenolkarbonových kyselin), které mohou působit výrazně nepříznivě, např. u kuřat mohou být důvodem určité deprese jejich růstu¹⁰. Tento stav je, zdá se, pochopitelný: kondenzované třísloviny jsou obtížněji degradovatelné, tříslicí schopnost se u nich sice významně neprojevuje, interakce s bílkovinami však probíhá. V případě esterů gallové kyseliny je však situace jednodušší: ve střevě dochází vlivem pankreatických enzymů (pankreolipas) k poměrně rychlému uvolnění volné gallové kyseliny,

kteřá reaguje s aminokyselinami a proteiny a navozuje nepříznivý metabolický stav. Fytogenní přísady obecně s obsahem flavanoidů pro použití v chovech drůbeže jsou však široce diskutovány, neboť mohou být součástí reálné alternativy už nepovolených antibiotických stimulátorů růstu¹¹.

Velmi významným zdrojem pro získání flavanoidních surovin v živočišné výrobě jsou odpadní suroviny z potravinářského průmyslu (u nás by bylo zajímavé uvažovat v současnosti např. i o odpadech pohankové nati); zde je možné jmenovat např. odpady citrusových plodů – je jich více než 2 mil. t/rok¹²; v produkci masa mohou hrát dosti významnou roli¹³. Podobně se uvažuje o využití kůry citrusových plodů v Itálii: oplodí je neutralizováno vápencem, přidána voda, rozemleto na pastu, hmota lisována a tekutá fáze dále zpracovávána s jinými krmnými surovinami¹⁴. Naskytá se však otázka, zda je tento postup zcela vhodný; dochází při něm také k extrakci monoterpenů, případně kumarinů, které nemusejí mít vždy příznivý efekt na digestivní procesy některých druhů zvířat. Citrusové plody obsahují především hesperidinový komplex; přísada 5 % těchto flavanoidů do krmiva brojlerů má depresivní efekt na růst, do 2,5 % se však neprojevuje nepříznivě¹⁵. Tyto dávky však nejsou z praktického hlediska nikdy dosaženy, v doplňkových směsích mohou být přítomny podstatně nižší koncentrace, které vykazují velmi příznivý efekt zejména z hlediska antioxidačního. Tyto flavonoidní koncentráty bývají nanášeny na křemičitany hořečnaté (hlinité) a přidávány další složky, které mají zlepšovat digestivní účinky (např. karvakrol)¹⁶. Odpady pražené kávy (po výrobě instantního nápoje), o kterých se uvažovalo také jako o určitém zdroji flavanoidních látek (jak pro přežvýkavce, tak pro monogastriká zvířata), však musí být dávkovány opatrně; z hlediska obsahových látek jsou polykomponentní a jejich přínos nemusí být markantní¹⁷.

Flavonoidní koncentráty nejsou většinou aplikovány do krmiva samostatně, ale jsou součástí širšího komplexu přírodních látek, jejichž úkolem je synergizovat účinek. V těchto směsích lze nalézt především saponiny různé struktury (*Yucca*, *Quillaja*, *Azadirachta*, *Trigonella*), které mohou příznivě ovlivnit střevní metabolismus, snižovat povrchové napětí tráveniny a působit spolu s dalšími látkami antimikrobiálně (citrusové produkty, zbytky po zpracování vína, šípky, zelený pepř, rostliny z čeledi Lamiaceae aj.)^{18,19}. Je zajímavé, že v některých z těchto případů se také může uplatnit přísada tríslovin²⁰. Jsou však popisovány případy (resp. návrhy použití), kdy tyto látky tvoří hlavní aditivní komponentu, např. mikrotobolky s flavonoidy *Ampelopsis grossedentata* urychlují růst zvířat a snižují jejich úmrtnost²¹.

Flavonoidy mohou zlepšovat parametry plnoprodukčního zdraví, ale v této souvislosti jsou používány také pro zlepšení užitkovosti (masa, produkce vajec), jsou podávány buď

samostatně, nebo většinou v kombinaci s jinými přírodními látkami (probiotiky, karotenoidy ad.). Už dříve zmiňované látky citrusových plodů – samostatně podané nebo ve směsi s inulinem – snižují nepříznivé efekty, které mohou vznikat při cekální fermentaci (potkan)²². Jako doplňkové látky pro zlepšení kvality masa (případně jeho vůně) jsou navrženy např. listy *Eucommia ulmoides* (s obsahem také fenolkarbonových kyselin a kyseliny askorbové)²³, také však některé rostlinné části nejen s obsahem flavanoidů, ale dalších příznivě biologicky účinných sekundárních metabolitů; konečný výsledek po aplikaci těchto směsí je širší, např. obsahové látky listů *Ginkgo biloba* zvyšují navíc imunitu, zlepšují růst²⁴, směs především polysacharidů a flavonoidů (proanthocyanidinů) z *Astragalus membranaceus* (kořeny), *Gardenia jasminoides* (plody), *Camellia sinensis* (listy) zvyšuje odolnost vůči chorobám, urychluje růst zvířat²⁵, podobná směs s obsahem polysacharidů a flavonoidů z *Astragalus membranaceus* (kořeny), *Eucommia ulmoides* (listy) a *Pseudostellaria heterophylla* (nať) stimuluje také chuť k příjmu potravy, zlepšuje imunitu, urychluje růst, aniž by vykazovala nežádoucí (vedlejší) účinky²⁶.

Jedním z velmi využitelných biologických účinků, který se podílí na zvýšení kvality masa, je snížení hladin cholesterolu. V tomto ohledu lze za velmi zajímavý pokládat účinek polymethoxylovaných flavanoidních látek (např. tangeretinu) z oplodí citroníku: *in vitro* byla zjištěna inhibice sekrece LDL-strukturních proteinů a apolipoproteinu B (HepG2 buňky). Příznivé účinky byly shledány také v pokusech na hypercholesterolemických křečcích^{27,28}. Tyto látky mohou do jisté míry inhibovat syntézu triacylglycerolů, např. tangeretin inhibuje aktivitu diacylglycerol-acyltransferasy a mikrosomální přenašečové proteiny pro triacylglyceroly a aktivuje mmebránové peroxisomální proliferátorem-aktivované receptory v HepG2 buňkách. Naopak nobiletin může inhibovat makrofágem acetylovaný LDL metabolismus²⁹.

Některé směsi přírodních látek mají schopnost působit proti vývoji některých chorob a zlepšovat celkový stav zvířat, např. kořeny *Cichorium intybus* s obsahem také fruktooligosacharidů snižují incidenci infekčních nákaz mikroorganismy v GIT, zlepšují zdravotní stav zvířat a také kvalitu masa³⁰, směs hemicelulóz a polyfenolů může zlepšit růst a působit proti onemocněním GIT³¹, některé flavonoidy a jednoduché fenolové látky (kvercetin, morin, silymarin, rutin, ferulová kyselina ad.) působí preventivně vůči nutriční myopatii u kuřat³², v případě přežvýkavců se při pokusech *in vitro* ukázal pravděpodobně využitelný účinek obsahových látek listů *Erythrina mysorensis* na produkci plynů³³.

U ptáků (slepice) zlepšil rostlinný materiál s obsahem rutinu růst, kvalitu masa a působil preventivně vůči vzestupu neutrálního tuku³⁴. Zásadní je v živočišné produkci také

kvalita vajec: flavonoidy byly proto také navrženy jako součást komplexní směsi ve výkrmu snáškových slepic (ve směsi s koncentrátem z rajčat, dihydroguajaretovou kyselinou, případně butylovaným hydroxytoluenem nebo -anisolem, santochinem); směs prohlubuje zabarvení žloutku³⁵. Spolu s polysacharidy a dalšími látkami čínských léčivých rostlin (*Chrysanthemum morifolium*, květenství, *Astragalus membranaceus*, kořeny ad.) kvalitu vajec zlepšovaly³⁶; v produkci vajec se mohou příznivě uplatnit také isoflavonové aglykony³⁷.

Deriváty flavanu jsou používány i v případě produkce poikilothermních živočichů. Doplněk krmiva s obsahem flavonoidů se používá i v případě ovlivňování rybích chorob resp. *edwardsiellosy* (extrakt s obsahem glycyrrhizinu a lékořicových flavonoidů³⁸; v tomto směru existují i návrhy na využití tzv. „hydrofobních“ lékořicových flavonoidů (tj. aglykonů)³⁹. Některé isoflavony (daidzein, genistein, ve formě fermentované sójové moučky, koji) našly uplatnění ve směsi s karotenoidy (astaxanthin, kantaxanthin) pro zvýraznění pigmentace ryb a korýšů^{40,41}.

5.2 Hepatoprotektivní aktivita

Hepatoprotektivní aktivita silymarinu je v humánní terapeutické praxi dostatečně známa. Ukázalo se, že tento flavonolignanový komplex je velmi využitelný proti aflatoxikózám u brojlerových kuřat⁴². Steatogennímu vlivu D,L-ethioninu u krys lze zabránit podáním flavanu (+)-katechinu⁴³. V pokusech na potkanech se ukázal velmi příznivý vliv červené řepy (*Beta vulgaris* var. *rubra*) na jaterní tkáň; tento efekt je spojován s obsahem polyfenolů⁴⁴. Nelze pochybovat o tom, že flavonoidy se zde uplatňují, je však jisté, že stejně velkým efektem zde budou disponovat antioxidantně vysoce účinné betalainy.

5.3 Antioxidační a chemoprotektivní působení

Snížení parametrů oxidačního stresu, resp. zvýšení antioxidační kapacity séra vlivem zejména přírodních chemoprotektiv, je pro všechny živočichy velmi přínosné. K tomuto účelu je doporučována poměrně široká skupina přírodních surovin; v doplňkových směsích se objevují především flavanoidní deriváty z oplodí různých citroníků, jak už o tom bylo hovořeno, nať nebo listy pohanky, dále cibule (zelená cibule), česnek (a jeho listy), kávová sedlina a mnoho dalších rostlin, zejména čínské provenience⁴⁵. Bylo zjištěno, že flavanoidy, podávané zvířatům před operativním zákrokem, chrání srdeční funkce před intestinální reperfuční ischemií⁴⁶.

Flavanoidy sice disponují velmi dobrými biologickými účinky, avšak jejich biologická dostupnost je relativně nízká, což je jako potenciální léčiva poměrně významně diskvalifikuje.

Z těchto důvodů se hledají vhodné transportní formy; jednou z nich se ukazuje vazba na cyklodextriny. Tyto komplexy zvyšují rozpustnost, aniž by negativně ovlivnily antioxidační působení⁴⁷. Lze také uplatnit poznatek, že absorpci flavanoidů (flavonových derivátů), resp. jejich stabilitu a biologický účinek lze příznivě ovlivnit askorbovou kyselinou^{48,49}. Pokud je do krmiva podáván přímo suchý mletý rostlinný materiál, závisí velmi na typu flavanoidních látek, které se mají vstřebávat, na jejich množství, dalších doprovodných látkách aj. faktorech; je však jisté, že i tato „naturální“ forma přináší mnohé výhody ve výkrmu selat a prasat^{50,51,52}.

Antioxidační účinek flavanoidních látek se může velmi příznivě uplatnit v omezení oxidace lipidů (zabránit nepříznivé změně vůně a chuti krmiva), jak bylo diskutováno v případě potravy⁵³. Příznivý vliv na lipidový metabolismus byl prokázán u snáškových slepic⁵⁴.

Úkolem flavanoidních antioxidantů je regulovat redoxní systém v živočišném organizmu; ukazuje se jako velmi výhodné kombinovat tyto látky s jinými přirozenými antioxidanty, jako je askorbová kyselina, deriváty tokoferolů, glutathionu, různé karotenoidy, lipoová kyselina, polyaminy, kurkumin, rosmarinová kyselina, (dokonce gallová kyselina), chelátory železa, selen aj.^{55,56}. Tento postup je výhodný, protože většinou dochází k synergizmu a mohou tak být použity relativně nízké dávky doplňkových látek.

Byla sledována řada potravinářských surovin (resp. odpadních produktů při jejich zpracování) z hlediska antioxidačního působení na různých orgánových (tkáňových) úrovních zvířat. Kromě antioxidačního působení se zde v těchto případech projevují příznivě ještě další účinky, především antiinvazní (vývoj zhoubného bujení) a protizánětlivý. Jako antioxidační prostředek lze např. využít polyfenolový koncentrát z čočky (*Lens culinaris*) u něhož je navíc výrazná protizánětlivá aktivita⁵⁷, extrakt z listů artyčoku (*Cynara cardunculus*), chránící cévní endotel⁵⁸ (v pokusech s arteficiálním krmivem bylo prokázáno, že nedostatek flavanoidních látek směřuje velmi rychle k časně aterosogenezi⁵⁹).

Flavanoidy se velmi významně podílejí na detoxikačních procesech; mají schopnost snižovat genotoxicitu heterocyklických aminů, příznivě zasahovat do mikroflóry střev a vlivu xenobiotik, resp. do hladin enzymových systémů fáze-I a fáze-II ovlivňujících metabolismus xenobiotik^{60,61,62}.

5.4 Antiinvazní působení

Antiinvazní aktivitou se rozumí působení na všechna agens, které náhle diseminují v organismu a důsledky tohoto procesu bývají často fatální. V úvahu přichází rozvoj zhoubného bujení, napadení endoparazity a mikrobiální infekce.

O vlivu flavanoidů na tlumení rozvoje neoplazmat bylo napsáno velmi mnoho; tyto látky jsou vděčným studijním materiálem a bylo by jistě zbytečné celý proces rozebírat. Zhoubné bujení u hospodářských zvířat v běžném chovatelském režimu není pro chovatele významným procesem a to především z důvodu délky chovu zvířat. Výjimku tvoří skot, u něhož se však flavanoidy mohou ovlivnit jen málo: vlivem digestivních procesů dochází k jejich poměrně rychlému rozkladu. Přesto však pokládáme za vhodné zmínit se krátce o příznivém vlivu těchto látek, protože se i v krátkodobém horizontu výkrmu mohou příznivě uplatnit ve fyziologii zvířat. Morin, myricetin, kvercetin, kyseliny kávová, chlorogenová, ellagová a ferulová výrazně inhibují vliv metabolitů z tepelně upravované potravy⁶³. Ačkoliv se jedná poznání významné pro potravní řetězec člověka, nepochybně se mohou tyto efekty uplatnit i ve výživě zvířat, protože tepelně zpracované suroviny přicházejí v úvahu i zde (i když v omezeném množství). Poučné jsou výsledky s experimentálním použitím syntetických mutagenů (např. azoxymethanu) na střevní sliznici u potkana. Chrysin zasahuje příznivě do proliferační aktivity a apoptózy buněk střevních krypt a zabraňuje indukci tvorby aberantních ložisek⁶⁴. Podobné efekty byly nalezeny po použití šťávy z citrusových plodů (s obsahem hesperidinu)⁶⁵; tento výsledek prakticky ukazuje nutnost znalosti chování flavanoidů z hlediska jejich fyzikálně-chemických vlastností. Hesperidin je v čistém stavu látkou velmi obtížně ve vodě rozpustnou, v kombinaci s dalšími sekundárními metabolity se však jeho rozpustnost ve vodném prostředí zvyšuje (a to i navzdory tomu, že dochází k určitému potlačení disociace fenolického hydroxyly vlivem kyselého prostředí) a doprovodné složky bezesporu mutagenní účinek synergizují. Další citrusový flavanoid nobiletin vykazuje prakticky stejné účinky⁶⁶. Z těchto pohledů je použití ovoce a zeleniny ve výkrmu hospodářských zvířat velmi užitečné⁶⁷. Mechanismus účinku flavanoidů je důkladně studován z hlediska strukturních souvislostí jednotlivých typů látek a to s ohledem na metabolismus aflatoxinu B1⁶⁸. Tento model je velmi výhodný, protože kontaminace pícnin mikromycetami, resp. jejich metabolickými produkty je velmi běžná (zejména v posledních letech) může tak přispět k optimální formulaci ochrany zvířat před nežádoucími účinky těchto vysoce toxických kumarinových derivátů.

Existuje řada údajů o vlivu flavanoidů na mikroorganismy, jejichž přímá souvislost s produkcí hospodářských zvířat však není zřejmá, a proto uvedeme jen několik údajů, které

mohou být do určité míry podnětné. Známa a velmi propagovaná sloučenina – (-)-epigallokatechin-3-gallát (EGCG) – izolovaná z čajového odpadu (prachu), ale v současnosti už připravovaná také synteticky má zajímavé antibakteriální účinky (masné prase)⁶⁹. Zajímavý antibakteriální účinek vykazovala na *Staphylococcus aureus* také kombinace rutinu a cefradinu u drůbeže⁷⁰. Bylo také zjištěno, že rostlinné proanthocyanidiny inhibují adheenci bakterií s P-typem fimbrií k povrchu hostitelských buněk⁷¹. Řada fyto-genických látek (včetně flavanoidů) může být s úspěchem použita jako určitá antimikrobiální clona při výkrmu drůbeže¹¹. Pro ovlivňování laminitid (prevenci, ale také léčbu) mohou být použity některé matrix-matalloproteasové inhibitory a dekarboxylasové inhibitory ve směsi s fruktanosou, případně flavonoidy⁷².

5.5 Vliv na imunitu

Imunita je po stresu druhým nejzávažnějším faktorem, o jehož ovlivnění se snažíme. I když jsou obecně hlavními imunostimulačními agens β -(1→3)-glukany, flavonoidy zde mohou hrát nezanedbatelnou roli.

Řada zelenin a ovoce vykazuje kromě antioxidačního také imunostimulační efekt⁴⁵ (česnek, cibule, pohanka, zelený ječmen a oves, čekanka, celer, petržel a mnoho dalších); jejich použití jako aditivních komponent je proto velmi žádoucí. Pro drůbež se zdá být efektivním extrakt z listů *Eucommia ulmoides* (flavonoidy 23-30 %, polysacharidy 25-45 %) ⁷³. Zajímavé údaje existují v případě flavanových derivátů, resp. pyknogenolu: tato směs monomerů a oligomerních proanthocyanidinů může zvýšit imunitu a hemopoietické funkce u stárnoucích myší⁷⁴. Látka velmi podobná – EGCG, tj. (-)-epigallokatechin-gallát – může však údajně negativně ovlivnit reprodukční aktivitu prasete⁶⁹. I v tomto případě je patrné, že živočišné species, resp. jeho enzymová výbava hraje významnou roli z hlediska biologických účinku exogenních látek.

5.6 Estrogenní účinky a vliv na metabolismus kostí

Estrogenní účinky isoflavonů v pícninách byly přehledně probrány v publikaci Kalače a spol.⁷⁵ a není snad potřebné je blíže rozebírat. Vyskytují se běžně v pícninách především z čeledi Fabaceae spolu s dalšími fytoestrogeny (kumestany). Estrogenní aktivitu lze však také identifikovat také v zástupcích čeledi Poaceae, v nichž však není reprezentována isoflavony. V současnosti existuje snaha o řešení tohoto problému introdukcími zásahy, resp. vyšlechtěním odrůd s nízkou estrogenní aktivitou (což je do detailu vzato dosti problematické, protože tvorba tvorba isoflavonů je zejména v čeledi Fabaceae geneticky

fixována). V úvahu tedy přicházejí především technologické procesy zpracování, jako je silážování, sušení, granulování) apod., při kterých nastává snížení obsahu především isoflavonů (méně kumestanů, které jsou vůči těmto zázrakům stabilnější).

S estrogenní aktivitou je vždy svázán účinek proti osteoporóze; přirozené isoflavony mají aktivitu především k β -receptorům a mohou tak příznivě ovlivnit stabilitu skeletárního systému. Zajímavé však je, že existují zprávy i o tom, že podobným způsobem mohou fungovat i deriváty flavanu: enzymaticky zpracovaný hesperidin ve směsi s proteinem, vápníkem a glukosou má schopnost zvyšovat kostní denzitu u zvířat⁷⁶. Podobným způsobem účinkuje směs karotenoidů a flavonoidů z citrusové šťávy⁷⁷.

5.7 Ovlivnění zánětu

Už dříve uváděné polymethoxylované flavony (tangeretin, nobiletin) a mezi nimi také účinky protizánětlivé²⁷. Těmito účinky však disponují i podstatně polárnější sloučeniny, jako jsou flavan-3-oly, případně určitá část „flavonoidů“ (flavony), které jsou přítomny v jablečných výliscích a rmutu hroznů. V GIT (žaludku a jejunu) selat byl zjištěn inhibiční vliv na genovou expresi (NF κ B, cyklin D1, kaspasa-3); vliv na markery zánětu (genovou expresi) je relevantní především v žaludku⁷⁸. Při studiu experimentálního lathyrismu (potkan) bylo zjištěno snížení permeability tkání při použití flavanoidů; jejich protektivní efekt byl ještě zvýšen přidávkem askorbové kyseliny⁷⁹. Zcela nakonec je vhodné uvést rostlinný zdroj z oblasti tradiční čínské medicíny – *Scutellariae baicalensis radix* – který je jako protizánětlivý prostředek velmi perspektivní a běžně se také v této indikaci používá⁸⁰.

5.8 Ostatní biologické účinky

Flavonoidy mají vliv na alergickou reakci – inhibují uvolňování histaminu, syntézu IL-4, IL-13 a CD40 ligandovou expresi bazofilními a žírnými buňkami; protože se vyskytují velmi široce v běžném ovoci a zelenině, mohou tak přispět ke snížení projevů alergie⁸¹. Přímý vliv flavanoidů byl prokázán u apigeninu: tlumí vzestup hladin IgE a produkci zánětlivých cytokinů u myši⁸².

U některých flavanoidních látek byly zjištěny zajímavé účinky na CNS: anthocyany v přežralých borůvkách byly po podání potkanům nalezeny centrálně a bylo zjištěno, že mohou zvyšovat paměť⁸³. Jedná se o zajímavý údaj, protože protonizované anthocyany přecházejí obtížně do tkání; plody borůvky jsou však patrně jediným případem možného praktického, resp. širšího využití uvedených látek. Jeden z nejrozšířenějších flavanoidních aglykonů – kvercetin – vykázal neuroprotektivní vliv na mozkovou tkáň myši, alterovou

účinky D-galaktosy: výrazně zvyšuje hladinu SOD a snižuje naopak koncentraci malodialdehydu⁸⁴.

6 Bezpečnost potravního řetězce při aplikaci flavanoidních zdrojů

Jak vyplývá z tohoto úzkého přehledu jsou flavanoidy jedněmi z nejběžněji se vyskytujících sekundárních metabolitů v potravinářských (krmivářských) surovinách rostlinného původu. Obecně vzato, jsou jejich metabolické cesty fylogeneticky staré (což platí o biosyntéze fenolových látek *en bloc*). Tyto látky jsou jen výjimečně chemotaxonomickým markerem, plní v rostlinách základní fyziologické role, a proto je možné setkat se s nimi v převážné většině rostlinných taxonů, s nimiž přichází lidská populace do kontaktu. Není proto neobvyklé, že každodenně vstupují do zvířecího a lidského organismu.

Druh *Homo sapiens* je na jejich přísun zvyklý, a zdá se, že z hlediska fylogeneze i závislý. Pokud jsou tyto látky z potravy eliminovány, a to prakticky znamená vyhnout se příjmu ovoce a zeleniny, má to poměrně rychlý negativní dopad na fyziologii organismu a patofyziologické procesy, které začnou probíhat (zejména postižení cévního endotelu) bývají zpravidla nevratné a vedou k předčasnému ukončení života organismu. Přísun těchto látek v přirozené potravě je totiž spojen s přísunem dalších, spřažených metabolitů, především vitamínů, které vznikají jen v zelených částech rostlin a plní roli jedinečného zdroje (askorbová kyselina, tokoferoly ad.).

Je tedy zřejmé, že flavanoidní látky nejsou sloučeninami škodlivými. Iniciální příjemci jsou zároveň příjemci terminálními: tyto výrazně polární sloučeniny nepřecházejí prakticky nepatrně do masa, v případě tuku, mléka a vajec je jejich obsah prakticky nulový. Z uživatelského hlediska je žádoucí, aby se tyto látky jak v krmivu, tak v lidské potravě vyskytovaly, protože je to jeden z faktorů příznivě ovlivňující zdraví jedince.

- ¹ Croizer, A., Clifford, M. N., Ashihara, H. (eds): Plant Secondary Metabolites. Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Blackwell Publ., Singapore 2006, 372 s.
- ² Bruneton, J.: Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Intercept Ltd., Andover 1995, s. 275-279.
- ³ Opletal, L.: Přírodní látky a jejich biologická aktivita. I. Přehled nutraceutik. B. Sekundární metabolity rostlin. Karolinum, Praha (v tisku).
- ⁴ Listina povolených odrůd polních plodin, zeleniny, kořeninových a technických plodin, léčivých rostlin, ovocných druhů a révy vinné, platné od r. 1996. ÚKZUZ, odbor odrůdového zkušebnictví, Brno 1996, 272.
- ⁵ CHEMnetBASE (Chemical databases online), Chapman & Hall/CRC, Taylor and Francis Group, <http://ccd.chemnetbase.com/dictionary-search.do?method=view&id=227024>. (30. 5. 2007).
- ⁶ Sokolov, N. D. (ed.): Rastitělnyje resursy SSSR. Cvetkovyje rastěnija, ich chimičeskij sostav, ispol'zovanije. Semejstva Hydrangeaceae-Haloragaceae. Botaničeskij institut im. V. L. Komarova, Akademia nauk SSSR, Nauka, Leningrad 1987, 328 s.
- ⁷ Oomah, B.D., Mazza, G., Kenaschuck, E.O.: Flavonoid content of flaxseed. Influence of cultivar and environment. *Euphytica* **90**, 163-167 (1996).
- ⁸ Newman, R. K., Newman, C. W., El-Negoumy, A. M.: Nutritional quality of proanthocyanidin-free barley. *Nutr. Rep. Int.* **30**(4), 809-816 (1984).
- ⁹ Aerts, R. J., Barry, T. N., McNabb, W. C.: Polyphenols and agriculture: beneficial effects of proanthocyanidins in forages. *Agric. Ecosyst. Environm.* **75**(1-2), 1-12 (1999).
- ¹⁰ Kratzer, F. H., Singleton, V. L., Kadirvel, R., Rayudu, G. V. N.: Characterization and growth-depressing activity for chickens of several natural phenolic materials. *Poultry Sci.* **54**(6), 2124-2127 (1975).
- ¹¹ Westendarp, H.: Use and effects of phytogenic feed additives in poultry. *Uebersicht. Tierernaehr.* **34**(1), 1-26 (2006).
- ¹² Braddock, R. J., Goodrich, R. M.: Challenges facing recovery of citrus by-product minor components as health supplements. *Abstr. Pap.*, 231st ACS National Meeting, Atlanta, GA, March 26-30, 2006, AGFD-017.
- ¹³ Lopez, B., Clemente J. N.: Bioflavonoids effects reach beyond productivity. *Feed Mix* **12**(1), 12-15 (2004).

-
- ¹⁴ Di Giacomo, A., Postorino, E., Gionfriddo, F.: Dry citrus rinds for the production of feeds in Italy. *Essenze, Derivati Agrumari* **68**(3), 300-308 (1998).
- ¹⁵ Deyoe, C. W., Deacon, L. E., Couch, J. R.: Citrus bioflavonoids in broiler diets. *Poultry Sci.* **41**, 1088-1090 (1962).
- ¹⁶ Elgaard, T.: Natural, intestinally active feed additive. *Eur. Pat. Appl.* EP 1132009 (2001).
- ¹⁷ Sikka, S. S., Bakshi, M. P. S., Ichhponani, J. S.: Evaluation in vitro of spent coffee grounds as a livestock feed. *Agricultur. Wastes* **13**(4), 315-317 (1985).
- ¹⁸ Jensen, J. M., Elgaard, T.: Natural feed additive, a method of preparing said feed additive, a feed mixture containing the feed additive as well as a method of breeding farm animals. *Eur. Pat. Appl.* EP 1129627 (2001).
- ¹⁹ Suh, D. J.: Additive for stock feeds using elm tree. *Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo* KR 2001099516 (2001).
- ²⁰ Elgaard, T., Bjornhauge, R. A.: Plant-based feed additive containing tannins and flavonoids. *Eur. Pat. Appl.* EP 1323354 (2003).
- ²¹ Shi, Bo; Liang, Ping; Wang, Chengdong; Sun, Lina; Li, Xiubo; Zhao, Bingchao; Liu, Yifeng: Microcapsule of *Ampelopsis grossedentata* flavonoids as feed additive. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* CN 1011-4557 (2006).
- ²² Zdunczyk, Z., Juskiewicz, J., Estrella, I.: Cecal parameters fed diets containing grapefruit polyphenols and inulin as single supplements or in a combination. *Nutrition* **22**(9), 898-904 (2006).
- ²³ Ko, Young Du; Kim, Yae Hwang: Feed for ruminant domestic animal containing *Eucommia ulmoides* Oliver, its preparation method, and production method of high class meat using the feed. *Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo* KR 2005074009 (2005).
- ²⁴ Cao, Fuliang; Zhao, Linguo: Method for manufacturing animal feed additive from *Ginkgo biloba*. *Faming Zhuanli Shengqing Gongkai Shuomingshu* CN 1015-2230 (2007).
- ²⁵ Wang, Kun: Feed additive containing plant polysaccharides and flavonoids for improving meat flavor. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* CN 1000-127 (2005).
- ²⁶ Wang, Kun: Compound feed additive containing polysaccharides and flavonoids extracted from plants. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* CN 1000-125 (2005).
- ²⁷ Manthey, J. A., Kurowska, E. M: Hypolipidemic effects and absorption of citrus polymetoxylated flavones in hypercholesterolemic hamsters. *Abstr. Pap. 228th ACS Na. Meeting, Philadelphia, PA, August 22-26 (2004), AGFD-140.*

-
- ²⁸ Kurowska, E. M., Manthey, J. A.: Hypolipidemic effects and absorption of citrus polymethoxylated flavones in hamsters with diet-induced hypercholesterolemia. *J. Agric. Food Res.* **52**(10), 2879-2886 (2004).
- ²⁹ Manthey, J. A., Kurowska E. M.: Modulation of cholesterol and triacylglycerol biosynthesis by citrus polymethoxylated flavones: cholesterol-lowering properties of citrus flavonoids. *ACS Symposium Ser.*, 936(Potential Health Benefits of Citrus), 186-198 (2006).
- ³⁰ Hansen, L. L., Jensen, M. T., Byrne, D., Roepstorff, A., Thansborg, S. M., Mejer, H.: Chicory root product for improving the quality of meat, health status of animals and impact on the environment. *PCT Int. Appl. WO 2004084644* (2004).
- ³¹ Richards, G. N.: Composition containing hemicelluloses and polyphenols for treating gastrointestinal disorders. *PCT Int. Appl. WO 9603150* (1996).
- ³² Jenkins, K. J., Collins, F. W., Hidioglou, M: Efficacy of various flavonoids and simple phenolics in prevention of nutritional myopathy in the chick. *Poultry Sci.* **71**(9), 1577-1580 (1992).
- ³³ Rodriguez, Y., Chongo, B., La O. O., Oramas, A., Scull, I., Achang, G: Phytochemical screening of *Erythrina mysorensis* and determination of its potential through in vitro gas production. Preliminary study. *Cuban J. Agric. Sci.* **38**(2), 157-162 (2004).
- ³⁴ Uesugi, Shigeru; Kobayashi, Masaki: Flavonoids as additives for bird feeds. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2005137217* (2005).
- ³⁵ Koffler, M.: Feed supplement for hens. *IL 13914, 19601222* (1960).
- ³⁶ Wang, Kun: Feed additive containing plant polysaccharides and flavonoids for improving egg quality. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 1620898* (2005).
- ³⁷ Takebe, Minoru: Promotion of egg production by feeding poultry with isoflavone aglycon-rich feed and eggs produced by the method. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2002330707* (2002).
- ³⁸ Ono, Hirokazu; Fukuda, Minoru; Asai, Takamoto: Fish-disease control agent containing flavonoids and its manufacture for use in feed. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2007070240* (2007).
- ³⁹ Watanabe, Takeshi; Aizawa, Tatsuo; Ootake, Nobuhiro: Hydrophobic flavonoids-containing licorice extract for fish feed. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04166040* (1992).

-
- ⁴⁰ Skorve, J., Berge, R., Ruyter, J., Jacobsen, J. V., Wathne, E., Roeraa, M. B.: A feed composition comprising isoflavone and method for pigmenting fish and Crustacea. PCT Int. Appl. WO 2006123939 (2006).
- ⁴¹ Takebe, Minoru: Aquaculture using feed containing isoflavone aglycons. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 20021119 (2002).
- ⁴² Mekala, P., Punniamurthy, N., Hariharan, P.: Protective effect of curcumin and silymarin against aflatoxicosis in broiler chicken. *Indian Vet. J.* **83**(5), 501-503 (2006).
- ⁴³ Gajdos, A., Gajdos-Torok, M., Horn, R.: Effect of (+)-catechin on the liver of rats subjected to a prolonged steatogenic diet or to DL-ethionine poisoning. *Epatologia* **20**(3), 179-185 (1974).
- ⁴⁴ Vali, L., Stefanovits-Banyai, E., Szentmihalyi, K., Febel, H., Sardi, E., Lugasi, A., Kocsis, I., Blazovics, A.: Liver-protecting effects of table beet (*Beta vulgaris* var. *rubra*) during ischemia-reperfusion. *Nutrition* **23**(2), 172-178 (2007).
- ⁴⁵ Bok, Song Hae; Lee, Sang Ku; Jeong, Tae Sook; Kim, Eun Eai; Choi, Myung Sook: Animal feed additive composition having effects of improving blood circulation and liver function of animals when added to animal feed containing plant powder or extract containing antioxidat material. Repub. Korean Kongkae Taeho Kongbo KR 2006099192 (2006).
- ⁴⁶ Van Hoorn, D. E. C., Nijveldt, R. J., Boelens, P. G., Hofman, Z., van Leeuwen, P. A. M., van Norren, K.: Effects of preoperative flavonoid supplementation on different organ functions in rats. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **30**(4), 302-308 (2006).
- ⁴⁷ Carola, Ch., Touliec, A., Buchholtz, H.: Preparation of flavonoid cyclodextrin complexes as antioxidants. PCT Int. Appl. WO 2006056308 (2006).
- ⁴⁸ Suzuki, Emiko; Kurata, Tadao; Arakawa, Nobuhiko; Inagaki, Choten: Investigation on vitamin C sparing effect of flavonoids. *Bitamin* **55**(12), 589-593 (1981).
- ⁴⁹ Casley-Smith, J. R., Foldi-Borcsok, E., Foldi, M.: Fine structural demonstration that some benzopyrones act as vitamin P in the rat. *Am. J. Clin. Nutr.* **28**(11), 1242-1254 (1975).
- ⁵⁰ Tonks, W. P.: Piglet feed containing dried fruit and vegetables. Eur. Pat. Appl. EP 1101411 (2001).
- ⁵¹ Azuma, Keiko; Murota, Kaeko; Terao, Junji: Bioavailability and antioxidative activity of flavonoids from vegetables. *Bitamin* **80**(8), 403-410 (2006).

-
- ⁵² Walton, M. C., Lentie, R. G., Reynolds, G. W., Kruger, M. C., McGhie T. K.: Anthocyanin absorption and antioxidant status in pigs. *J. Agric. Food Chem.* **54**(20), 7940-7946 (2006).
- ⁵³ Pratt, D. E.: Role of flavones and related compounds in retarding lipid-oxidative flavor changes in foods. *ACS Symposium Ser. 26*(Phenolic, Sulfur, Nitrogen Compd. Food Flavors, Symp., 1975), 1-13 (1975).
- ⁵⁴ Qi, Guanghai; Zheng, Junjie; Yin, Jingdong; Wu, Shugeng; Diao, Qiyu; Zhang, Ping: Effect of flavonoid on antioxidative status and lipid metabolism of laying hen. *Yinyang Xuebao* **24**(2), 153-157 (2002).
- ⁵⁵ Ito, Shinobu: Redox-regulating compositions. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2005343880* (2005).
- ⁵⁶ Lowe, J. A., Gordon, Chr., Tonks, W. P.: Feed supplement containing plant antioxidants. *Brit. UK Pat. Appl. GB 2385768* (2003).
- ⁵⁷ Ronzio, R. A., Muanza, D. N., Sparks, W. S.: Antioxidant derived from lentil and its preparation and uses. *PCT Int. Appl. WO 9809526* (1998).
- ⁵⁸ Rossoni, G., Grande, S., Galli, C., Visioli, F.: Wild artichoke prevents the age-associated loss of vasomotor function. *J. Agric. Food Chem.* **53**(26), 10291-10296 (2005).
- ⁵⁹ Szabo, R., Antal, A., Rednik, A., Liptak, K., Gyori, I., Gabor, M., Benko, S.: Effect of flavone-free diet and of atherogenous treatment on lipid content and intimal structure of rat aorta. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* **27**(3), 297-306 (1970).
- ⁶⁰ Alldrick, A. J., Lake, B. G., Rowland, I. R.: Modification of in vivo heterocyclic amine genotoxicity by dietary flavonoids. *Mutagenesis* **4**(5), 365-370 (1989).
- ⁶¹ Alldrick, A. J., Lake, B. G., Mallet, A. K., Rowland, I. R.: Modulation of hepatic-phase I and gut-microflora xenobiotic metabolizing enzymes by dietary flavonoids. *Progress in Clinical and Biological Research*, 280(Plant Flavonoids Biol. Med. 2: Biochem., Cell., Med. Prop.), 139-142 (1988).
- ⁶² Gandhi, R. K., Khanduja, K. L.: Impact of quercetin consumption on phase-I and phase-II drug-metabolizing enzymes in mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **14**(2), 107-112 (1993).
- ⁶³ Alldrick, A. J., Flynn, J., Rowland, I. R.: Effects of plant-derived flavonoids and polyphenolic acids on the activity of mutagens from cooked foods. *Mut. Res./Fundam. Mol. Mechan. Mutagen.* **163**(3), 225-232 (1986).
- ⁶⁴ Miyamoto, Shingo; Kohno, Hiroyuki; Suzuki, rikako; Sugie, Shigeyuki; Murakami, Akira; Ohigashi, Hajime; Tanaka, Takuji: Preventive effects of chrysin on the

-
- development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncology Rep.* **15**(5), 1169-1173 (2006).
- ⁶⁵ Miyagi, Y., Om, A. S., Chee, K. M., Bennink, M. R.: Inhibition of azoxymethane-induced colon cancer by orange juice. *Nutr. & Cancer* **36**(2), 224-229 (2000).
- ⁶⁶ Kohno, H., Yoshitani, S., Tsukio, Y., Murakami, A., Koshimizu, K., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H., Ohigashi, H., Tanaka, T.: Dietary administration of citrus nobiletin inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Life Sci.* **69**(8), 901-913 (2001).
- ⁶⁷ Tanaka, Takuji; Makita, Hiroki; Ohnishi, Masami; Murakami, Akira; Koshimizu, Koichi; Nakamura, Yoshiuki; Ohigashi, Hajime; Mori, Hideki: Chemoprotection of oral and colon carcinogenesis by natural compounds protocatechuic acid, 1'-acetoxychavicol acetate, S-methyl methane thiosulfonate, and hesperidin from vegetables and fruits. *Food Factors for Cancer Prevention* (Ohigashi, Hajime, ed.), International Conference on Food Factors: Chemistry and Cancer Prevention, Hamamatsu, Japan, Dec. 1995, 194-199, Springer, Tokyo 1997, 194-199.
- ⁶⁸ Siess, M.-H., Le Bon, A.-M., Caniveno-Lavier, M.-Ch., Suschetet, M.: Mechanisms involved in the chemoprevention of flavonoids. *BioFactors* **12**(1-2), 193-199 (2000).
- ⁶⁹ Basini, G., Bianco, F., Grasselli, F.: Epigallocatechin-3-gallate from green tea negatively affects swine granulosa cell function. *Domestic Anim. Endocrinol.* **28**(3), 243-256 (2005).
- ⁷⁰ Higuchi, Tomihiko; Uesugi, Shigenu; Kobayashi, Masaki: Antibacterial compositions, egg laying-improving additives, and feed additives for poultry. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2003-281350* (2005).
- ⁷¹ Howell, A. B., Vorsa, N.: Plant proanthocyanidin extract effective at inhibiting adherence of bacteria with P-type fimbriae to surfaces. *PCT Int. Appl. WO 9912541* (1999).
- ⁷² Harris, P.: Treatment of laminitis using a matrix metalloprotease inhibitor, a decarboxylase inhibitor, fructanase and/or flavonoid. *Brit. UK Pat. Appl., GB 2006-5715 20060321* (2006).
- ⁷³ Chen, D.: Feed additives containing extracts of *Eucommia ulmoides* leaves. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN 1593188* (2005).
- ⁷⁴ Liu, F. J., Zhang, Y. X., Lau, B. H.: Pycnogenol enhances immune and haemopoietic functions in senescence-accelerated mice. *Cell. Mol. Life Sci.* **54**(10), 1168-1172 (1998).
- ⁷⁵ Kalač, P., Míka, V.: Přirozené škodlivé látky v rostlinných krmivech. *ÚZPI, Praha 1997*, s. 101-113.

-
- ⁷⁶ Sato, Hideo; Iida, Sumihisa; Takagi, Junichi; Yumoto, Takashi: Bone density improving agents containing flavonoids. Jap. Kokai Tokkyo Koho JP 2002234834 (2002).
- ⁷⁷ Mukai, Katsuyuki: Carotenoids and flavonoids from orange juice and extracts as medicines, health foods, and feeds for treatment of osteoporosis. Jpn. Kokai tokkyo Koho JP 2006104090 (2006).
- ⁷⁸ Sehm, J., Lindermayer, H., Meyer, H. H. D., Pfaffl, M. W.: The influence of apple- and red-wine rich diet on mRNA expression of inflammatory and apoptic markers in different piglet organs. *Ztschr. Ernaehr. Lebensmittelforsch.* **82**(6), 877-887 (2006).
- ⁷⁹ Durandeau, C.: Flavonoids and connective tissue. II. Study of their protective action against experimental lathyrism. *Fr. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **117**(3-4), 138-148 (1978).
- ⁸⁰ Liang, Ying; Han, Lujia: Advances in research of pharmacological activities of flavonoid compounds in *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Zhongguo Nongye Daxue Xuebao* **8**(6), 9-14 (2003).
- ⁸¹ Tanaka, Toshio; Hirano, Toru; Higa, Shinji; Arimitsu, Junsuke; Kawai, Mari: Allergic diseases and flavonoids. *Foods & Food Ingred. J. Japan* **211**(7), 568-575 (2006).
- ⁸² Yano, Satomi; Umeda, Daisuke; Maeda, Norihide; Fujimura, Yoshinori; Yamada, Koji; Tachibana, Hirofumi: Dietary apigenin suppresses IgE inflammatory cytokines production in C57BL/6N mice. *J. Agric. Food Chem.* **54**(14), 5203-5207 (2006).
- ⁸³ Andres-Lacueva, C., Shukitt-Hale, B., Galli, R. L., Jauregui, O., Lameula-Raventos, R. M., Joseph, J. A.: Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutritional Neurosci.* **8**(2), 111-120 (2005).
- ⁸⁴ Lu, Jun; Zheng, Yuan-Lin; Luo, Lan; Wu, Dong-Mei; Sun, Dong-Xu; Feng, You-Jian: Quercetin reverses D-galactose induced neurotoxicity in mouse brain. *Behav. Brain Res.* **171**(2), 251-260 (2006).