

ZASTOSOWANIE ZWIĄZKÓW FENOLOWYCH I ICH POCHODNYCH W PRZEMYSŁE I MEDYCYNIE

Aleksandra GOLONKO, Monika KALINOWSKA, Renata ŚWISŁOCKA, Grzegorz ŚWIDERSKI, Włodzimierz LEWANDOWSKI*

Wydział Budownictwa i Inżynierii Środowiska, Politechnika Białostocka, ul. Wiejska 45A, 15-351 Białystok

Streszczenie: Artykuł jest przeglądem literaturowym dotyczącym zastosowania związków fenolowych pochodzenia naturalnego w przemyśle, budownictwie, medycynie, rolnictwie i inżynierii środowiska. Toksyczne związki chemiczne wprowadzone do środowiska mogą wywoływać wiele szkodliwych skutków zdrowotnych. Ze względu na szerokie spektrum działania, naturalne związki fenolowe (kwasy fenolowe i flawonoidy) mogą stanowić substytuty, na przykład niebezpiecznych dla środowiska preparatów stosowanych w budownictwie – jako inhibitory korozji metali i biokorozji drewna oraz w rolnictwie jako naturalne pestycydy. Właściwości antyoksydacyjne, antyproliferacyjne, proapoptyczne i przeciwzapalne związków fenolowych są podstawą do stosowania ich w terapii chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych, alergiach i stanach zapalnych oraz cukrzycy.

Słowa kluczowe: flawonoidy, kwasy fenolowe, korozja metali, korozja biologiczna, wolne rodniki, choroby cywilizacyjne.

1. Wprowadzenie

Związki fenolowe są szeroko rozpowszechnione w świecie roślin. Zróżnicowana struktura i mechanizm działania wpłynął na gwałtowny wzrost zainteresowania polifenolami jako bioaktywnymi składnikami żywności, które jako nutraceutyki mogą przyczynić się do terapii różnych zaburzeń takich jak choroby neurologiczne i nowotwory. Większość związków fenolowych wykazuje silne właściwości przeciwutleniające i przeciwoxidacyjne stanowiąc nienzymatyczny system obrony antyoksydacyjnej. Wolne rodniki mogą powstawać między innymi pod wpływem działania ksenobiotyków, promieni UV i promieniowania jonizującego (rys. 1). Wzajemne oddziaływanie wolnych rodników z biomolekułami komórkowymi: kwasami nukleinowymi, białkami, lipidami i cukrami prowadzi do różnorodnych uszkodzeń na przykład w nici DNA, co z kolei skutkuje powstawaniem mutacji. Powstałe zmiany DNA mogą być sygnałem do rozpoczęcia patologicznej proliferacji komórek i procesu nowotworzenia. Wolne formy tlenu mogą przyczyniać się także do powstawania wielu chorób cywilizacyjnych, na przykład miażdżycy, chorób Parkinsona i Alzheimerza, otyłości oraz przewlekłych stanów zapalnych. Za ksenobiotyki uznaje się wszystkie substancje niebędące naturalnym metabolitem organizmu, na przykład leki, używki, toksyny wprowadzane do organizmu nie tylko drogą pokarmową, wraz z pożywieniem, ale także poprzez skórę czy układ

oddechowy. Obecnie panującym trendem w przemyśle jest wykorzystywanie nietoksycznych i biodegradowalnych substancji ograniczając zanieczyszczenie środowiska, przyczyniając się do ograniczenia kontaktu człowieka ze szkodliwymi toksynami.



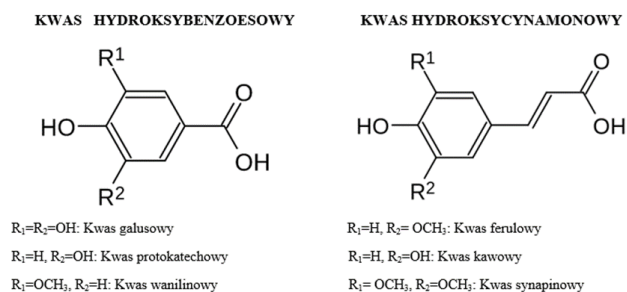
Rys. 1. Główne przyczyny powstawania wolnych rodników w organizmie

* Autor odpowiedzialny za korespondencję. E-mail: w-lewando@wp.pl

2. Charakterystyka związków fenolowych i ich rola w środowisku naturalnym

2.1. Charakterystyka chemiczna związków fenolowych

Związki fenolowe pod względem struktury podstawowego szkieletu węglowego można podzielić na: kwasy fenolowe i flawonoidy. Kwasy fenolowe to związki z grupą hydroksylową i karboksylową, do których należą proste kwasy benzoesowe, fenyllooctowe i cynamonowe (rys. 2). Odrębną grupę stanowią depsyne, będące połączeniem dwóch lub więcej cząsteczek fenolokwasów.



Rys. 2. Struktura kwasów fenolowych

Najbardziej rozpowszechnionymi w tkankach roślinnych grupą fenolokwasów są kwasy hydroksycynamonowe (Herrmann, 1989), do których należą kwas kawowy, chlorogenowy, kumarowy, ferulowy i synapinowy. Do najważniejszych pochodnych kwasu benzoesowego zaliczamy (Mróz i in., 2012): kwas p-hydroksybenzoesowy, kwas salicylowy, kwas galusowy i kwas protokatechowy (tab. 1). W roślinach kwasy fenolowe występują przeważnie w formie związanej – w postaci estrów oraz glikozydów, wchodzących w skład lignin i tanin hydrolizujących. Niektóre z kwasów hydroksycynamonowych występują w połączeniach estrowych z kwasami karboksylowymi lub z glukozą. W tkankach roślinnych wykryto również inne połączenia fenolokwasów, na przykład z flawonoidami, kwasami tłuszczowymi, sterolami oraz polimerami ścian komórkowych. Kwasy fenolowe mogą być również komponentami antocyjanów lub flawonów (Jeszka i in., 2010).

Tab. 1. Podział związków fenolowych i ich główne źródła naturalne

Grupa	Pochodne	Przykłady	Źródło naturalne	Literatura
Kwasy fenolowe	Kwas hydroksybenzoesowy	Kwas protokatechowy	Cebula, śliwki	(Kakkar i Bais, 2014)
		Kwas galusowy	Zielona herbata, orzechy laskowe	(Karmać i in., 2006)
		Kwas salicylowy	Kora wierzby, brzoza	(Grynkiewicz i Hennig, 2010)
		Kwas waniliowy	Ziarna jęczmienia	(Makarska i Michalak, 2005)
	Kwas hydroksycynamonowy	Kwas kawowy	Jabłka, gruszki, śliwki, kawa	(Mróz i in., 2012)
		Kwas ferulowy	Nasiona owsa, żyta, jęczmienia	(Mróz i in., 2012)
		Kwas kumarowy	Otręby, zboża	(Mróz i in., 2012)
Flawonoidy	Flawonole	Kwas synapinowy	Brokuły, kalafior, jarmuż	(Mróz i in., 2012)
		Kwercetyna	Cebula, gryka zwyczajna	(Pal i Verma, 2013)
		Kamferol	Liście herbaty, brokuły, pomidory	(Calderon-Montano i in., 2011)
	Flawony	Mirycetyna	Herbata, jagody, czerwone wino	(Li i Ding, 2012)
		Luteolina	Wiązowiec, karczoch, seler, papryka zielona	(Lopez-Lazaro, 2009) (Seelinger i in., 2008)
	Flawanony	Apigenina	Pietruszka, pomarańcze, cebula	(Petel i in., 2007)
Hesperydyna		Owoce cytrusów	(Gorinstein i in., 2006)	
Narigenina		Pomarańczowe, czerwone i niebieskie owoce	(Erlund i in., 2001)	
Izoflawony		Daidzeina	Produkty sojowe	(Bloedon i in., 2002)
		Genisteina	Rośliny bobowate, soja	(Bloedon i in., 2002)
Katechiny	Galusan epigalokatchiny	Zielona herbata	(Singh i in., 2011)	
	Epikatechina	Kakao	(Pal i Verma, 2013)	
	Antocyjany	Cyjanidyna	Pomarańczowe, niebieskie i czerwone owoce	(Galvano i in., 2007)
		Delfinidyna	Winogrona	(Mizuno i in., 2006)
Pelargonidyna		Truskawki, rzodkiewka, ziemniaki	(Giusti i Wrolstad, 2003)	

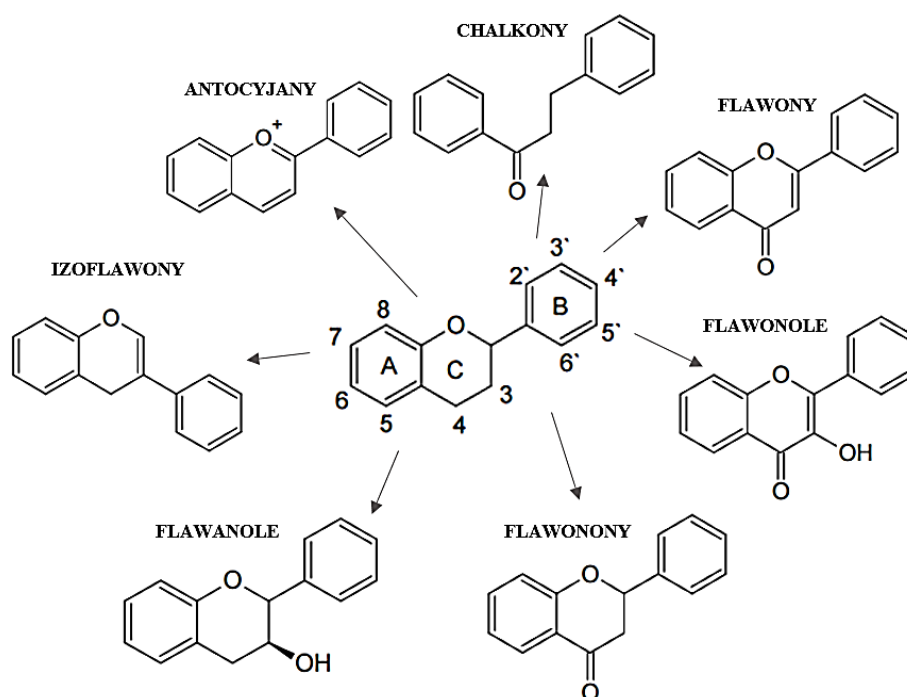
Drugą i najbardziej zróżnicowaną grupę związków fenolowych występujących w roślinach stanowią flawonoidy. Flawonoidy są pochodnymi 2-fenylbenzo- γ -pironu. Wspólnym fragmentem w strukturze chemicznej wszystkich flawonoidów (rys. 3) jest szkielet węglowy oparty na układzie flawanu (C6-C3-C6), utworzony z dwóch pierścieni benzenowych (A i B) połączonych heterocyklicznym pierścieniem piranu lub pironu C) (Majewska i Cieczot, 2009). Odgrywają one istotną rolę w kształtowaniu smaku i barwy warzyw, owoców oraz produktów spożywczych otrzymywanych w wyniku ich przetwarzania na przykład wina, herbaty czy czekolady. Występują nie tylko jako wolne cząsteczki, czyli aglikony, lecz także – i to znacznie częściej – w formie związanej z cukrami, jako glikozydy. W zależności od położenia pierścienia fenolowego i stopnia utlenienia pierścienia piranowego flawonoidy dzielą się na następujące klasy: flawony, flawanony, flawanole, flawanole (katechiny i proantocyjanidyny), izoflawony, antocyjany oraz chalkony (Jeszka i in., 2010). Ze względu na szerokie spektrum działania farmakologicznego, surowce zawierające flawonoidy stosuje się jako terapię wspomagającą w leczeniu wielu chorób, na przykład miażdżycy, nowotworów, cukrzycy, chorób neurodegeneracyjnych i innych (Middleton i in., 2000). Do związków fenolowych oprócz kwasów fenolowych i flawonoidów należą także proantocyjanidyny, stilbeny (na przykład resweratrol) oraz lignany i ligniny.

W Zakładzie Chemii w ramach realizacji kilku grantów ministerialnych i NCN prowadzono badania nad nowymi, bezpiecznymi dla środowiska naturalnego i człowieka substancjami przeciwdrobnoustrojowymi (Bajko i in., 2015; Samsonowicz i in., 2015; Kalinowska i in., 2013 i 2014). Stosując analizę statystyczną SAR (ang. *structure-activity relationship*) ustalono zależność między strukturą badanych związków (określoną

metodami spektroskopowymi) a ich aktywnością. Obecnie w Zakładzie Chemii realizowany są trzy projekty NCN, których celem jest poszukiwanie nowych związków o właściwościach antyrakowych i antyutleniających będącymi pochodnymi związków fenolowych i znanych leków antyrakowych. Brak selektywności dotychczas stosowanych leków przeciwnowotworowych (w tym cisplatyny) w stosunku do komórek nowotworowych oraz szereg nieporządkanych efektów ich działania skłania do poszukiwania skutecznych terapeutycznie i mniej toksycznych ich analogów. Szereg dowodów doświadczalnych wskazuje, że rolę takich analogów mogą pełnić kompleksy ligandów o udowodnionych właściwościach antynowotworowych (leki, związki fenolowe) z wybranymi metalami. Konieczność poprawienia aktywności, a szczególnie selektywności leków antynowotworowych, ze względu na dramatycznie zwiększającą się liczbę nowotworów jest wyzwaniem XXI wieku oraz rzutuje na rozwój medycyny cywilizacji i społeczeństwa.

2.2. Rola związków fenolowych w roślinach

Związki fenolowe to bogata grupa produktów ubocznych metabolizmu roślin o zróżnicowanej strukturze, masie cząsteczkowej, właściwościach fizycznych, chemicznych oraz biologicznych. Występują we wszystkich częściach roślin, kumulowane zazwyczaj w wakuolach komórek przysporkowych, epidermalnych, na przykład hesperydyna w owocni pomarańczy – *Citrus aurantium*, subepidermalnych komórkach liści, na przykład pochodne diosmetyny w liściach przytulii pospolitej – *Galium mollugo* i pędu oraz włoskach, na przykład pochodne akacetyny we włoskach okrywających dziewanny – *Verbascum sp.* (Małolepsza i Urbanek, 2000).



Rys. 3. Struktura poszczególnych podklas flawonoidów

Biorą udział w wielu czynnościach życiowych takich jak morfogeneza, determinacja płci, fotosynteza oddychanie, regulacja ekspresji genów oraz regulacja syntezy hormonów wzrostu. Jednym z mechanizmów obrony chemicznej roślin jest wytwarzanie związków fenolowych, chroniących przed atakiem roślinożerców ale także przed patogenami oraz wieloma czynnikami stresu abiotycznego. Wiele owadów jest wrażliwych na działanie flawonów, flawonoli, izoflawonów i metoksyflawonów. Flawonoidy zawarte w pokarmie szkodników z rodzaju Lepidoptera, żerujących głównie na liściach bawełny i tytoniu powodują znaczne zahamowanie rozwoju larw, a taniny ograniczają żerowanie piędzika przedzimka *Operophtera brumata* na liściach dębu. Niektóre handlowe preparaty owadobójcze opierają się na naturalnym działaniu rotenonu, który syntetyzowany jest w roślinach z izoflawonami tworząc rotenoidy. Takie insektydy charakteryzują się niską toksycznością w stosunku do innych organizmów i ulegają szybkiemu rozkładowi po wprowadzeniu do środowiska (Dakora, 1995). Dane literaturowe wskazują na ewolucyjną adaptację owadów do rozpoznawania roślin żywicielskich na podstawie zawartości związków chemicznych, głównie związków fenolowych np. mieszanina dwóch glikozydów 7-O-glukozydu kwercetyny i 3-O-glukozydu kwercetyny stymuluje aktywność chrząszcza *Anthonomus grandis* (Hedin i in., 1968) a mieszanina kwasu chlorogenowego i 7-O-(6"-malonylo)glukozydu luteoliny, izolowanych z liści marchwi wpływa stymulująco na wybór roślin żywicielskich przez motyla czarnego *P. polyxenes* (Feeny i in., 1988). Związki fenolowe pełnią także rolę fotoprotekcyjną ze względu na wysoką zdolność pochłaniania promieniowania UV. Stężenie związków fenolowych rośnie w warunkach natężonego działania UV-B, przez co ilość szkodliwego promieniowania dochodzącego do komórek mezofilu zostaje zredukowana (Schreiner i in., 2014). Promieniowanie UV powoduje aktywację genów odpowiedzialnych za biosyntezę flawonoidów- głównie dihydroksylowych w pierścieniu B, na przykład kwercetyna 3-O oraz luteolina-7-O-glikozyd, które wykazują wyższą aktywność w detoksykacji wolnych form tlenu (Petrucci i in., 2013). Flawonoidy pełnią istotną rolę w procesie nawiązywania symbiozy między roślinami motylkowymi a bakteriami *Rhizobium* – indukują one geny nodulacji *nod* odpowiadające za brodawkowanie roślin (Begum i in., 2001).

Naturalną ochroną przed niepożądanymi skutkami aktywności wolnych rodników stanowią flawonoidy. Wykazano, że pod wpływem UV wzrasta w roślinach zawartość flawonoidów zawierających więcej grup hydroksylowych w pierścieniu B (rys. 3). Zdolności antyoksydacyjne związków obdarzonych większą liczbą grup hydroksylowych są silniejsze, na przykład myricetyna (mająca 6 grup hydroksylowych) wykazuje większe zdolności antyoksydacyjne niż na przykład kemferol – mający cztery grupy hydroksylowe (Ratty i Das, 1988). Kolejną, ważną właściwością związków fenolowych jest udział w reakcjach obronnych roślin przeciwko mikroorganizmom patogenicznym: wirusom, grzybom czy bakteriom (Hu i Lee, 2001).

3. Potencjalne zastosowanie związków fenolowych w rolnictwie, budownictwie, ochronie i inżynierii środowiska

3.1. Środki przeciw korozji

Tendencją w produkcji środków przeciwnokorozyjnych jest obecnie zwrócenie się ku produktom biodegradowalnym pochodzenia naturalnego. Środki syntetyczne i toksyczne, szczególnie pokrywające powierzchnie, na przykład konstrukcje w zbiornikach wodnych, mogą przyczynić się do poważnego zanieczyszczenia i zaburzenia poprawnego działania ekosystemu. Obecnie na skalę przemysłową stosowane są między innymi związki zawierające azotany(III), kationy metali ciężkich, w tym chromiany(VI) i ołów (Surgiewicz, 2003) oraz morfolina (Reszka i Wąsowicz, 2007). Związki te w organizmie ludzkim mogą doprowadzać do powstania nowotworów, chorób układu oddechowego, na przykład długotrwałe narażenie na pył arsenowy (Sińczuk-Walczak, 2009), krwionośnego i nerwowego, na przykład toksyczność ołowiu (Krzywy i in., 2010).

W budowlanych elementach konstrukcyjnych może dochodzić do powstawania pęknięć korozyjnych pod wpływem działania czynników zewnętrznych takich jak słona woda inicjująca korozję stopów glinu i tytanu, stal miękka narażona działanie tlenu i wody oraz mosiądz w środowisku zawierającym amoniak.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że pochodne fenolowe: 4-(5-(4-dimetyloamino)fenyl)-1H-pirazol-5-yl)fenol i 4-(5-(4-nitrofenyl)-1 H-pirazol-5-yl)fenol inhibują korozję stali miękkiej w jednorodnych roztworach kwasu solnego. Związki te tworzą pasywny film na powierzchni stali miękkiej hamując interakcję agresywnego środowiska z aktywną warstwą stali. Inhibicja korozji może zachodzić tu na różnych płaszczyznach: dzięki elektrostatycznym oddziaływaniom między dodatnio naładowaną cząsteczką, która adsorbuje jony chlorkowe lub poprzez donorowo-akceptorowe wiązanie tworzące się pomiędzy elektronami π pierścienia aromatycznego a wolnym orbitalem d żelaza. Procentowa zawartość żelaza w stali miękkiej na badanej powierzchni spadła z 97% do odpowiednio: 67,13% i 60,43% po trzygodzinnym działaniu HCl (Fouda i in., 2013). Innym, skutecznym środkiem protekcyjnym w korozji stali miękkiej jest kwas kawowy. Jego działanie opiera się na zmniejszeniu dostępnego obszaru reakcji katodowej i modyfikacji energii aktywacji reakcji anodowej (Souza i Spinelli, 2009). Innowacyjnym związkiem, który może mieć zastosowanie w tworzeniu warstw ochronnych na stalach miękkich jest PBB (5,5'-((1Z,1'Z)-(1,4-fenylenebis(metanylelidene))bis(azanylylidene))bis(1,3,4-tiadiazole-2-tiol). Inhibitor ten wykazuje wysoką efektywność w różnych temperaturach w korozji kwasowej. Mechanizm inhibicji korozji przebiega poprzez ograniczenie obszaru reakcji (*geometric blocking effect*) lub też – podobnie jak w przypadku kwasu kawowego, poprzez modyfikację energii aktywacji katody lub anody. PBB łatwo ulega protonowaniu w roztworze kwasu solnego dzięki obecności atomu siarki i azotu oraz

wolnych par elektronowych i elektronów π . Wiązania kowalencyjne (rys. 4) tworzą się pomiędzy parami elektronowymi sprotonowanych atomów siarki i azotu, i chronioną powierzchnią dzięki występującym oddziaływaniom z orbitalem π tego metalu (Al-Amiery i in., 2014).

Skutecznymi protektorami korozji stali miękkiej są także ekstrakty roślinne, na przykład z pestek roślin z rodzaju mangostan *Garcinia kola* (Zarrok i in., 2013), kwiatów banana karłowatego *Musa acuminata* (Oguzie i in., 2013), lawendy hiszpańskiej *Lavandula dentata* (Quraishi i in., 2010), aframonu madagarskiego *Aframomum melegueta* (Li i in., 2005), cynowodu chińskiego *Coptis chinensis* (Anuradha i in., 2008) i katemii szczawiowej *Hibiscus sabdariff* (Oguzie, 2008) oraz pojedyncze związki fenolowe, na przykład pochodne kwasu benzooesowego (Obot i in., 2012).

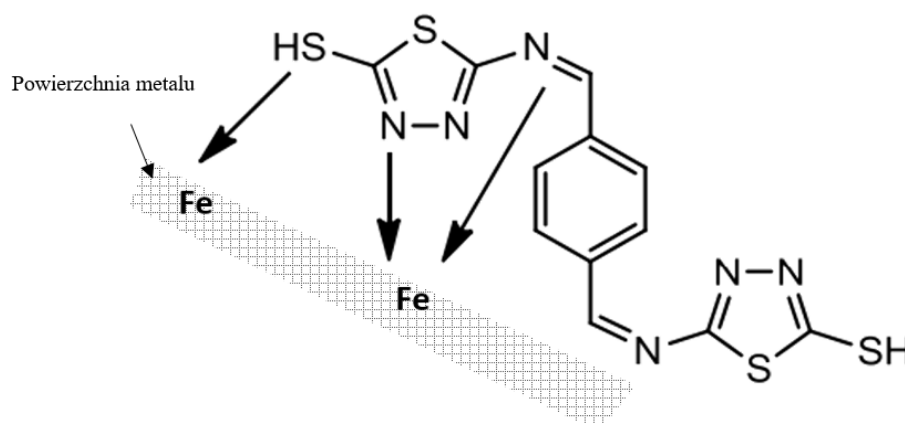
Stale węglowe mają powszechne zastosowanie przy wytwarzaniu konstrukcji oraz części urządzeń mechanicznych. Są to elementy szczególnie narażone na korozję. Dużą część stosowanych inhibitorów korozji jest wysoce toksyczna, na przykład Pb_3O_4 (minia). Stosowana jest jako pigment antykorozyjny w farbach podkładowych. Zabezpiecza żelazo przed korozją wytwarzając cienką warstwę tlenków żelaza (pasywacja). Kwas galusowy może być stosowany jako nietoksyczny inhibitor korozji konstrukcji stalowych zamiast toksycznego tlenku ołowiu. Możliwość pokrycia powierzchni stali przez nierozpuszczalny kompleks kwasu galusowego i żelaza może być jedną z możliwości ograniczania korozji (Favre i Landolt, 1993). Wykazano, że kwas galusowy w roztworze o stężeniu 4,25 mM skutecznie rozpuszcza hematyt (tlenek żelaza(III)) oraz inhibituje korozję stali węglowej o 31% (Keny i in., 2008). Innymi inhibitorami korozji stali węglowej (w 0,5 M roztworze kwasu siarkowego(VI)) są: kwas karnozynowy, kwas rozmarynowy oraz karnozol (Gonzalez i in., 2014). Działanie protekcyjne na korozję stali węglowej wykazują także ekstrakty roślinne z komosy piżmowej *Chenopodium ambrorsioides* (Ji i in., 2011), słodkiego osmanthusu *Osmanthus fragran* (Song i in., 2004) oraz *Laterra tridentata* (Ashassi-Sarkhabi i in., 2004) oraz kofeina (Abiola i in., 2011).

Glin naturalnie posiada tendencję do pasywacji, jednak

agresywne środowisko, na przykład jony chlorkowe mogą powodować zniszczenie ochronnej warstwy jego tlenku. W przemyśle glin poddaje się anodyzacji, a pozostałe pory uszczelnia się wodnym roztworem sześciowartościowego chromu (Cr(VI)), aby podnieść odporność na korozję. Jednak Cr(VI) jest substancją rakotwórczą i przemysł musi znaleźć alternatywę przyjazną dla środowiska. W badaniu dwóch kwasów fenolowych – synapinowego i gentyzynowego wykazano ich działanie hamujące na korozję glinu. Zjawisko to można wytłumaczyć poprzez tworzenie kompleksów kwasów fenolowych z jonami glinu, a następnie ich wytrącanie na powierzchni stopu aluminium, w miejscach gdzie warstwa tlenku została zniszczona, w roztworze 0,5 M chlorku sodu (Vrsalović i in., 2009). Roślinami zawierającymi antykorozyjne ekstrakty są między innymi: *Vernonia amygdalina* (Priya i Chitra, 2005), opuncja figowa *Opuntia-Ficus-Indica* (El-Etre, 2003), tytoń (Shah i in., 2013), daktylowiec właściwy *Phoenix dactylifera* (Garcia-Inzunza i in., 2013).

Elementy ocynkowane, także są narażone na procesy korozyjne zwane zjawiskiem “białej rdzy”. Cynk reaguje w warunkach atmosferycznych tworząc takie produkty jak tlenek cynku ZnO i wodorotlenek cynku $Zn(OH)_2$. Wiele składników pochodzenia naturalnego może hamować korozję cynku np. sok i ekstrakt z cebuli, gdzie aktywnymi składnikami są: S-(1-propenylo)L-cysteino sulfotlenek, S-2-carboksypropyl glutation (Solmaz i in., 2008), cukry na przykład mannoza i fruktoza (Radojčić i in. 2008) oraz flawonoidy, na przykład kwercetyna (James i Akaranta, 2011).

Agresywnym środowiskiem dla miedzi jest chlor, chlorek amonu, chlorek glinu, chlorek żelaza, fluorek amonu, kwas siarkowy, a w wyższych temperaturach – siarkowodór. W roztworze 2M kwasu azotowego(V) wykazano działanie inhibitujące na korozję miedzi niektórych flawonoidów, między innymi: apigeniny, luteonin-3’-metyloeteru oraz kwercetyny-3,3’-dimetyloeteru (Al-Qudah, 2011). Spośród naturalnych ekstraktów o takim działaniu można wymienić: taniny namorzyn (Larif i in., 2013) i ekstrakt z konopii *Cannabis* (Li i in., 2012). Przykłady inhibitorów korozji pochodzenia naturalnego przedstawia tabela 2.



Rys. 4. Zaproponowany mechanizm inhibicji korozji żelaza przez cząsteczkę PBB (Al-Amiery i in., 2014)

Tab. 2. Inhibitory korozji wybranych metali pochodzenia naturalnego

Metal	Źródło inhibitora korozji	Składnik aktywny	Źródło
Stal	<i>Hibiscus sabdariffa</i> (Katemia szczawiowa)	Kwas askorbinowy Flawonoidy Karoten	(Saldo i in., 1990)
Stal węglowa Nikiel Cynk	<i>Lawsonia</i> (Henna)	Kumaryna Kwas galusowy Taniny	(Bouyanzer i in., 2006)
Stal miękka	<i>Garcinia kola</i> (Mangostan)	Biflawonony	(El-Etre i in., 2005)
Glin, stal	Tytoń	Nikotyna	(Oguzie, 2008)
Stop glinu i magnezu	<i>Rosmarinus officinalis</i> (Rozmaryn)	Katechina	(Davis, 2011)
Żelazo, glin	-	Kwas benzoesowy	(Kliskic i in., 1997)
Glin	-	Kwas cytrynowy Rutyna Kwercetyna	(Muller i in., 1997) (Solmaz i in., 2008)
Cynk	-	Kompleksy metali z kwasem cytrynowym	(Muller i in., 1997)

3.2. Związki fenolowe w ochronie drewna

Flawonoidy pełnią istotne funkcje w oddziaływaniu rośliny ze środowiskiem zewnętrznym. Są naturalnymi repelentami (czynnikami odstrasżającymi inne organizmy, na przykład zwierzęta roślinożerne), są także toksyczne wobec szkodników oraz patogennych grzybów i bakterii, przez co chronią rośliny przed infekcjami.

Korozja biologiczna drewna obejmuje procesy biologiczne niszczące materiał drewniany na wszystkich etapach, od wzrostu do finalnego zużycia jako surowiec na przykład budowlany. Korozja biologiczna w obiektach budowlanych prowadzi nie tylko do niszczenia konstrukcji i wykończeń drewnianych, ale także jest jednym z czynników zmian w jakości powietrza, na przykład występowanie grzybów pleśniowych wytwarzających mikotoksyny o działaniu mutagennym, neurotoksycznym, alergizującym i rakotwórczym (Wołejko i Matejczyk, 2011).

Wiele środków stosowanych do ochrony drewna przed insektami i grzybami wykazuje wysoką toksyczność. Popularnym instekcydem jest dieldryna – środek syntetyczny stosowany do konserwacji drewna (głównie w ochronie przed termitami) i ochrony gleb, który ulega bioakumulacji.

Drewno jest naturalnym materiałem składającym się głównie z dwóch grup związków organicznych: węglowodanów – hemicelulozy i celulozy: 65-75% oraz fenoli – ligniny 20-30% (Pettersen, 1984). Celuloza oprócz tego, że jest głównym budulcem drewna, jest także podstawowym pożywieniem owadów, na przykład różnych gatunków termitów (Istek i in., 2005) oraz

grzybów rozkładających drewno w procesie biodegradacji (Syofuna i in., 2012). Wiele badań pokazało, iż po usunięciu naturalnych ekstraktów (głównie związków fenolowych), drewno traci swoją pierwotną oporność na degradacyjne działanie reducentów (Ohmura i in., 2000; Taylor i in., 2006). Największą grupą grzybów degradującą drewno są *basidiomycetes* (grzyby podstawkowe), dzielące się na grzyby zgnilizny korozyjnej (pstra, *soft-rot*), zgnilizny korozyjno-destrukcyjnej (biała, *white-rot*), zgnilizny destrukcyjnej (brunatna, *brown-rot*) (Anke i in., 2006). Grzyby te hydrolizują i przyswajają związki lignocelulozy jako pożywienie poprzez wydzielanie enzymów do komórek drewna (Ericksson i in., 1990). Wysoce toksyczne wobec patogenów grzybowych są izoflawonoidy, a w szczególności: pterokarpiny, izoflawany, izoflawony i izoflawonony. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu rozwoju spor i wzrostu grzybni oraz na uszkodzeniu struktury błony komórkowej grzyba (Volpin i in., 1995).

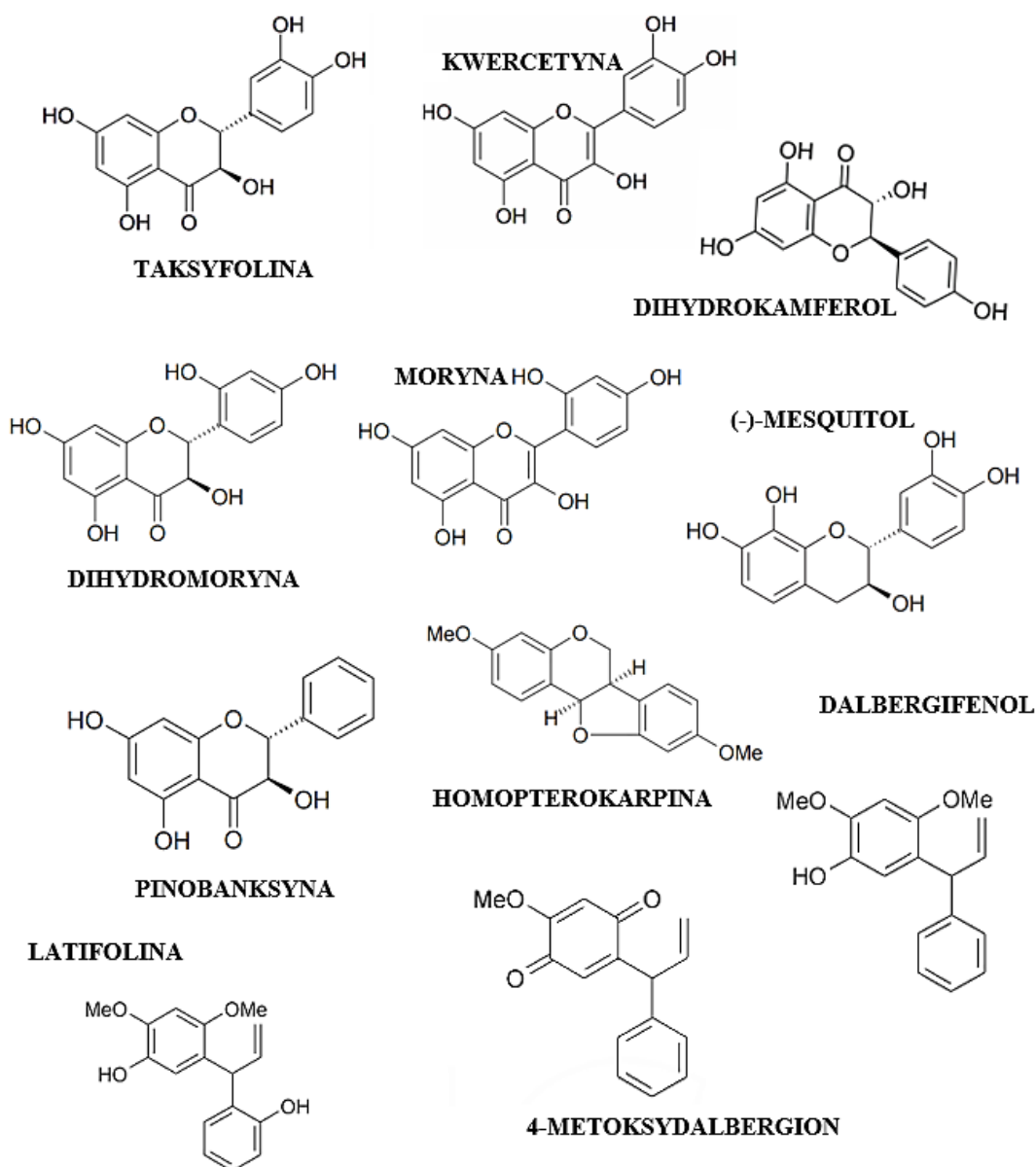
Drugim najgroźniejszym i najczęściej występującym czynnikiem powodującym korozję drewna są owady. Ze względu na swą mobilność oraz problem z identyfikacją i dostępem (larwy wgryzają się w głąb przekroju drewna) są trudnym do zwalczania czynnikiem powodującym korozję biologiczną drewna. Według statystyk termyty powodują znaczny spadek okresowych plonów ogólnoswiatowych oraz niszczenie drewnianych elementów budynków (Verma i in., 2010).

Substancje wyekstrahowane z wielu gatunków drewna, na przykład *Tectona grandis* (tek) wykazują właściwości toksyczne bądź odstrasżające termyty, bakterie i grzyby

(Nascimento i in., 2013). Stężenie ekstraktów w drewnie jest zmienne, zarówno w obrębie gatunku jak również wśród pojedynczych osobników. Niektóre z tych ekstraktów wykazały właściwości odstrasżające wobec detergentów drewna (Taylor i in., 2006). Flawonoidy zawarte w drewnie chronią je przed zakażeniem grzybiczym dzięki podwójnemu działaniu: grzybobójczemu oraz antyoksydacyjnemu. Jest to ważna właściwość, gdyż uważa się, iż grzyby zgnilizny białej oraz brunatnej wykorzystują reakcje wolnorodnikowe do niszczenia ścian komórkowych (Pietarinen i in., 2006).

Flawonoidy obecne w drewnie *Larix leptolepis* (sosnowate), głównie taksyfolina i dihydrokamperol wykazały silne działanie odstrasżające w stosunku do termitów podziemnych *Coptotermes formosanus*, co sugeruje, iż flawonoidy takie jak kwercetyna i taksyfolina mogą być użytecznym środkiem przeciw tym szkodnikom (Ohmura i in., 2000). Twardziel drewna rośliny *Acacia auriculiformis* (akacja) wykazuje wysoką

zawartość flawonoidów i proantocyjanidyn, więc podejrzewa się, iż wysoka trwałość drewna tej rośliny jest skutkiem obecności dihydromoryny i dihydrokamperolu (Barry i in., 2005). W twardzieli *Morus mesozygia* (morwa), oprócz dihydromoryny wyizolowano morynę oraz pinobanksynę i udowodniono, że odporność tego drewna na ataki *Basidiomycetes*, *Coriolus versicolor*, *Lentinus squarrosulus* i *Poria spp.* wynika głównie z obecności dihydromoryny (Toirambe i Ouattara, 2008). Drewno *Prosopis juliflora* dzięki obecności (-)mesquitolu (rys. 5) wykazuje wysoką oporność na zakażenia grzybami zgnilizny białej i brunatnej (Sirmah i in., 2009), jednak czysty mesquitol nie może być uznany za główny czynnik trwałości tego drewna (Pizzo i in., 2011). Innym przykładem działania synergistycznego są związki flawonoidowe i stilbeny występujące w *Bagassa guianensis*, mające właściwości przeciwgrzybicze ukierunkowane wobec zgnilizny białej (Royer i in., 2012).



Rys. 5. Wzory niektórych związków fenolowych wykazujących działanie toksyczne, odstrasżające lub grzybobójcze

Zbadano także zależność pomiędzy strukturą chemiczną flawonoidów a działaniem przeciw atakom termitów *Coptotermes formosanus*. Wykazano, że flawonoidy zawierające grupy hydroksylowe w pozycji C5 i C7 pierścienia A (rys. 3) wykazują wyższą aktywność przeciw termitom. Ponadto obecność grupy karbonylowej w pozycji C4 w pierścieniu piranu podwyższa tę aktywność. Hydroksyflawony i 3-hydroksyflawanony z 3',4'-dihydroksylowym pierścieniem B ujawniają wyższą aktywność niż z 4'-hydroksylowym pierścieniem B.

Pterokarpiny (wyzolowane z *Pterocarpus macrocarpus*) wykazują działanie odstrasżające termyty podziemne *Reticulitermes speratus*. Spośród wyizolowanych trzech pterokarpin: (-)-homopterokarpiny, (-)-pterokarpiny i (-)-hydroksyhomopterokarpiny, najwyższe właściwości odstrasżające na te termyty wykazywała (-)-homopterokarpina (rys. 5). Z *Dalbergia latifolia* wyizolowane neoflawonoidy: latifolina, dalbergifenol (rys. 5) i 4-metoksydalbergion wykazywały działanie przeciwwgrzybicze oraz odstrasżające termyty (rys. 5). Przeciwwgrzybicze działanie na wroślaka różnobarwnego (zgnilizna biała) wykazywała latifolina i 4-metoksydalbergion. Dalbergifenol ujawnił również wysokie właściwości przeciwwgrzybicze wobec pniarka *Fomitopsis palustris* – grzyba zgnilizny brunatnej (Sekine i in., 2009). Latifolina wykazuje wysokie działanie odstrasżające termyty oraz termitobójcze na gatunek *Reticulitermes speratus*, podczas gdy dalbergifenol i 4-metoksydalbergion wykazywały umiarkowaną zdolność odstrasżania termitów (Sekine i in., 2009).

Na podstawie struktury latifolin i ich pochodnych zauważono korelację między działaniem przeciwwgrzybiczym i przeciw termitom. Śmiertelność

termitów powodują pochodne: 2'-metyllatifolina, dimetyloeter latifoliny, dioctan latifoliny i wykazują one dwukrotnie silniejsze działanie niż latifolina. Nie zaobserwowano natomiast zmian w śmiertelności termitów w wyniku stosowania latifoliny i 5-O-metyllatifoliny. Wyniki tego badania wskazują, iż działanie przeciw termitom związane jest z występowaniem grupy hydroksylowej przy węglu C5 w pierścieniu A. Biorąc pod uwagę działanie przeciwwgrzybicze tych związków stwierdzono niższą aktywność przeciwko grzybom zgnilizny białej i brunatnej w porównaniu do latifoliny. Ponadto zarówno grupa hydroksylowa przy węglu C5 jak też przy C2' pierścienia A i B wykazują działanie przeciwwgrzybicze w stosunku do grzybów zgnilizny białej i brunatnej. Jak widać, zależnie od pozycji grup hydroksylowych związki takie jak latifolina mogą wykazywać zróżnicowaną bioaktywność. Unikalną grupą związków produktów metabolicznych roślin są taniny. Charakteryzują się one dużym rozmiarem cząsteczkowym w porównaniu do innych związków polifenolowych. Taniny są naturalnymi środkami grzybobójczymi, występującymi w wysokich stężeniach w korze (Zucker, 1983). Wiele patogennych grzybów roślinnych wydziela enzymy takie jak celulazy czy ligninazy, wspomagające wniknięcie patogenu. Taniny działają jak inhibitory powyższych enzymów poprzez kompleksowanie oraz blokowanie ich działania. Z tego powodu, naturalne i ekologiczne środki ochrony drewna zawierają wysokie stężenia tanin (Brandt, 1953).

Inne związki fenolowe wykazujące działanie odstrasżające owady, przeciwwgrzybicze i grzybobójcze przedstawia tabela 3.

Tab. 3. Substancje aktywne o właściwościach odstrasżających i bójczych wobec patogenów drewna (Nascimento i in., 2013)

Grupa związków	Źródło substancji aktywnej	Substancja aktywna	Działanie	Kierunek działania
Flawonoidy	<i>Dalbergia congestiflora</i> (Kostrączyzna)	Medykarpina	Przeciwwgrzybicze	<i>Trametes versicolor</i> (Wroślak różnobarwny)
	<i>Platymiscium yucatanum</i>			
Chinony	<i>Tectona grandis</i> (Tek)	4',5'-dihydroxyepiisokatalponol	Odstrasżające termyty	<i>Cryptotermes brevis</i>
		Tectochinon		
	<i>Catalpa bignonioides</i>	Kataponol	Toksyczne na termyty	<i>Reticulitermes flavipes</i>
		Kataponon		
	<i>Tabebuia impetiginosa</i>	Lapachol	Odstrasżające termyty	<i>Microcerotermes crassus</i>
			<i>Kaloterms flavicollis</i>	
	<i>Diospyros virginiana</i>	7-metylojuglon izodiospiryna	Toksyczne na termyty	<i>Reticulitermes flavipes</i>
Stilbeny	<i>Pinus sylvestris</i>	pentahydroksystilbeny	Przeciwwgrzybicze	Grzyby zgnilizny brunatnej i białej

3.3. Związki polifenolowe jako potencjalne środki ochrony roślin uprawnych

Syntetyczne środki ochrony roślin są szeroko stosowane w rolnictwie przemysłowym na całym świecie. Powszechność i trwałość tych produktów spowodowały, że stały się wszechobecne. Wiele badań wskazuje na związek pomiędzy ekspozycją na środki ochrony roślin a zwiększoną zachorowalnością na nowotwory oraz choroby neurodegeneracyjne. Pewnym sposobem zmniejszenia narażenia człowieka na toksyczność pestycydów jest podążanie w kierunku spożycia zrównoważonej, ekologicznej żywności. Związki fenolowe pochodzenia naturalnego są potencjalną alternatywą dla toksycznych związków używanych w rolnictwie takich jak: pestycydy fosforoorganiczne (zakazane na obszarach zamieszkałych w UE), karbaminiany (Morais i in., 2012), syntetyczne pyretroidy (Koureas i in., 2012), neonikotynoidy (Kimura-Kuroda i in., 2012) czy Glifosat (Cassault-Meyer i in., 2014).

Najbardziej rozpowszechnionym rodzajem grzybów wśród patogenów roślin jest *Fusarium*, występujące, w glebie jako saprofity. Powodują choroby korzeni (zgorzele), choroby podstawy pędu oraz choroby kłosów. Zagrożają głównie uprawom kukurydzy oraz pszenicy, pszenżyta, żyta i jęczmienia. Wytwarzają metabolity wtórne o działaniu toksycznym wobec roślin oraz ludzi i zwierząt. Środkami pochodzenia naturalnego, które stanowią skuteczne fungicydy przeciw *Fusarium oxysporium* są: kwas chlorogenowy, ferulowy, benzoesowy (Barkai-Golan, 2001), triglikozyd kamferolu (Curir i in., 2001), kamferol-O-rutynozyd, kamferol-3-O-b-D-glukopiranozyl (Galeotti i in., 2008). Wyizolowana z melii pospolitej *Melia azedarach* skopoletyna wykazuje aktywność przeciwko *Fusarium verticillioides* (Carpinella i in., 2005). Wyekstrahowane flawonoidy z *Camptotheca acuminata* – tryfolina i hiperozyd efektywnie hamują rozwój *Fusarium avenaceum* (Li i in., 2005). Jednym z bardziej szkodliwych grzybów patogennych roślin jest *Sclerotinia sclerotiorum* powodujących zgniliznę twardzikową. W przypadku zainfekowania plony mogą zostać zredukowane nawet o 60% (Horoszkiewicz-Janka, 2013). Zapobieganie i zwalczanie tej choroby polega na stosowaniu fungicydów w formie oprysku preparatami zawierającymi między innymi tiofanat metylowy (Sobczak i in., 2014). Ze względu na długotrwałe utrzymującą się toksyczność tego związku w środowisku wodnym zaleca się stosowanie naturalnych sposobów zwalczania tego patogenu (na przykład wprowadzenie do gleby innych grzybów nadpasożytniczych) lub działanie środkami zawierającymi związki fenolowe, na przykład kwas chlorogenowy i ferulowy skutecznie hamujących inwazję tego grzyba (Martínez, 2012). Na *Colletotrichum lindemuthianum* – grzyb wywołujący antraknozę fasoli hamująco działają związki wyizolowane z fasoli zwyczajnej *Colletotrichum lindemuthianum* takie jak genisteina, daidzeina, 2-hydroksygenisteina, dalberginoidyn, faseolina, faseolidyna, kumestrol (Durango i in., 2013).

Jednym z patogenów wirusowych roślin jest wirus mozaiki tytoniu (*tobacco mosaic virus TMV*). Atakuje on rośliny z rodzaju psiankowatych, takie jak tytoń szlachetny, ziemniak czy marchew. Wśród flawonoidów, witeksyna i kwercetyna wykazały swoje inhibicyjne działanie na rozwój tego wirusa stopniowo zmniejszając stopień zainfekowania tkanek rośliny. Efekt ten prawdopodobnie mógł być także skorelowany z indukcją syntezy kwasu salicylowego i kamferolu, co może wiązać się z ich potencjalną rolą w mechanizmach obronnych. Zbadane flawonoidy nie wiążą się bezpośrednio z wirusami, więc ich aktywność nie jest oparta na inaktywacji bezpośredniej (Krcatović i in., 2008). Stwierdzono również, że flawonoid – 3,7,3',4'-tetrametylokwercecyta tworzy stabilny kompleks z wirionem zmniejszając jego zakaźność. Jak wynika z badań, metylowane związki kwercetyny zmniejszają inwazję wirusa TMV poprzez osłabienie wiązania podjednostek wirionu, odsłaniając wirusowe RNA na atak RNaz (French i in., 1991).

Wśród chorób bakteryjnych roślin możemy wyróżnić między innymi tak zwany rak bakteryjny powodowany przez bakterię gram-ujemną *Pseudomonas syringae*. Wyizolowane z pomidora zwyczajnego flawonoidy oraz związki takie jak: jaceosydyna i hydrat fizetyny występujące w tytoniu szlachetnym *Nicotiana tabacum* i rzodkiewniku pospolitym *Arabidopsis thaliana* wykazywały działanie inhibitujące na rozwój tej bakterii. Ponadto jaceosydyna i hydrat fizetyny wykazują antybakteryjne działanie na *Pseudomonas syringae* powodującą mokrą zgniliznę bakteryjną (Song i in., 2013). Mokra zgnilizna bakteryjna jest chorobą roślin objawiającą się postępującym ich gniciem. Wywoływać ją może również bakteria *Erwinia carotovora*. Flawonoidy w formie glukozydów wyizolowane z ziemniaka *Solanum tuberosum* działają hamująco na tę bakterię (Lorenc-Kukula i in., 2005).

4. Potencjalne wykorzystanie związków fenolowych w medycynie

4.1. Terapia chorób neurodegeneracyjnych

Starzenie się populacji ludzkiej jest czynnikiem wzrostu występowania chorób neurodegeneracyjnych, a produkcja leków stanowi duże wyzwanie dla przemysłu medycznego między innymi ze względu na brak możliwości regeneracji uszkodzonych neuronów. Jedną z najbardziej powszechnych chorób neurodegeneracyjnych jest choroba Alzheimera (AD) spowodowana mutacjami genów PS1, PS2 oraz APP (lub sporadyczna AD) w przebiegu której dochodzi między innymi do nadmiernej akumulacji złogów β -amyloidowych (powstających w wyniku nieprawidłowego cięcia białka APP przez β -sekreazy) i tworzeniu splątków fibrylarnych. Kolejną, często spotykaną chorobą wieku starczego jest choroba Parkinsona (PD) objawiająca się bradykinezją – spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśniową i drżeniem spoczynkowym. Patogeneza PD związana jest

z postępującą degeneracją neuronów dopaminergicznych spowodowaną m.in. mutacjami w rodzinie genów: PARK: LRRK2, PARK2, PARK7, PINK1, PLA2G6, SNCA oraz UCHL1, ale również obserwuje się przypadki sporadycznej PD. W obu przypadkach PD dochodzi do zaburzeń metabolicznych, w tym zaburzeń procesów związanych z mitochondriami, spowodowanych ograniczeniami przepływu krwi przez naczynia mózgowie, depolaryzacją neuronów, wzrostem akumulacji jonów wapnia, co stanowi istotny czynnik w nadmiernej produkcji wolnych form tlenu. Towarzysząca temu hiperaktywacja mikrogleju i astrocytów, indukuje apoptozę komórek nerwowych oraz prowadzi do uszkodzenia bariery krew-mózg. Procesy te pociągają za sobą napływ komórek immunologicznie kompetentnych z obwodu i ich aktywny udział w lokalnym odczynie zapalnym, co może stanowić podłoże dla działania przeciwwzapalnego flawonoidów.

Do tej pory, wykazano *in vitro*, że polifenole zawarte w zielonej herbacie chronią pierwotne neurony korowe przed cytotoksycznością białek β -amyloidowych (Qin i in., 2012). Resweratrol występujący między innymi w winogronach hamuje formowanie β -amyloidów (Feng i Wang 2009), podobnie jak fisteina i jej pochodne (Ushikubo i in., 2012). Kwercetyna i rutyna ponadto mają zdolność dysagregacji fibryli β -amyloidów (Jiménez-Aliaga i in., 2011). Dodatkowo, wykazano, iż rutyna ma zdolność łagodzenia stresu oksydacyjnego oraz osłabiania reakcji kaskad zapalnych poprzez hamowanie cytokin takich jak TNF- α i IL-1 β (Wang i in., 2012). Kwas rozmarynowy występujący na przykład rozmarynie lekarskim *Rosmarinus officinalis* oraz w mięcie pieprzowej *Mentha piperita* chroni komórki PC12 przed neurotoksycznym działaniem β -amyloidów (Iuvone i in., 2006). Zwyródnienia neurofibrylarne spowodowane nadmierną fosforylacją białka tau, odpowiedzialnego za wiązanie się z neurofilamentami, korelują z nasileniem objawów choroby Alzheimera. Moryna zapobiega śmierci neuronów poprzez hamowanie hiperfosforylacji białka tau (Gong i in., 2011). 7,8-dihydroksyflawon zdolny jest do aktywacji TRKB (*tyrosine receptor kinase B*) prowadząc do redukcji poziomu enzymu β -sekreazy i syntezy amyloidów β (Devi i Ohno, 2012). Obserwacje na linii PC12 wykazały protekcyjny efekt ekstraktu z miłorzębu japońskiego *Ginko biloba* przeciw rodnikowo-zależnej (kwercetyna) (Wang i Joseph, 1999) i β -amyloidowo-zależnej (katechol) śmierci neuronów (Shin-Ya i in., 1997). Ponadto, ekstrakt ten zapobiega aktywności neurotoksycznej β -amyloidów w pierwotnych neuronach hipokampu (Bastianetto i in., 2000b) oraz moduluje wewnątrzkomórkowy poziom wapnia (Wang i Joseph, 1999). Flawonoidy zawarte w ekstrakcie *Ginko biloba* oraz resweratrol hamują aktywność rodnika NO• jako jednego z czynników powodujących degenerację komórek nerwowych i pośrednio, jako aktywatora kinaz białkowych C (PKC) (Bastianetto i in., 2000a, 2000c). Pomimo pozytywnych wyników wielu badań, istnieją doniesienia o neurotoksycznym działaniu kwercetyny w warunkach *in vitro*. Należy jednak zwrócić uwagę na utrudniony transport tego flawonoidu przez barierę

krew-mózg, więc pomimo częściowej przepuszczalności tej bariery, kwercetyna osiąga bardzo niskie stężenie (między innymi w hipokampie) w porównaniu ze stężeniem wyjściowym w surowicy krwi (Youdim i in., 2004). Układ nerwowy posiada swoisty system zapobiegający neurotoksycznemu działaniu tego flawonoidu poprzez przekształcanie go do obojętnych koniugatów glutationowych (Vafeiadou i in., 2008).

Choroba Parkinsona jest związana z występowaniem stanów zapalnych i stresu oksydacyjnego, który skutkuje utratą neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej mózgu (Tufekci i in., 2012). Na szczurzym modelu choroby Parkinsona wykazano, że resweratrol zapobiega utracie neuronów dopaminergicznych (Ho i in., 2010) oraz redukuje stany zapalne neuronów poprzez obniżenie poziomu mRNA cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz TNF- α w istocie czarnej (Jin i in., 2008). Neuroprotecyjne działanie wykazują takie polifenole jak: bajkaleina (Filomeni i in., 2012), kampferol (Vauzaur i in., 2010), kwas kawowy (Tai i Truong, 2010), EGCG (Ho i in., 2010). Z badań przeprowadzonych na ludziach wywnioskowano, że ekstrakt z *Ginko biloba* wykazuje pozytywne działanie na funkcje kognitywne i zdolność zapamiętywania (Cockle i in., 2000).

Statystycznie na subkontynencie azjatyckim oraz w krajach, gdzie występuje wysokie spożycie warzyw, owoców zapadalność na choroby neurodegeneracyjne jest niższa (tab. 4) (Dane WHO, 2014). Powyżej opisane badania pozwalają stwierdzić, że odpowiedni sposób odżywiania stanowi istotny czynnik wpływający na zahamowanie bądź spowolnienie rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Tab. 4. Umieralność na chorobę Alzheimera/ demencję (Dane WHO, 2014; Hertog i in., 1995)

Państwo	Wskaźnik śmiertelności na 100 000 obywateli	Spożycie flawonoidów roślinnych: kwercetyny, kamferolu, miceryny, luteoliny i apigeniny [mg/dzień]
Finlandia	53,77	6
USA	45,58	13
Włochy	16,96	27
Holandia	29,32	33
Japonia	4,23	64

4.2. Flawonoidy w leczeniu alergii

W ostatnich latach obserwuje się wzrost występowania alergii w krajach wysokocywilizowanych. Chorują nie tylko dorośli, ale rodzi się coraz więcej dzieci z alergią.

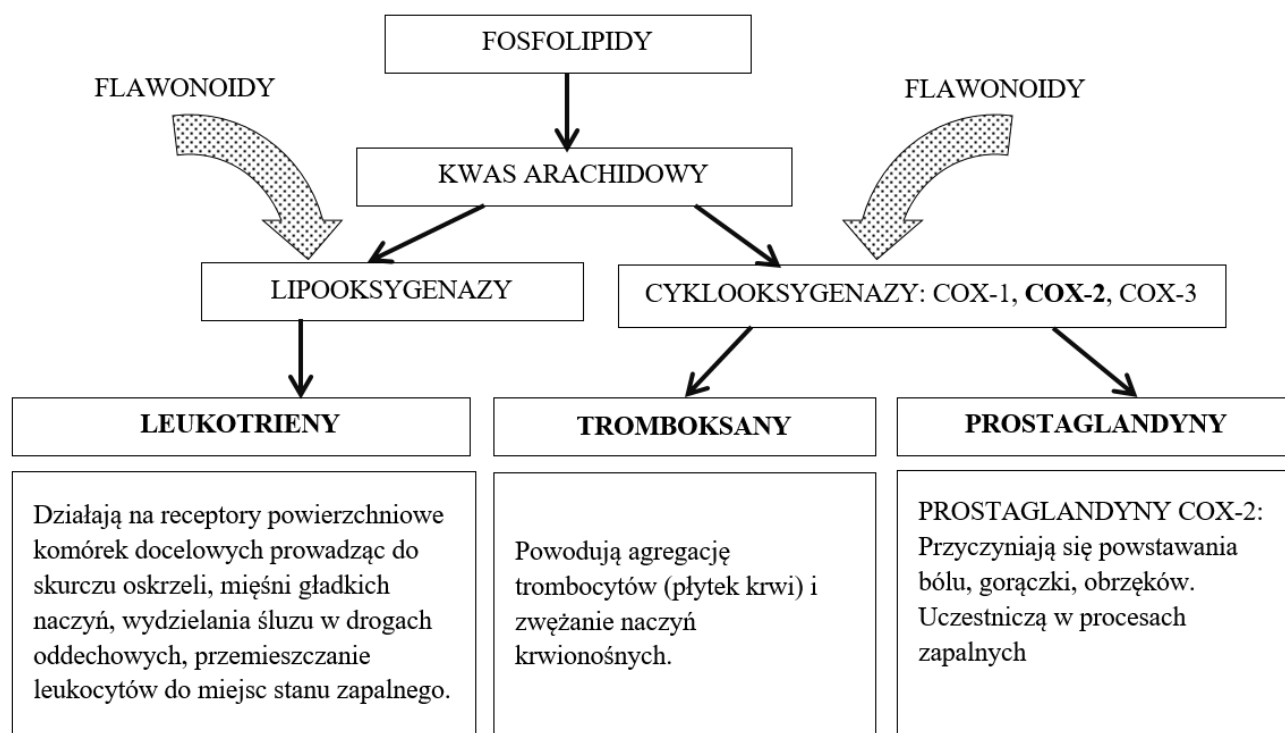
W reakcjach alergicznych biorą udział komórki układu odpornościowego, głównie limfocyty z podgrupy Th2, granulocyty kwasochłonne, mastocyty (komórki tuczne) oraz przeciwciała IgE. Flawonoidy wykazują działanie

hamujące na proliferację limfocytów i syntezę przeciwciał Ig oraz uwalnianiu cytokin. Ważnym hormonem tkankowym, biorącym udział w reakcjach alergicznych jest histamina. Magazynowana jest ona w formie nieczynnej w granulocytach zasadochłonnych (bazofilach) i mastocytach (komórkach tłuszcznych) i zostaje uwolniona w czasie reakcji zapalnej. W badaniach przeprowadzonych na pacjentach z atopowym zapaleniem skóry udowodniono, że dwumiesięczna dieta wegetariańska zmniejsza znacznie stopień stanów zapalnych skóry (Tanaka i in., 2001). Stwierdzono też, że za takie wyniki badań odpowiada wysoka zawartość flawonoidów (17 mg apigeniny, 1,6 mg luteoliny, 19,5 mg kwercetyny, 29 mg kampferolu dziennie). Kwercetyna wykazuje działanie hamujące na aktywność bazofili, aktywowanych alergenami (Middleton i in., 1981) oraz tak jak luteolina – hamuje uwalnianie histaminy z komórek tłuszcznych pobudzonych IgE. Flawonoidy zdolne są także do hamowania syntezy leukotrienów cysteinylowych (cysLT) – lipidów związanych z odpowiedzią alergiczną doprowadzających do skurczu mięśni gładkich i oskrzeli oraz zwiększających przepuszczalność naczyń krwionośnych – poprzez inhibicję fosfolipazy i 5-lipooksygenazy (5-LOX) (Gil i in., 1994). Działanie przeciwalergiczne wiąże się z czynnością przeciwzapalną takich flawonoidów jak: kwercetyna, galangina, apigenina, narygenina, baikleina. Działanie to polega głównie na aktywności hamującej 5-lipooksygenazy i cyklooksygenazy (głównie COX-2) (rys. 6). Kwercetyna ma zdolność hamowania enzymu COX-2 (Xiao i in., 2011), co prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyny PGE₂, leukotrienu B₂ i tromboksanu A₂.

Blokuje to napływ leukocytów i zmniejszenie odczynu zapalnego. Jedną z bardziej niebezpiecznych odmian odczynów alergicznych jest astma oskrzelowa. Obiecującymi flawonoidami w leczeniu astmy jest hispidulina (Hazekamp i Verpoorte, 2001), oraz kwercetyna (Fortunato i in., 2012). Pomimo tak wielu zalet związków fenolowych w leczeniu alergii, osoby nadwrażliwe na salicylany powinny unikać pewnych produktów pochodzenia roślinnego na przykład poziomek, truskawek, jabłek czy wiśni. Schorzenie to nie jest związane bezpośrednio z mechanizmami immunologicznymi, jednak objawy kliniczne w postaci astmy czy obrzęku są podobne (Bochenek, 2012). W Polsce dostępne są leki i suplementy diety zmniejszające odczyn zapalny spowodowane alergią z dodatkiem flawonoidów, takie jak na przykład Calcium Alergo Plus z kwercetyną (60 mg).

4.3. Rola flawonoidów w leczeniu cukrzycy

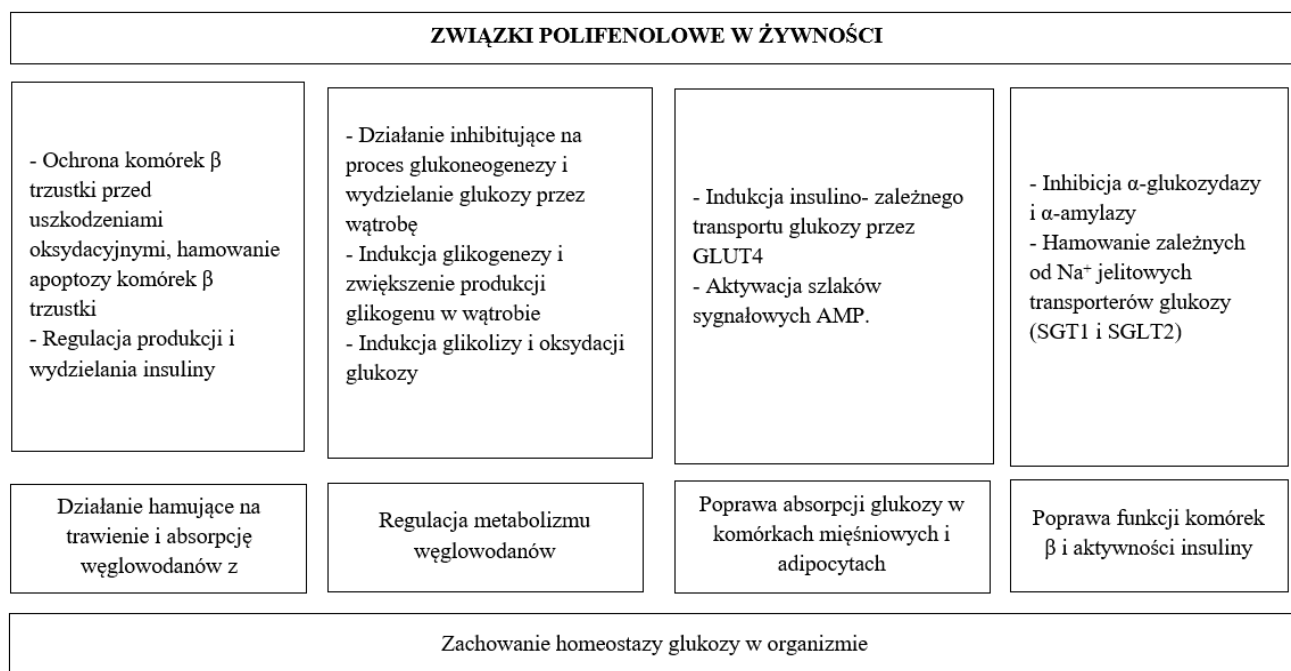
Cukrzyca jest jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych. Niewykorzystany w przemianach metabolicznych nadmiar glukozy gromadzi się w płynach ustrojowych i przestrzeniach międzykomórkowych co prowadzi do nadprodukcji ubocznych składników przemiany materii w postaci ciał ketonowych. Ciała ketonowe mogą doprowadzić do wystąpienia kwasicy czyli zakwaszenia organizmu, a w zaawansowanych przypadkach do ketonowej śpiączki cukrzycowej. Epikatechina zawarta między innymi w kakao stymuluje syntezę insuliny, podwyższa poziom cAMP w komórkach beta wysp trzustkowych indukując przekształcanie



Rys. 6. Mechanizm działania przeciwzapalnego flawonoidów opiera się głównie na hamowaniu lipooksygenazy i cyklooksygenazy zmniejszając odczyn zapalny (Majewska i Czeczot, 2009; Hilario i in., 2006)

proinsuliny w aktywną formę, insulinę. Wykazano też, że flawonoidy takie jak daidzeina, luteolina i 7-O-glukozyd luteoliny hamują aktywność enzymów α -amylazy i α -glukozydazy. Glikozydy kwercetyny osłabiają działanie transporterów glukozy, na przykład SGLT-1 w enterocytach, mogą spowalniać wchłanianie glukozy w jelicie i zapobiegać gwałtownemu wzrostowi glukozy w krwi (Jachak, 2002) (rys. 7). Sama kwercetyna, oprócz zdolności obniżenia stężenia glukozy, wykazuje zdolność zmniejszania poziomu cholesterolu i triacylogliceroli we krwi (10,15 mg/kg dziennie przez 10 dni, badania na diabetycznych szczurach) (Vessal i in., 2003). Jednym z powikłań narządu wzroku przy hiperглиkemii jest retinopatia cukrzycowa prowadząca do uszkodzenia naczyń krwionośnych w siatkówce. Kurkumina obniża poziom interleukiny-1 beta, 8-oksoguaniny oraz powoduje wzrost potencjału antyoksydacyjnego i poziomu zredukowanego glutationu w siatkówce, co chroni przed jej uszkodzeniem (Kowluru i Kanwar, 2007). U osób cierpiących na cukrzycę poziom uszkodzeń powodowanych przez wolne formy tlenu roślinie, natomiast obniżeniu ulega aktywność enzymów przeciwutleniających (Kesavulu i in., 2000). Źródłem wielu cennych polifenoli takich jak: epikatechiny, katechiny, galusanów jest zielona herbata *Camellia sinensis*. Badania eksperymentalne na szczurach wykazały, że podawanie naparu z zielonej herbaty przez okres 12 miesięcy powoduje spadek o 30-35% produkowanego w komórkach nerek anionorodnika ponadtlenkowego (Mustata i in., 2005), natomiast podawanie ekstraktu z zielonej herbaty przez cztery tygodnie powoduje obniżenie poziomu nadtlenu

lipidowych i aktywności enzymów antyoksydacyjnych (Babu i in., 2006). Podwyższony poziom anionorodnika ponadtlenkowego wpływa negatywnie na działanie enzymów komórkowych (na przykład hamująco na aktywność aldehydu 3-fosfoglicerynowego, enzymu uczestniczącego w glikolizie), czynników transkrypcyjnych i szlaków sygnałowych. Dobroczynne właściwości zielonej herbaty przypisywane są galusanowi epigallokatechiny (EGCG). Hiperглиkemii przyczynia się także do zakłócenia energetyki komórek, nadprodukcji wolnych form tlenu co prowadzi do dysfunkcji komórek, tkanek i narządów. W badaniach na linii 3T3-L1 stwierdzono, że EGCG indukuje biosyntezę mitochondriów (Liu i in., 2009), zaś w komórkach nowotworowych wątroby szczura polifenol ten podwyższał stopień fosforylacji receptora insulinowego oraz hamował ekspresję genów kluczowych dla glukoneogenezy (Waltner-Law i in., 2002). W terapii cukrzycy bardzo ważną jest dieta bogata w składniki pochodzenia roślinnego, głównie związki fenolowe. Polifenole wykazują efekt hipoglikemiczny poprzez ograniczenie absorpcji węglowodanów w jelicie, modulację enzymów związanych z metabolizmem glukozy, poprawę funkcjonowania komórek beta trzustki, stymulację sekrecji insuliny, działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. W diecie chorych na cukrzycę pożądana jest obecność innych związków fenolowych takich jak: kwas ferulowy, kumarowy, które powodują skuteczne obniżanie poziomu glukozy we krwi poprzez wzmocnienie aktywności glukokinazy, produkcji glikogenu w wątrobie i wzrostu poziomu insuliny we krwi – wyniki badań na diabetycznych szczurach (Jung i in., 2007).



Rys. 7. Korzystny wpływ polifenoli obecnych w diecie diabetyków (Bahadoran i in., 2013)

4.4. Związki fenolowe w terapii chorób nowotworowych

Jedną z istotnych przyczyn występowania mutacji prowadzących do nowotworów jest narażenie na czynniki kancerogenne takie jak na przykład promieniowanie UV, niektóre leki i konserwanty, zanieczyszczenia, palenie tytoniu oraz wolne rodniki. Wolne rodniki to atomy lub cząsteczki posiadające na ostatniej orbicie jeden lub więcej niesparowanych elektronów. Z tego względu są bardzo aktywne chemicznie i szybko wchodzą w reakcje na przykład z DNA, lipidami i białkami. Głównym źródłem wolnych rodników w organizmie człowieka są reakcje biochemiczne zachodzące podczas oddychania komórkowego w mitochondriach. W następstwie przyłączenia elektronu do tlenu cząsteczkowego powstają rodniki nadtlenkowe, które reagując między sobą tworzą jeszcze bardziej aktywne rodniki hydroksylowe. W warunkach fizjologicznych są niezbędne do uczestniczenia w wielu szlakach metabolicznych jak na przykład apoptoza czy krzepnięcie krwi. W momencie zachwiania równowagi pomiędzy działaniem reaktywnych form tlenu a biologiczną zdolnością do ich szybkiej detoksykacji dochodzi do stresu oksydacyjnego.

Z danych doświadczalnych wynika, iż komórki rakowe charakteryzują się znacznie obniżoną aktywnością niektórych enzymów antyoksydacyjnych, na przykład dysmutazy nadtlenkowej i katalazy, dlatego właśnie dieta bogata w antyoksydanty jest bardzo ważna podczas prewencji i terapii nowotworów. Katechiny zawarte w herbacie, głównie EGCG, reagują z rodnikami nadtlenkowymi, hydroksylowymi, peroksyłowymi i nadtlenoazotynowymi. Resweratrol zawarty w czerwonym winie ma właściwość „zmiatania” rodników nadtlenkowych i nadtlenoazotynowych, natomiast genisteina (głównie pozyskiwana z soi) może skutecznie neutralizować nadtlenek wodoru pochodzenia egzogenne i endogenne. Flawonoidy wykazują właściwości antyoksydacyjne nie tylko poprzez reakcje z wolnymi formami tlenu, ale także poprzez modulację poszczególnych enzymów detoksyfikujących, w tym lipooksygenazy, cyklooksygenazy, indukowalnej syntazy tlenu azotu, monoooksygenazy, oksydazy NADH i oksydazy ksantynowej (Gibellini i in., 2011).

Wiele badań epidemiologicznych udowodniło, że flawonoidy wykazują działanie przeciwnowotworowe. Zaobserwowano, że wzrost konsumpcji produktów bogatych w izoflawony związany jest ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia chorób układu naczyniowego i estrogenozależnych typów nowotworów (Setchell i Cassidy, 1999). Obiecującym izoflawonem w terapii nowotworów jest genisteina. W badaniach na liniach nowotworowych ludzkiego raka sutka, genisteina obniżyła stężenie MMP – metaloproteinaz, biorących udział w angiogenezie – oraz wzrost stężenia TIMP – tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (Koszowska i in., 2013). Genisteina wykazuje także właściwości hamowania procesu kancerogenezy i metastazy komórek piersiowych (Stefancka i in., 2012). Liczne badania potwierdziły zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworu

sutka u kobiet pochodzących z Azji, gdzie spożywa się duże ilości produktów sojowych, natomiast wysoki poziom zachorowań zaobserwowano w Stanach Zjednoczonych (Koszowska i in., 2013). Do fito-estrogenów należy też resweratrol, który wykazuje interakcję z receptorami estrogenu, reguluje ekspresję genów estrogenozależnych (Poza-Guisado i in., 2005), indukuje apoptozę oraz hamuje proliferację komórek raka piersi linii MCF-7 (Poza-Guisado i in., 2004). Resweratrol posiada także właściwości antymutagenne chroniąc kwasy nukleinowe przed destrukcyjnym działaniem wolnych rodników (Fremont, 2000). Wiele związków polifenolowych, oprócz izoflawonów, może w sposób pośredni lub bezpośredni chronić komórki przed inicjacją transformacji nowotworowej wywołanej działaniem czynników kancerogennych. Składniki występujące między innymi w herbacie, takie jak epigallokatechina i genisteina (Fang i in., 2005), oraz antycyjaniny wyizolowane z jeżyn prowadzą do obniżenia metylacji i reaktywacji wielu wyciszonych genów supresorowych (antyokogenów) co skutkuje zahamowaniem wzrostu raka (Wang, 2011). W komórkach raka przełyku, piersi, prostaty i jelita grubego *galusan epigallokatechiny* obniżał poziom metylacji promotorów genów supresorowych i reaktywował ich transkrypcję (Fang i in., 2007). Jednym z czynników transkrypcyjnych nadaktywowanych w komórkach nowotworowych jest NFκB. EGCG wykazuje działanie inaktywujące na ten czynnik, tym samym obniża poziom białek antyapoptycznych Bcl-2 i Bcl-XL i wzmacnia aktywność kaspazy-3 (Rodriguez i in., 2013). Wiele flawonoidów posiada właściwość blokującą cykl komórkowy, hamując proliferację komórek nowotworowych i indukując ich apoptozę. Związki te wpływają na aktywność białek regulujących cykl komórkowy na przykład cykliny, białka pro- i antyaopotyczne (p21, p53, Bcl-2) oraz enzymów odpowiedzialnych za biotransformację mutagenów i kancerogenów (Majewska i Czczot, 2009). Kurkumina, występująca w roślinie *Curcuma longa*, jest popularną przyprawą używaną w Indiach. Nadaje ona potrawom specyficzny smak i żółty kolor. Jest ona używana w tradycyjnej medycynie wschodniej jako środek przeciwnowotworowy, ze względu na swoje przeciwrodnikowe, immunomodulacyjne, antyangiogenetyczne, antyproliferacyjne i proapoptyczne właściwości. W badaniach wykazano w jej obecności wzrost TRAIL (ang. *TNF-related apoptosis-inducing ligand*) co indukuje apoptozę, hamuje aktywność czynnika NFκB, osłabia ekspresję białek antyapoptycznych: Bcl-2, Bcl-xL i XIAP, wzmacnia ekspresję p53, Bax, Bak, PUMA, Bim, NOXA, aktywuje kaspazę-3,-9,-7 (Rodriguez i in., 2013). Luteolina – jeden z najpowszechniej występujących flawonoidów w świecie roślin – także wykazuje właściwości przeciwnowotworowe. Eksperymenty na myszach dowiodły, że dieta zawierająca 1% luteoliny redukuje częstość występowania włókniakomięsaka (indukowaną poprzez iniekcję 20-metylocholantrenu). Luteolina także redukuje

poziom produktów peroksydacji lipidów, cytochromu P450 jak również wykazuje działanie hamujące aktywność glutationo-S-transferazy (Elagovan i in., 1994). Ponadto EGCG inhibuje proliferację komórek i indukuje apoptozę w wielu ludzkich liniach nowotworowych: CaSki, HeLa (Qiao i in., 2009), Hep-2 (Wang i in., 1999), SW780 (Philips i in., 2009), NCI-H295 (Wu i in., 2009) i A549 (Yamauchi i in., 2009).

5. Podsumowanie

Dużym problemem XXI wieku jest skażenie środowiska toksycznymi związkami organicznymi pochodzącymi z takich gałęzi przemysłu jak rolnictwo czy przemysł metalurgiczny. Większość tych związków z powodu toksyczności i bioakumulacji stanowi duże zagrożenie dla organizmów żywych. Zróżnicowana struktura i aktywność biologiczna związków fenolowych pozwala na wykorzystanie ich jako substytutów szkodliwych pestycydów, środków ochrony drewna oraz inhibitorów korozji.

Związki fenolowe i ich pochodne szeroko rozpowszechnione w środowisku są obecnie przedmiotem wielu badań nad zastosowaniem ich w przemyśle farmaceutycznym. Wiele danych literaturowych wskazuje na to, iż pełnią one kluczową rolę w diecie człowieka. Szereg chorób (w tym nowotwory) powodowane są przez nadmiar wolnych rodników w żywności, która trafia do organizmu. Stosowanie odpowiedniej diety bogatej w naturalne związki fenolowe o właściwościach antyoksydacyjnych ma ogromny wpływ na kondycję zdrowotną społeczeństwa.

Literatura

- Abiola O.K., John M.O., Asekunowo P.O., Okafor P.C., James O.O. (2011). 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl thiazolium chloride hydrochloride as green corrosion inhibitor of copper in HNO₃ solution and its adsorption characteristics. *Green Chemistry Letters and Reviews*, Vol. 4, No. 3, 273-279.
- Al-Amiery A.A., Kadhum A.A.H., Alobaidy A.H.M., Mohamad A.B., Hoon P.S. (2014). Novel Corrosion Inhibitor for Mild Steel in HCl. *Materials*, Vol. 7, No. 2, 662-672.
- Al-Qudah M.A. (2011). Inhibition of Copper Corrosion by Flavonoids in Nitric Acid. *Journal of Chemistry*, Vol. 8, No. 1, 326-332.
- Anke H., Roland W., Weber S. (2006). White-rots, chlorine and the environment - a tale of many twists. *Mycologist*, Vol. 20, No. 3, 83-89.
- Anuradha K., Vimala R., Narayanasamy B., Selvi J.A., Rajendran S. (2008). Corrosion inhibition of carbon steel in low chloride media by an aqueous extract of Hibiscus rosa-sinensis Linn. *Chemical Engineering Communications*, Vol. 195, No. 3, 352-366.
- Ashassi-Sorkhabi H., Majidi M.R., Seyyedi K. (2004). Investigation of inhibition effect of some amino acids against steel corrosion in HCl solution. *Applied Surface Science*, Vol. 225, No. 1-4, 176-185.
- Babu P.V.A., Sabitha K.E., Shymaladevi C.S. (2006). Green tea extract impedes dyslipidaemia and development of cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Vol. 33, 1184-1189.
- Bahadoran Z., Mirmiran P., Azizi F. (2013). Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, Vol. 12, 43-52.
- Bajko E., Kalinowska M., Wojtulewicz S., Lewandowski W. (2015). The experimental and theoretical study on the influence of alkali metals on the electronic charge distribution in five-membered aromatic acid (2-thiophenecarboxylic, 2-furanecarboxylic and 2-pyrrolecarboxylic acids. *Polyhedron*, Vol. 97, 118-139.
- Barkai-Golan R. (2001). Postharvest Diseases of Fruits and Vegetables. Development and Control. *Elsevier*, Amsterdam.
- Barry K.M., Mihara R., Davies N.W., Mitsunaga T., Mohammed C.L. (2005). Polyphenols in Acacia mangium and A. auriculiformis heartwood with reference to heart rot. *Journal of Wood Science*, Vol. 51, 615-621.
- Bastianetto S., Ramassamy C., Dore S., Christen Y., Poirier J., Quirion R. (2000a). The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 12, No. 6, 1882-1890.
- Bastianetto S., Zheng W.H., Quirion R. (2000b). Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. *British Journal of Pharmacology*, Vol. 131, No. 4, 711-20.
- Bastianetto S., Zheng W.H., Quirion R. (2000c). The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 74, No. 6, 2268-2277.
- Begum A.A., Leibovitch S., Migner P., Zhang F. (2001). Specific flavonoids induced nod gene expression and pre-activated nod genes of Rhizobium leguminosarum increased pea (Pisum sativum L.) and lentil (Lens culinaris L.) nodulation in controlled growth chamber environments. *Journal of Experimental Botany*, Vol. 52, No. 360, 1537-1543.
- Bloedon L.T., Jeffcoat A.R., Lopaczynski W., Schell M.J., Black T.M., Dix K.J., Thomas B.F., Albright C., Busby M.G., Crowell J.A., Zeisel S.H. (2002). Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 76, 1126-37.
- Bochenek G. (2012). Allergy and hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Alergia Astma Immunologia*, Vol. 17, No. 2, 57-65.
- Bouyanzer A., Majidi L., Hammouti B. (2006). Effect of eucalyptus oil on the corrosion of steel in 1M HCl. *Bulletin of Electrochemistry*, Vol. 22/7, 321-324.
- Brandt T.G. (1953). Mangrove tannin-formaldehyde resins as hot-pressed plywood adhesives. *Tectona*, Vol. 42, 137-150.
- Calderón-Montaña J.M., Burgos-Morón E., Pérez-Guerrero C., López-Lázaro M. (2011). A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, Vol. 11, No. 4, 298-344.
- Carpinella M.C., Ferrayoli C.G., Palacios S.M. (2005). Antifungal synergistic effect of scopoletin, a hydroxycoumarin isolated from Melia azedarach L. fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 53, No. 8, 2922-2927.

- Cassault-Meyer E., Gress S., Séralini G., Galeraud-Denis I. (2014). An acute exposure to glyphosate-based herbicide alters aromatase levels in testis and sperm nuclear quality. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, Vol. 38, 131-140.
- Cockle S.M., Kimbe S., Hindmarch I. (2000). The effects of Ginkgo biloba extract (LI 1370) supplementation on activities of daily living in free living older volunteers: a questionnaire survey. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, Vol. 15, 227-235.
- Curir P., Dolci M., Lanzotti V., Tagliatela-Scafati O. (2001). Kaempferide triglycoside: a possible factor of resistance of carnation (*Dianthus caryophyllus*) to *Fusarium oxysporum* f. sp. *dianthi*. *Phytochemistry*, Vol. 56, No. 7, 717-721.
- Dakora F.D. (1995). Plant flavonoids: biological molecules for useful exploitation. *Australian Journal of Plant Physiology*, Vol. 22, 87-99.
- Davis G.D. (2011). The Use of Extracts of Tobacco Plants as Corrosion Inhibitor. *International Journal of Electrochemical Science*, Vol. 6, 3264-3276.
- Devi L., Ohno M. (2012). 7,8-dihydroxyflavone, a small molecule TrkB agonist, reverses memory deficits and BACE1 elevation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 37, No. 2, 434-444.
- Durango D., Pulgarin N., Echeverri F., Escocar G., Quinones W. (2013). Effect of Salicylic Acid and Structurally Related Compounds in the Accumulation of Phytoalexins in Cotyledons of Common Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) Cultivars. *Molecules*, Vol. 18, 10609-10628.
- Elagovan V., Sekar N., Govindasamy S. (1994). Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. *Cancer Letters*, Vol. 87, 107-113.
- El-Etre A.Y. (2003). Inhibition of aluminum corrosion using *Opuntia* extract. *Corrosion Science*, Vol. 45, No. 11, 2485-2495.
- El-Etre A.Y., Abdallah M., El-Tantawy Z.E. (2005). Corrosion inhibition of some metals using lawsonia extract. *Corrosion Science*, Vol. 47, No. 2, 385-395.
- Ericksson K.E.L., Blanchette R.A., Ander P. (1990). Microbial and enzymatic degradation of wood and wood components. *Springer-Verlag*.
- Erlund I., Meririnne E., Alfthan G., Aro A. (2001). Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice. *Journal of Nutrition*, Vol. 131, 235-241.
- Fang M.Z., Chen D., Sun Y., Jin Z., Christman J.K., Yang C.S. (2005). Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RARbeta, and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy. *Clinical Cancer Research*, Vol. 11, 7033-7041.
- Fang M.Z., Chen D., Yang C.S. (2007). Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *Journal of Nutrition*, Vol. 137, 223S-228S.
- Favre M., Landolt D. (1993). The influence of gallic acid on the reduction of rust on painted steel surfaces. *Corrosion Science*, Vol. 34, No. 9, 1481-1494.
- Feeny P., Sadchev K., Rosenberry L., Carter M. (1988). Luteolin 7-O-((6''-O-malonyl) β -D-glucoside and trans-chlorogenic acid: overposition stimulants for the black swallowtail butterfly. *Phytochemistry*, Vol. 27, 3439-3448.
- Feng Y., Wang X.P., Yang S.G., Wang Y.J., Zhang X., Du X.T., Sun X.X., Zhao M., Huang L., Liu R.T. (2009). Resveratrol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation. *Neurotoxicology*, Vol. 30, No. 6, 986-995.
- Filomeni G., Graziani I., Zio D.D., Din L., Centoze D., Rotillo G., Ciriolo M.R. (2012). Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: possible implications for Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, Vol. 33, No. 4, 767-785.
- Fortunato L.R., Freitas A.C., Teixeira M.M., Rogerio A.P. (2012). Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 48, No. 4, 589-599.
- Fouda A.S., Aldesoky A.M., Elmorsi M.A., Fayed T.A., Atia M.F. (2013). New Eco-Friendly Corrosion Inhibitors Based on Phenolic Derivatives for Protection Mild Steel Corrosion. *International Journal of Electrochemical Science*, Vol. 8, 10219-10238.
- Fremont L. (2000). Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*, Vol. 66, 663-673.
- French J.C., Elder M., Leggett F., Ibrahim R.K., Towers N.G.H. (1991). Flavonoids inhibit infectivity of tobacco mosaic virus. *Canadian Journal of Plant Pathology*, Vol. 13, No. 1, 1-6.
- Galeotti F., Barile E., Curir P., Dolci M., Lanzotti V. (2008). Flavonoids from carnation (*Dianthus caryophyllus*) and their antifungal activity. *Phytochemistry Letters*, Vol. 1, No. 1, 44-48.
- Galvano F., Fauci L.L., Vitaglione P., Fogliano V. (2007). Bioavailability, antioxidant and biological properties of the natural free-radical scavengers cyanidin and related glycosides. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, Vol. 43, No. 4, 382-393.
- García-Inzunza R., Valdez-Salas B., Schorr W.M., Beltran M., Koytchev R.Z., Stilianova M., Ramos-Irigoyen R., Vargas-Osuna L., Terrazas-Gaynor J.A. (2013). Extract of Creosote Bush (*Larrea tridentata*) Leaves as Green Inhibitor for Carbon Steel in Hydrochloric Acid Solution. *International Journal of Electrochemistry Science*, Vol. 8, No. 5, 6433-6448.
- Gibellini L., Pinti M., Nasi M., Montagna J.P., De Biasi S., Roat E., Bertonecelli L., Cooper E.L., Cossarizza A. (2011). Quercetin and Cancer Chemoprevention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2011, 1-15.
- Gil B., Sanz M.J., Terencio M. (1994). Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipase A2 and inflammatory responses in mice. *Life Science*, Vol. 54, 333-338.
- Giusti M., Wrolstad R.E. (2003). Acylated anthocyanins from edible sources and their applications in food systems. *Biochemical Engineering Journal*, Vol. 14, 217-225.
- Gong E.J., Park H.R., Kim M.E., Piao S., Lee E., Jo D.G., Chung H.Y., Ha N.C., Mattson M.P., Lee J. (2011). Morin attenuates tau hyperphosphorylation by inhibiting GSK3 β . *Neurobiology of Disease*, Vol. 44, No. 2, 223-230.
- González M.A., Gonzalez-Rodriguez J.G., Valladares-Cisneros M.G., Hermoso-Diaz I.A. (2014). Use of Rosmarinus officinalis as Green Corrosion Inhibitor for Carbon Steel in Acid Medium. *American Journal of Analytical Chemistry*, Vol. 5, 55-64.
- Gryniewicz G., Hennig J. (2010). Natural products in pharmacy and medicine. Salicylic acid and related phenolic acids. *Standardy medyczne/Pediatrics*, T. 7, 10-16.
- Hazekamp A., Verpoorte R. (2001). Isolation of a bronchodilator flavonoid from the Thai medicinal plant *Clerodendrum petasites*. *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 78, 45-49.
- Hedin P.A., Miles L.R., Thompson A.C., Minyard J.P. (1968). Constituents of a cotton bud: formulation of a boll weevil stimulant mixture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 16, 505-513.

- Herrmann K. (1989). Occurrence and content of hydroxycinnamic and hydroxybenzoic acid compounds in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol. 28, No. 4, 315-347.
- Hertog M.G., Kromhout D., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Fidanza F., Giampaoli S., Jansen A., Menotti A., Nedeljkovic S. (1995). Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Archives of Internal Medicine*, Vol. 155(4), 381-386.
- Hilaro M.O.E., Terreri M.T., Len C.A. (2006). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *Journal of Pediatrics*, Vol. 82, 206-212.
- Ho D.J., Calingasan N.Y., Wille E., Dumont M., Beal M.F. (2010). Resveratrol protects against peripheral deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Experimental Neurology*, Vol. 225, No. 1, 74-84.
- Horoszkiewicz-Janka J., Jajor E., Korbas M. (2013). Zagrożenie roślin strączkowych (bobowatych) przez grzyby chorobotwórcze i możliwości ich zwalczania. *Progress in Plant Protection / Postępy w Ochronie Roślin*, Vol. 53, No. 4, 762-767.
- Hu H.X., Lee S.F. (2001). Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria. *Phytotherapy Research*, Vol. 15/1, 39-43.
- Istek A., Sivrikaya H., Eroglu H., Gulsoy S.K. (2005). Biodegradation of *Abies bornmülleriana* (Mattf.) and *Fagus orientalis* (L.) by the white rot fungus *Phanerochaete chrysosporium*. *International Biodeterioration & Biodegradation*, Vol. 55, 63-67.
- Iuvone T., De Filippis D., Esposito G., D'Amico A., Izzo A.A. (2006). The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide induced neurotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 317, 1143-1149.
- Jachak S.M. (2002). Herbal drugs as antidiabetic: an overview. *CRIPS*, Vol. 3, No. 2, 9-13.
- James O., Akaranta O. (2011). Inhibition of corrosion of zinc in hydrochloric acid solution by red onion skin acetone extract. *Research Journal of Chemical Sciences*, Vol. 1, No. 1, 31-37.
- Jeszka M., Flaczyk E., Kobus-Cisowska J., Dziedzic K. (2010). Związki fenolowe- charakterystyka i znaczenie w technologii żywności. *Nauka Przyroda Technologie, Dział: Nauki o Żywności i Żywieniu*, Tom 4, Zeszyt 2.
- Ji G., Shukla S., Dwivedi P., Sundaram S., Prakash R. (2011). Inhibitive Effect of Argemone mexicana Plant Extract on Acid Corrosion of Mild Steel. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Vol. 50, No. 21, 11954-11959.
- Jiménez-Aliaga K., Bermejo-Bess P., Benedí J., Martín-Aragón S. (2011). Quercetin and rutin exhibit anti-amyloidogenic and fibril-diasgregating effects in vitro and potent antioxidant activity in APP^{swe} cells. *Life Sciences*, Vol. 89, 25-26, 939-945.
- Jin F., Wu Q., Lu Y.F., Gong Q.H., Shi J.S. (2008). Neuroprotective effect of resveratrol on 6-OHDA-induced Parkinson's disease in rats. *European Journal of Pharmacology*, Vol. 600, No. 1-3, 78-82.
- Jung E.H., Kim S.R., Hwang I.K., Ha T.Y. (2007). Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 55, 9800-9804.
- Kakkar S., Bais S. (2014). A Review on Protocatechuic Acid and Its Pharmacological Potential. *Hindawi Publishing Corporation ISRN Pharmacology*.
- Kalinowska M., Mazur L., Piekut J., Rzączyńska Z., Laderiere B., Lewandowski W. (2013). Synthesis, crystal structure, spectroscopic properties, and antimicrobial studies of a zinc(II) complex of p-coumaric acid. *Journal of Coordination Chemistry*, Vol. 66, 334-344.
- Kalinowska M., Piekut J., Bruss A., Follet C., Sienkiewicz-Gromiuk J., Świsłocka R., Rzączyńska Z., Lewandowski W. (2014). Spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, ¹H, ¹³C NMR, UV/VIS), thermogravimetric and antimicrobial studies of Ca(II), Mn(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes of ferulic acid. *Spectrochimica Acta A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Vol. 122, 631-638.
- Karmać M., Kosińska A., Pegg B.R. (2006). Content of gallic acid in selected plant extracts. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, Vol. 15/56, No. 1, 55-58.
- Keny S.J., Kumbhar A.G., Thinaharan C., Venkateswaran G. (2008). Gallic acid as a corrosion inhibitor of carbon steel in chemical decontamination formulation. *Corrosion Science*, Vol. 50, No. 2, 411-419.
- Kesavulu M.M., Giri R., Kameswara R.B., Apparao C. (2000). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes & Metabolism*, Vol. 26, No. 5, 387-392.
- Kimura-Kuroda J., Komuta Y., Kuroda Y., Hayashi M., Kawano H. (2012). Nicotine-like effects of the neonicotinoid insecticides acetamiprid and imidacloprid on cerebellar neurons from neonatal rats. *PLoS One*, Vol. 7, No. 2, 1-11.
- Kliskic M., Radosevi J., Gudic S. (1997). Pyridine and its derivatives as inhibitors of aluminium corrosion in chloride solution. *Journal of Applied Electrochemistry*, Vol. 27, No. 6, 947-952.
- Kozowska A., Dittfeld A., Puzoń-Brończyk A., Nowak J. (2013). Polifenole w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Postępy Fitoterapii*, No. 4, 263-266.
- Koureas M., Tsakalof A., Tsatsakis A., Hadjichritodoulou C. (2012). Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicology Letters*, Vol. 201, 155-168.
- Kowluru R.A., Kanwar M. (2007). Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutrition & Metabolism*, Vol. 4, 8-15.
- Krcatović E., Rusak G., Bezić N., Krajčić M. (2008). Inhibition of tobacco mosaic virus infection by quercetin and vitexin. *Acta Virologica*, Vol. 52, No. 2, 119-124.
- Krzywy I., Krzywy E., Pastuszek-Gabinowska M., Brodkiewicz A. (2010). Ołów - czy jest się czego obawiać? *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*, Vol. 56, No. 2, 118-128.
- Larif M., Elmidaoui A., Zarrouk A., Zarrok H., Salghi R., Hammouti B., Oudda H., Bentiss F. (2013). An investigation of carbon steel corrosion inhibition in hydrochloric acid medium by an environmentally friendly green inhibitor. *Research on Chemical Intermediates*, Vol. 39, No. 6, 2663-2677.
- Li L.J., Zhang X.P., Lei J.L., He J.X., Zhang S.T., Pan F.S. (2012). Adsorption and corrosion inhibition of *Osmanthus fragrans* leaves extract on carbon steel. *Corrosion Science*, Vol. 63, 82-90.
- Li S., Zhang Z., Cain A., Wang B., Long M., Taylor J. (2005). Antifungal activity of camptothecin, trifolin, and hyperoside isolated from *Camptotheca acuminata*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 12, No. 1, 32-37.
- Li Y., Ding Y. (2012). Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. *Food Science and Human Wellness*, Vol. 1, No. 1, 19-25.
- Li Y., Zhao P., Liang Q., Hou B.R. (2005). Berberine as a natural source inhibitor for mild steel in 1 M H₂SO₄. *Applied Surface Science*, Vol. 252, No. 5, 1245-1253.

- Liu J., Shen W., Zhao B. (2009). Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: Hope from natural mitochondrial nutrients. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 61, 1343-1352.
- Lopez-Lazaro M. (2009). Distribution and Biological Activities of the flavonoid luteolin. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, Vol. 9, 31-59.
- Lorenc-Kukuła K., Jafra S., Oszmiański J., Szopa J. (2005). Ectopic expression of anthocyanin 5-o-glucosyltransferase in potato tuber causes increased resistance to bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 53, No. 2, 272-281.
- Majewska M., Czczot H. (2009). Flawonoidy w profilaktyce i terapii. *Farmakologia Polska*, Tom 65, nr 5, 369-377.
- Makarska E., Michalak M. (2005). Aktywność przeciwutleniająca kwasów fenolowych jęczmienia jarego. *Annales UMCS, Sec. E, Nr 60*, 263-269.
- Małolepsza U., Urbanek H. (2000). Flawonoidy roślinne jako związki biochemicznie czynne. *Wiadomości Botaniczne*, Vol. 44(3/4), 27-37.
- Martinez J.A. (2012). Natural Fungicides Obtained from Plants. W: *Fungicides for Plant and Animal Diseases* (D. Dhanasekaran Ed.), 3-28.
- Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, Vol. 52, No. 4, 673-751.
- Middleton E.J., Drzewiecki G., Krishnarao D. (1981). Quercetin: an inhibitor of antigen-induced human basophil histamine release. *The Journal of Immunology*. Vol. 127, 546-550.
- Mizuno H., Hirano K., Okamoto G. (2006). Effect of anthocyanin composition in grape skin on anthocyanic vacuolar inclusion development and skin coloration. *Vitis - Journal of Grapevine Research*, Vol. 45, No. 4, 173-177.
- Morais S., Dias E., Pereira M.L. (2012). Carbamates: human exposure and health effects. M. Jokanovic (ed.). *The Impact of Pesticides*, WY Academy Press, Cheyenne, 21-38.
- Mróz P., Wilczek K., Żak M., Zielińska-Pisklak M. (2012). Chromatograficzne metody izolacji i identyfikacji fenolokwasów. *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*, No. 6, 40-48.
- Muller B., Klager W., Kubitzki G. (1997). Metal chelates of citric acid as corrosion inhibitors for zinc pigment. *Corrosion Science*, Vol. 39, No. 8, 1481-1485.
- Mustata G.T., Rosca M., Biemel K.M., Reihl O., Smith M.A., Viswanathan A., Strauch C., Du Y., Tang J., Kern T.S., Lederer M.O., Brownlee M., Weiss M.F., Monnier V.M. (2005). Paradoxical effects of green tea (*Camellia sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking. *Diabetes*, Vol. 54, No. 2, 517-26.
- Nascimento M., Santana A.L.B.D., Maranhao C.A., Oliveira L.S., Bieber L. (2013). W: *Phenolic Extractives and Natural Resistance of Wood. Biodegradation* (Eds. R. Champ, F. Rosenkranz), *InTech*, Open access.
- Obot I.B., Ebenso E.E., Obi-Egbedi N.O., Afolabi A.S., Gasem Z.M. (2012). Experimental and theoretical investigations of adsorption characteristics of itraconazole as green corrosion. Environmentally Friendly Corrosion Inhibitors inhibitor at a mild steel/hydrochloric acid interface. *Research on Chemical Intermediates*, Vol. 38, No. 8, 1761-1779.
- Oguzie E.E. (2008). Corrosion inhibitive effect and adsorption behaviour of Hibiscus sabdariffa extract on mild steel in acidic media. *Portugaliae Electrochimica Acta*, Vol. 26, No. 3, 303-314.
- Oguzie E.E., Iheabunike Z.O., Oguzie K.L., Ogukwe C.E., Chidiebere M.A., Enenebeaku C.K., Akalezi C.O. (2013). Corrosion Inhibiting Effect of Aframomum melegueta Extracts and Adsorption Characteristics of the Active Constituents on Mild Steel in Acidic Media. *Journal of Dispersion Science and Technology*, Vol. 34, No. 4, 516-527.
- Ohmura W., Doi S., Aoyama M., Ohara S. (2000). Antifeedant activity of flavonoids and related compounds against the subterranean termite *Coptotermes formosus* Shiraki. *Journal of Wood Science*, Vol. 46, 149-153.
- Pal D., Verma P. (2013). Flavonoids: A powerful and abundant source of antioxidants. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 5, No. 3, 95-98.
- Petel D., Shukla S., Gubta S. (2007). Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise (review). *International Journal of Oncology*, Vol. 30, No. 1, 233-245.
- Petrussa E., Braidot E., Zencani M., Peresson C., Bertolini A., Patui S., Vianello A. (2013). Plant Flavonoids-Biosynthesis, Transport and Involvement in Stress Responses. *International Journal of Molecular Science*, Vol. 14, 14950-14973.
- Pettersen R.C. (1984). The chemical composition of wood. *The Chemistry of Wood. Advances in Chemistry Series*, Vol. 207, 57-126.
- Philips B. J., Coyle C. H., Morrisroe S. N., Chancellor M. B., Yoshimura N. (2009). Induction of apoptosis in human bladder cancer cells by green tea catechins. *Biomedical Research*, Vol. 30, No. 4, 207-215.
- Pietarinen S.P., Willfor S.M., Virkstrom F.A., Holmbom B.R. (2006). Aspen knots, a rich source of flavonoids. *Journal of Wood Chemistry and Technology*, Vol. 26, 245-258.
- Pizzo B, Pometti C.L, Charpentier J, Boizot P, Saidman N.B.O. (2011). Relation ships involving several types of extractives of five native argentine wood species of genera Prosopis and Acacia. *Industrial Crops and Products*, Vol. 34, No. 1, 851-859.
- Pozo-Guisado E., Lorenzo-Benayas M.J., Fernández-Salguero P.M. (2004). Resveratrol modulates the phosphoinositide 3-kinase pathway through an estrogen receptor alpha-dependent mechanism: relevance in cell proliferation. *International Journal of Cancer*, Vol. 109, No. 2, 167-173.
- Pozo-Guisado E., Merino J.M., Mulero-Navarro S., Lorenzo-Benayas M.J., Centeno F., Alvarez-Barrientos A., Fernandez-Salguero P.M. (2005). Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF-kappaB. *International Journal of Cancer*, Vol. 115, No. 1, 74-84.
- Priya S.L., Chitra A., Rajendra S., Anuradha K. (2005). Corrosion behaviour of aluminium in rain water containing garlic extract. *Surface Engineering*, Vol. 21, No. 3, 229-231.
- Qiao Y., Cao J., Xie L., Shi X. (2009). Cell growth inhibition and gene expression regulation by (-)-epigallocatechin-3-gallate in human cervical cancer cells. *Archives of Pharmacal Research*, Vol. 32, No. 9, 1309-1315.
- Qin X.Y., Cheng Y., Yu L.C. (2012). Potential protection of green tea polyphenols against intracellular amyloid beta induced toxicity on primary cultured prefrontal cortical neurons of rats. *Neuroscience Letters*, Vol. 513, No. 2, 170-173.
- Quraishi M.A., Singh A., Singh V.K., Yadav D.Y., Singh A.K. (2010). Green approach to corrosion inhibition of mild steel in hydrochloric acid and sulphuric acid solutions by the

- extract of *Murraya koenigii* leaves. *Material Chemistry Physics*, Vol. 122, No. 1, 114-122.
- Radojčić I., Berković K., Kovač S., Vorkapić-Furać J. (2008). Natural honey and black radish juice as tin corrosion inhibitors. *Corrosion Science*, Vol. 50, No. 5, 1498-1504.
- Ratty A.K., Das N.P. (1988). Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*, Vol. 39, No. 1, 69-79.
- Reszka E., Wąsowicz W. (2007). Morfolina - Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, Nr 4(54), 166-188.
- Rodríguez M.L., Estrela J.M., Ortega Á.L. (2013). Natural Polyphenols and Apoptosis Induction in Cancer Therapy. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, S6:004, 1-10.
- Royer M., Rodrigues A.M.S., Herbertte G., Beauchêne J., Chevalier M., Héroult B., Thibaut B., Stiena D. (2012). Efficacy of *Bagassa guianensis* Aubl. extract against wood decay and human pathogenic fungi. *International Biodeterioration & Biodegradation*, Vol. 70, 55-59.
- Saldo R.M., Ismail A.A., El Hosary A.A. (1990). Corrosion Inhibition by naturally occurring substances. *British Corrosion Journal*, Vol. 17, No. 3, 131-135.
- Samsonowicz M., Kamińska I., Kalinowska M., Lewandowski W. (2015). Alkali metal salts of rutin – synthesis, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV-VIS), antioxidant and antimicrobial studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Vol. 151, 926-938.
- Schreiner M., Martinez-Abaigar J., Glaab J., Jansen M. (2014). UV-B Induced Secondary Plant Metabolites. Potential benefits for plant and human health. *Optik & Photonik*, Vol. 9/2, 34-37.
- Seelinger G., Merfort I., Wölflé U., Schempp C.M. (2008). Anti-carcinogenic Effects of the Flavonoid Luteolin. *Molecules*, Vol. 13, 2628-2651.
- Sekine N., Ashitani T., Murayama T., Shibutani S., Hattori S., Takahashi K. (2009). Bioactivity of latifolin and its derivatives against termites and fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 57, 5707-5712.
- Setchell K.D.R., Cassidy A. (1999). Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *The American Society for Nutritional Sciences*, Vol. 129, No. 3, 758S-767S.
- Shah A.M., Rahim A.A., Hamid S.A., Yahya S. (2013). Green Inhibitors for Copper Corrosion by Mangrove Tannin. *International Journal of Electrochemistry Science*, Vol. 8, No. 2, 2140-2153.
- Shin-Ya K., Kunigami T., Kim J.S., Seto H. (1997). Protective effect of catechin against beta-amyloid toxicity in hippocampal neurons and PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 69, 42-52.
- Sińczuk-Walczak H. (2009). Zmiany w układzie nerwowym w następstwie narażenia zawodowego na arsen i związki nieorganiczne arsenu w świetle piśmiennictwa. *Medycyna Pracy*, Vol. 60, No. 6, 519-522.
- Singh B.N., Shankar S., Srivastava R.K. (2011). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical pharmacology*, Vol. 15, No. 82(12), 1807-1821.
- Sirmah P., Dumarçay S., Gérardin P. (2009). Effect Unusual amount of (-)-mesquitol of from the heartwood of *Prosopis juliflora*. *Natural Product Research*, Vol. 23, 183-189.
- Sobczak J., Matyjaszczak E., Szulc M. (2014). Środki ochrony roślin dla uprawy psiankowatych przez użytkowników nieprofesjonalnych. *Zagadnienia Doradztwa Rolniczego*, 3/2014, 93-105.
- Solmaz R., Kardas G., Yazici B., Erbil M. (2008). Citric acid as natural corrosion inhibitor for aluminium protection. *Corrosion Engineering Science and Technology*, Vol. 43, No. 2, 186-191.
- Song C.G., Ryu S.Y., Kim S.Y., Lee Y.J., Choi S.J., Tyu C.M. (2013). Elicitation of Induced Resistance against *Pectobacterium carotovorum* and *Pseudomonas syringae* by Specific Individual Compounds Derived from Native Korean Plant Species. *Molecules*, Vol. 18, 12877-12895.
- Song G., Johannesson B., Hapugoda S., St J. (2004). Galvanic corrosion of magnesium alloy AZ91D in contact with an aluminium alloy, steel and zinc. *Corrosion Science*, Vol. 46, 955-77.
- Souza F.S., Spinelli A. (2009). Caffeic acid as a green corrosion inhibitor for mild steel. *Corrosion Science*, Vol. 51, No. 3, 642-649.
- Stefancka B., Karlic H., Varga B. (2012). Epigenetic mechanism in anticancer actions of bioactive food component - the implications in cancer prevention. *British journal of pharmacology*, Vol. 167, No. 2, 279-97.
- Surgiewicz J. (2003). Zagrożenia metalami ciężkimi w procesach nakładania powłok antykorozyjnych. *Bezpieczeństwo pracy*, Nr 11, 6-9.
- Syofuna A., Banana A.Y., Nakabonge G. (2012). Efficiency of natural wood extractives as wood preservatives against termite attack. *Maderas, Ciencia y Tecnología*, Vol. 14, No. 2, 155-163.
- Tai K.K., Truong D.D. (2010). (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, reduces dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT)-induced cell death in dopaminergic SHSY-5Y cells. *Neuroscience Letters*, Vol. 482, No. 3, 183-187.
- Tanaka T., Kouda K., Kotani M. (2001). Vegetarian diet ameliorates symptoms of atopic dermatitis through reduction of the number of peripheral eosinophils and of PGE2 synthesis by monocytes. *Journal of physiological anthropology and applied human science*, Vol. 20, 353-361.
- Taylor A.M., Gartner B.L., Morrell J.J. (2006). Effects of Heartwood Extractive fractions of *Thuja plicata* and *Chamaecyparis nootkatensis* wood degradation by termites or Fungi. *Journal of Wood Science*, Vol. 52, 147-153.
- Toirambe B.B., Ouattara B. (2008). *Morus mesozygia* Stapf. In: Louppe, D., Oteng-Amoako, A. A., Brink, M. (Editors). *Prota 7(1)*. [CDRom]. PROTA, Wageningen, Netherlands.
- Tufekci K.U., Meuwissen R., Genc S., Genc K. (2012). Inflammation in Parkinson's disease. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Vol. 88, 69-132.
- Ushikubo H., Watanabe S., Tanimoto Y. (2012). 3,3',4',5,5'-Pentahydroxyflavone is a potent inhibitor of amyloid β fibril formation. *Neuroscience Letters*, Vol. 513, No. 1, 51-56.
- Vafeiadou K., Vauzou D., Rodriguez-Mateos A., Whiteman M., Williams R., Spencer J. (2008). Glial Metabolism Of Quercetin Reduces Its Neurotoxic Potential. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol. 478, 195-200.
- Vauzour D., Corona G., Spencer J.P.E. (2010). Caffeic acid, tyrosol and p-coumaric acid are potent inhibitors of 5-S-cysteinyldopamine induced neurotoxicity. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol. 501, 106-111.
- Verma M., Sharma S., Prasad R. (2010). Biological alternatives for termite control. *A review International Biodeterioration & Biodegradatio*, Vol. 63, No. 8, 959-972.
- Vessal M., Hemmati M., Vasei M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats.

- Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology & Pharmacology*, Vol. 135, No. 3, 357-364.
- Volpin H., Phillips D.A., Okon Y., Kapulnik Y. (1995). Suppression of an Isoflavonoid Phytoalexin Defense Response in Mycorrhizal Alfalfa Roots. *Plant Physiology*, Vol. 108, No. 4, 1449-1454.
- Vrsalović L., Kliškić M., Gudić S. (2009). Application of Phenolic Acids in the Corrosion Protection of Al-8Mg Alloy in Chloride Solution. *International Journal of Electrochemical Science*, Vol. 4, 1568-1582.
- Waltner-Law M.E., Wang X.L., Law B.K., Hall R.K., Nawano M., Granner D.K. (2002). Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 277, No. 38, 34933-34940.
- Wang A.H. (2011). Modulation of genetic and epigenetic biomarkers of colorectal cancer in humans by black raspberries: a phase I pilot study. *Clinical Cancer Research*, Vol. 17, No. 3, 598-610.
- Wang H, Joseph J.A. (1999). Structure-activity relationships of quercetin in antagonizing hydrogen peroxide-induced calcium dysregulation in PC12 cells. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 27(5/6), 683-694.
- Wang S.W., Wang Y.J., Su Y.J., Zhou W.W., Yang S.G., Zhang R, Zhao M, Li Y.N., Zhang Z.P., Zhan D.W., Liu R.T. (2012). Rutin inhibits β -amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *Neurotoxicology*, Vol. 33/3, 482-490.
- Wołejko E., Matejczyk M. (2011). Problem korozji biologicznej w budownictwie. *Budownictwo i Inżynieria Środowiska*, Nr 2, 191-195.
- World Rankings Calculations Are Age Adjusted Death Rates Per 100,000 Population. *WHO*, May 2014.
- Wu P.P., Kuo S.C., Huang W.W., Yang J.S., Lai K.C., Chen H.J. (2009). (-)-Epigallocatechin gallate induced apoptosis in human adrenal cancer NCI-H295 cells through caspasedependent and caspase-independent pathway. *Anticancer Research*, Vol. 29, 1435-1442.
- Xiao X., Shi S., Liu L., Wang J. (2011). Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *PLoS One*, Vol. 6(8).
- Yamauchi R., Sasaki K., Yoshida K. (2009). Identification of epigallocatechin-3-gallate in green tea polyphenols as a potent inducer of p53-dependent apoptosis in the human lung cancer cell line A549. *Toxicology in Vitro*, Vol. 23, No. 5, 834-839.
- Youdim K., Shukitt-Hale B., Joseph J. (2004). Flavonoid and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 37, 1683-1693.
- Zarrok H., Zarrouk A., Salghi R., Touhami M., Oudda H., Hammouti B., Tourir R., Bentiss F., Al-Deyab S.S. (2013). The Anti-Corrosion Behavior of Lavandula dentata Aqueous 456 Developments in Corrosion Protection Extract on Mild Steel in 1M HCl. *International Journal of Electrochemical Science*, Vol. 8, No. 4, 6005-6013.
- Zucker, W.V. (1983). Tannins: Does structure determine function? An ecological perspective. *The American Naturalist*, Vol. 121, 335-365.

APPLICATIONS OF PHENOLIC COMPOUNDS AND THEIR DERIVATIVES IN INDUSTRY AND MEDICINE

Abstract: This article presents a review of literature data about practical application of phenolic compounds, which are widely occurring in plants, in: agriculture, building construction and environmental engineering. Toxic compounds in natural environment can trigger negative health effects. Due to the broad spectrum, phenolic compounds such as phenolic acids and flavonoids can be a substitute of harmful compounds, such as metal-corrosion protectors and microbiologically influenced corrosion protectors and in agriculture, as natural pesticides. Antioxidant, antiproliferate, proapoptotic and antiinflammatory properties of phenolic compounds are the basis for their application in therapy of cancer, neurodegeneration, allergy and inflammation or in diabetes.

Pracę wykonano w Politechnice Białostockiej w ramach realizacji projektu badawczego finansowanego ze środków NCN (DEC.2014/13/B/NZ7/02352).