

Flavonoids –
new perspectives in the
veterinary medicine

Karancsi Zita*
Balázs Anna
Gálfi Péter
Farkas Orsolya

Z. Karancsi*
A. Balázs
P. Gálfi
O. Farkas

SZIE ÁOTK Gyógyszertani és
Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István u. 2.

*e-mail: karancsi.zita@aotk.szie.hu

Flavonoidok – új lehetőségek az állatgyógyászatban

GYÓGYSZERTAN

ÖSSZEFOGLALÁS

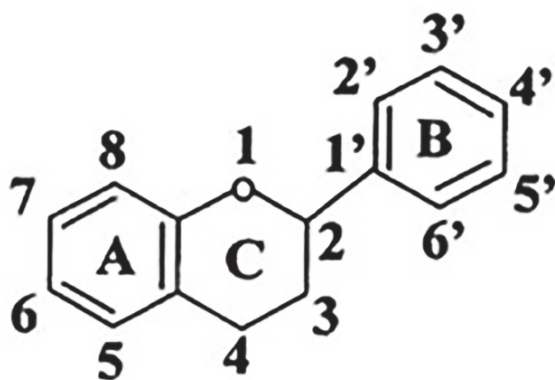
A szerzők közleményükben ismertetik a flavonoidok egészségre gyakorolt hatását irodalmi adatok alapján. A flavonoidok számos jótékony tulajdonsága ismert, amelyek közül ki kell emelni a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt, baktérium-, parazita- és vírusellenes, tumorelles és nem utolsósorban gyulladáscsökkentő hatásukat. A szerzők röviden leírják a flavonoidok szerkezeti jellemzőit, felszívódását és metabolizmusukat, majd ezt követően részletezik a fent említett pozitív hatások háttérében álló mechanizmusokat. Bár a flavonoidokkal kapcsolatos tanulmányok főként a humán gyógyászat, betegségmegelőzés és egészséges táplálkozás témakörébe tartoznak, a kutatási eredmények jelentős része az állatorvosok érdeklődésére is számot tarthat. Ezek közül ki kell emelni különféle kórokozók elleni hatékonyságukat (pl. sertések járványos hasmenését, ill. a sertés reprodukciós és légzőszervi szindrómáját okozó vírusok), a vakcinázás hatékonyságát erősítő (pl. baromfipestis), valamint immunmoduláló tulajdonságukat malacok és baromfifajok esetében.

SUMMARY

The authors present the health effect of flavonoid compounds, based on the current literature. Dietary flavonoids demonstrate various beneficial health effects including cardioprotective, antibacterial, antiviral, antiparasitic as well as anti-inflammatory activity. The authors briefly review the structural properties of flavonoids, then their absorption and metabolism are discussed. The mechanisms underlying the positive health effects mentioned above are also specified. While flavonoid research primarily focuses on the treatment and prevention of human diseases, veterinary relations could be important, as well. Flavonoids could be used to destruct many pathogens such as Porcine Endemic Diarrhea Virus or Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. Enhancing the immune effect of vaccines (e.g. Newcastle Disease Virus) and immunomodulatory action of flavonoids in case of pigs and poultry should also be underlined.

A flavonoidok a polifenolok családjába tartozó, rendkívül változatos szerkezeti felépítésű vegyületek. Eddig több mint 4000 flavonoidot azonosítottak, melyek növényekben, elsősorban azok gyökerében, leveleiben, magvaiban, kérgében, virágzatában, valamint termésében találhatók (19, 31). Az emberi táplálékok közül főként a zöldségek, gyümölcsök (különösen a citrusfélék), valamint a tea, a bor és a kakaó tartalmaz jelentősebb koncentrációban különböző flavonoidokat. Az állati takarmányok esetében takarmánykiegészítők, ill. egyéb készítmények állnak rendelkezésre.

A flavonoidok növényekben megtalálható, a polifenolok családjába tartozó, rendkívül változatos szerkezeti felépítésű vegyületek



1. ÁBRA. A flavonoidok molekuláris alapváza (flaván) és az atomok számozása

FIGURE 1. Molecular structure of the flavane backbone and numbering of atoms

A változatos kémiai szerkezetű flavonoidmolekulák közös alapja (1. ábra) a három gyűrűből álló flavánváz, ami két fenol- és egy pirángyűrűből áll össze. Szűkebb értelemben, a 4-es pozícióban oxocsoportot tartalmazó flavonmolekulát tartják a flavonoidok alapjának. A gyűrűkhöz szubsztituensek sokasága kapcsolódhat, amely különböző alcsoportok kialakulásához vezet, valamint igen változatos biológiai aktivitást és metabolizmust eredményez. A flavonoidok természetes forrásaikban főleg 3-O-glikozidok és polimerek formájában találhatók meg. A relatíve nagy méretű, erősen hidofil karakterű flavonoid glikozidok (flavonoglikozidok) egy részét az emésztőcsőben található bakteriális béta-glükozidáz enzimek hidrolizálják, és az így keletkező flavonoid aglikonok passzív diffúzió útján felszívódnak. A hidrolízisért esetenként egy másik enzim, a hámsejtek kefeszegélyében termelődő laktáz-florizin hidroláz enzim is felelős lehet (51).

A flavonoidok glikozidos formájukban is felszívódhatnak a nátriumfüggő glükóz-transzporter közreműködésével,

ám a felszívódás hatékonyságát erősen csökkenti a multidrog rezisztencia protein 2 ellentétes, azaz az apikális térbe irányuló efflux hatása. A flavonoid aglikonok és glikozidok különböző I. és II. fázisú reakciók során átalakulnak. Az I. fázisú reakciók közül O-helyzetben történő metiláció fordul elő, a legnagyobb jelentősége azonban a II. fázisú reakcióknak van, amelyek közül a leggyakoribb a glükuronsavas, valamint szulfátcsoporttal történő konjugáció. Továbbá, a vastagbél mikroflórája képes egyszerűbb fenolsavakká átalakítani a flavonoidokat, amelyek ezután felszívódhatnak, és szintén metabolikus átalakuláson mehetnek keresztül. Valószínű, hogy a flavonoidoknak tulajdonított és a későbbiekben tárgyalt kedvező élettani hatások jelentős részét metabolitjaik fejtik ki, mivel farmakokinetikai vizsgálatok során a flavonoid aglikonok koncentrációja a vérben igen kicsi volt (44, 51).

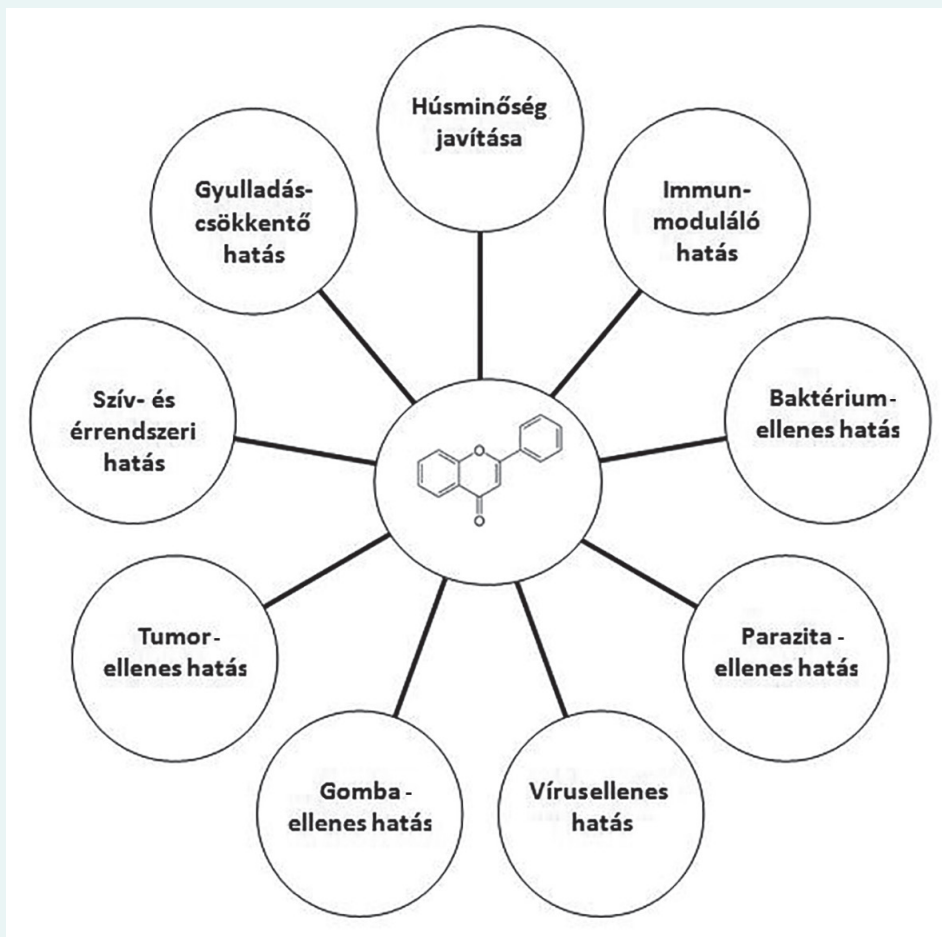
A flavonoidok kedvező élettani hatásainak jelentős részét valószínűleg metabolitjaik fejtik ki

A FLAVONOIDOK ÉLETTANI HATÁSA ÉS AZ ENNEK HÁTTERÉBEN ÁLLÓ MECHANIZMUSOK

A flavonoidok élettani hatásai kedvezőek és rendkívül változatosak. A növények esetében jelentős biológiai szerepük van az UV-sugárzás, a paraziták, különböző patogének és a növényevők elleni védelemben (18). Az emberi, ill. az állati szervezetre gyakorolt hatások közül feltétlenül meg kell említeni a szív- és érrendszerre gyakorolt (antiangiogén, antitrombotikus, antiateroszklerotikus), baktérium-, parazita- és vírusellenes, tumorellenes, immunmoduláns és nem utolsósorban gyulladáscsökkentő hatásukat. A 2. ábra összesíti a flavonoidok számos területen kifejtett kedvező hatását, amelyeket a következőkben ismertetünk.

2. ÁBRA. A flavonoidok hatása – alkalmazási lehetőségei az állatgyógyászatban

FIGURE 2. Effects of the flavonoids – application areas in the veterinary praxis



ANTIOXIDÁNS, GYULLADÁSCSÖKKENTŐ, KARDIOPROTEKTÍV ÉS TUMORELLENES HATÁS

A flavonoidok pontos és részletes hatásmechanizmusa a fent említett folyamatokban számos kutatás tárgyát képezi. A korai tanulmányok a szervezetre gyakorolt jótékony hatásukat csaknem kizárólag az antioxidáns aktivitásukkal hozták összefüggésbe. Az antioxidáns hatást elsősorban a hidroxilcsoportok száma és pozíciója határozza meg. Az ún. „katekol”-szerkezet (hidroxilcsoport található a B gyűrűn 3' és 4' pozícióban), együttes jelenléte oxocsoportnak a C gyűrűn (4-es pozícióban) és hidroxilcsoportnak az A gyűrűn (5-ös pozícióban), valamint kettős kötés jelenléte a C gyűrűn, erőteljes antioxidáns hatást eredményez. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy a fentebb tárgyalt metabolikus átalakulások nagyban megváltoztathatják az alapmolekulák redoxpotenciálját, ezáltal befolyásolva antioxidáns hatásukat (53).

A flavonoidok működési elvére irányuló vizsgálatok során a későbbiekben kiderült, hogy számos képviselőjük képes az intracelluláris jelátviteli rendszer modulálásán keresztül kifejteni hatását (30, 39, 40, 46). Gátolják a számos gyulladásos mediátor transzkripciójában részt vevő nukleáris faktor- κ B-nek (NF- κ B) és aktivátor protein 1-nek (AP-1) a működését, valamint képesek befolyásolni a mitogén-aktivált protein-kináz útvonalakat (MAPK). Az aktiválódott MAPK-útvonalak (p38 kináz, ERK1/2, c-Jun N-terminális kináz) több más kináz foszforilálásával szintén néhány fontos transzkripció faktor – mint pl. az említett NF- κ B – aktiválódásához vezet. Az NF- κ B-fehérje élettani körülmények között a citoplazmában található inaktivált állapotban, az I- κ B-fehérjéhez kötötten. Gyulladásos folyama-

Korábbi tanulmányok a flavonoidok jótékony hatásait csaknem kizárólag antioxidáns aktivitásukkal hozták összefüggésbe

Egyes jelátviteli utak befolyásolásával módosítani tudják különböző gyulladáshoz vezető mediátorok megjelenését

tokban az intracelluláris jelátviteli kaszkád(ok) aktiválódása során bekövetkezik az I- κ B foszforilációja, majd az azt követő degradációja (46). Ennek eredményeként a NF- κ B már aktív állapotban felszabadul, majd a sejtmagban transzlokálódva fokozza különböző citokinek, kemokinek, anti-apoptotikus faktorok és növekedési faktorok expresszióját (30). A fenti jelátviteli utak befolyásolásával a flavonoidok módosítani tudják különböző gyulladáshoz vezető mediátorok megjelenését, mint pl. az interleukin-8 (IL-8), az interleukin-6 (IL-6) vagy a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzim működését (39, 40), ill. egyéb patológias folyamatokban jelen levő fehérjék szintjét.

A flavonoidoknak fontos szerepük van a szabad gyökök semlegesítésében. Ennek oka egyrészt a korábban említett antioxidáns tulajdonságuk, másrészt képesek hatásosan gátolni az olyan enzimeket, mint pl. az indukálható nitrogén-oxid szintáz (iNOS) és a NADPH-oxidáz, amelyek a nitrogén-monoxid, ill. szuperoxid anion keletkezésében játszanak fontos szerepet (9, 10). Képesek egyes antioxidáns enzimek aktiválására (27), az α -tokoferolból képződő különböző szabadgyökök mennyiségének csökkentésére (20) és az oxidázok működésének gátlására (34).

Antioxidáns kardioprotektív és daganatellenes hatásuk is ismert

A flavonoidok kardioprotektív hatásának esetében többféle hatásmechanizmusról beszélhetünk, amelyeket főként szőlőben és szőlőből kivont flavonoidokban tanulmányoztak. A rezveratrolt, anticianinokat és egyéb flavonoidokat tartalmazó szőlőlé képes a low density lipoproteinek (LDL) oxidációját (27, 32), valamint a trombocyták aggregációját gátolni, továbbá tágító hatást fejtenek ki mind a kis- és nagyerekben (29).

A flavonoidoknak és más polifenolos vegyületeknek régóta daganatellenes hatást tulajdonítanak, a tumor kezdeti és kifejlett állapotában egyaránt. A daganatellenes hatásukért többféle mechanizmus is felelős lehet. A korábban említett MAPK jelátviteli útvonalak elemei olyan jelátvivőmolekulák, amelyek nemcsak a sejtek stresszre és gyulladásra adott válaszában szabályozásában töltnek be kulcsszerepet, hanem a sejtnövekedés, sejt differenciálódás, apoptózis (6) szabályozásában is. A sejtproliferáció és túlélés szabályozásában más jelentős jelátviteli utakat is képesek a flavonoidok módosítani (pl. a foszfatidilinozitol-3-kináz és a Ras-fehérje által szabályozott jelpályák). Ezen kívül a sejtciklus szabályozásában kiemelkedő fontosságú fehérjék (pl. ciklinek és ciklindependens kinázok), valamint az apoptotikus jelátviteli utak befolyásolásával is beavatkozhatnak a daganatos sejtek növekedésébe és proliferációjába (41).

BAKTÉRIUMOKRA GYAKOROLT HATÁS

A flavonoidok bakteriumellenes hatása az évek során egyre szélesebben kutatott és ismert. Eleinte flavonoidokban gazdag növények (*Hypericum*, *Capsella* vagy *Chromolaena* spp.), vagy természetes anyagok (propolisz) antibakteriális hatását írták le (14, 15). Azóta számos flavonoidot izoláltak, és állapították meg bakteriumellenes hatásukat. Bár hatáserejük elmarad az antibiotikumokétól, mégis említést érdemelnek, mert csökkenthetik a rezisztenciát, és néhány hatóanyaggal együtt alkalmazva szinergikus hatás érhető el. A hatásspektrum szerkezetfüggő, pl. megemeli a hatáserejét methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (S. aureus) és egyes *Streptococcus*-fajokkal szemben, ha a flavonváz hidroxilcsoportokat, ill. alifás szubsztituenseket tartalmaz (pl. lavandulil vagy geranil) (36, 48). A halogéntartalmú származékok ugyancsak jelentősebb aktivitást mutatnak S. aureus és *Enterococcus faecalis* bakteriumokkal szemben (52), míg a metoxi-flavonoidoknak csökkent antibakteriális aktivitásuk van (1).

A S. aureus és a *Proteus vulgaris* nukleinsav-szintézisét gátolja a robenitin, a miricetin és az epigallokatekin (33). Az apigenin és a kvercetin az E. coli DNS-girázának működését akadályozza, a *Salmonella* Typhimurium, a *Staphylococcus epidermidis* és a S. aureus fajokkal szemben szintén antibakteriális hatásúak (35). A rutin a II. és IV. típusú, a galangin csak a IV. típusú topoizomerázt gátolja (5).

Bakteriumellenes hatásuk mellett csökkenthetik a rezisztenciát, és egyes hatóanyagokkal együtt alkalmazva szinergikus hatásuk lehet

Kedvező hatásuk van az emésztőszervek mikrobaösszetételére

A baktériumellenes hatás másféle mechanizmus útján is bekövetkezhet. A szofóra flavanon G és a naringenin a külső és belső membránréteg fluiditásának csökkentésével a baktérium citoplazmamembránjának funkcióját károsítja (47). Az epigallokatekin, a galangin és a kvercetin fokozza a bakteriális membrán áteresztőképességét, valamint aggregációt idéz elő (21). A likokalkon A és lonkorkarpol A flavonoidokra jellemző az energiaforgalom gátlása. A folyamat az oxigén felhasználásának megakadályozásával, valamint a NADH-citokróm c redukáz gátlásával megy végbe (11, 17).

A patogén baktériumokra kifejtett hatáson kívül érdemes szót ejteni a flavonoidok emésztőszervek mikrobiótájára gyakorolt pozitív befolyásolásáról. Oskoueian és mtsai (37) a flavonoidok bendőbeli mikrobiális anyagcserére gyakorolt hatásait vizsgálták *in vitro* körülmények között. Eredményeik szerint a takarmány naringin- és kvercetinkiegészítése hatékonyan csökkentette a bendőbeli metánképződést, anélkül hogy káros hatást gyakoroltak volna a bendő mikroflórájára.

VÍRUSELLENES HATÁS

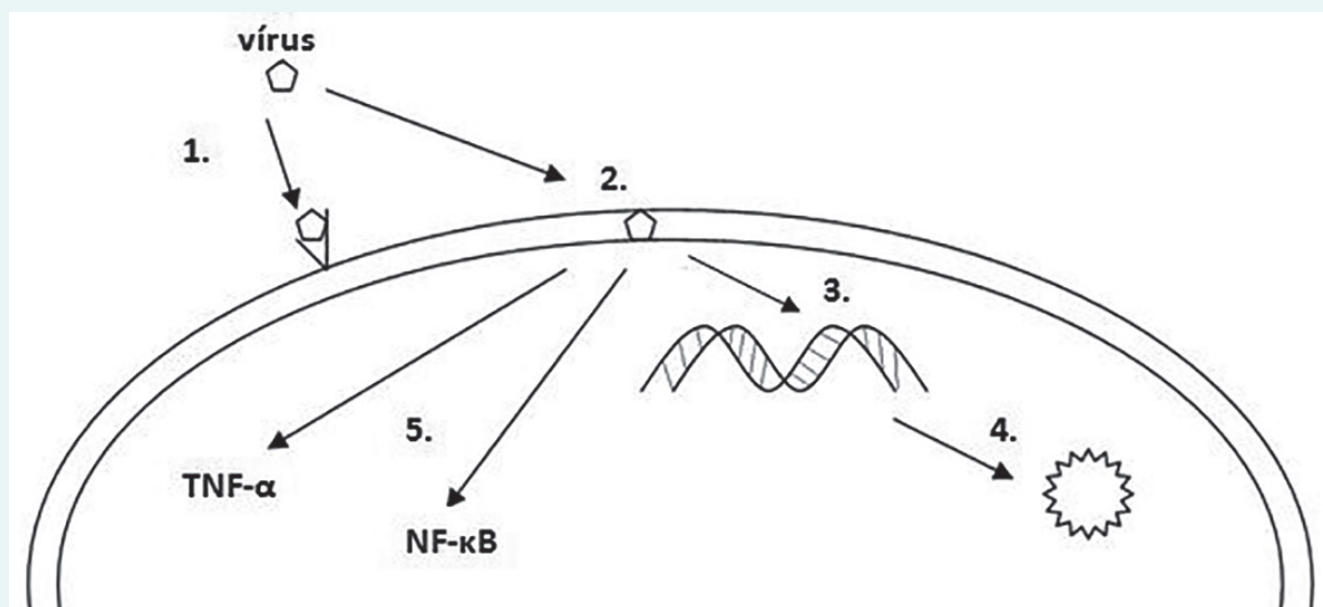
Számos növényt és azoknak a flavonoid alkotóit vizsgálják és próbálják felhasználni különböző vírusok elleni küzdelemben. ANDRES és mtsai (2) 2009-ben készítették egy összegzést a szójabab és egyéb növények hatóanyagainak szerepéről a különböző állati és emberi vírushatásokban. Bár a tanulmány szerint a legtöbb kísérlet *in vitro* történt, a biztató eredmények miatt egyre több *in vivo* kutatás folyik. A 3. ábra összefoglalja a flavonoidok vírusellenes hatásának hátterében álló mechanizmusokat. A flavonoidok mind a gazdasejtre, mind a víruspartikulára hatással lehetnek. Így gátolhatják a gazdasejthez való kötődést (pl. Herpes Simplex-1, ill. rotavírus esetében), csökkenthetik a sejt tirozin-kináz-aktivitását,

3. ÁBRA. Flavonoidok támadási pontjai vírushatással szemben

1. kötődés gátlása, 2. penetráció csökkentése, 3. egyes virális gének expressziójának gátlása, 4. fehérjék expressziójának gátlása, 5. TNF- α és NF- κ B aktiválódásának gátlása

FIGURE 3. Flavonoid's mechanisms of action against viral infection

1. inhibition of binding, 2. reduction of penetration, 3. inhibition of virus genome expression, 4. inhibition of protein expression, 5. inhibition of TNF- α and NF- κ B activation



ezáltal megakadályozva a víruspenetrációt (adenovírus és Simian Virus-40 esetében), továbbá a virális gének és fehérjék expresszióját (poliovírus), valamint a gazdasejt TNF- α szekrécióját és NF- κ B aktiválódását gátolhatják.

A heszperidin és a kvercetin esetében kimutatták, hogy intracellulárisan gátolja a kutya szaporonyicavírusának (Canine Distemper Vírus, CDV) replikációját. Ez egyfelől azzal magyarázható, hogy a kvercetin és néhány más flavonoid képesek gátolni a vírus RNS-polimeráz enzimét. Másfelől a kvercetin képes megkötni a vírusburok glikoproteinjeit, ami meggátolja a vírus-gazdasejt kapcsolatot (7). A kvercetin egyik glikozidszármazékának, a kvercetin 7-ramnozidnak (Q7R) az antivirális hatását már korábban is vizsgálták. Choi és mtsai (8) a kísérletük során a Q7R és a ribavirin hatását vizsgálták sertések epidémiás hasmenését okozó koronavírussal (Porcine Epidemic Diarrhea Virus, PEDV) fertőzéssel szemben. A tanulmány szerint a Q7R jobb antivirális hatással bír, mint az antivirális szerként ismert ribavirin, viszont csak a fertőzés korai szakaszában képes a vírusreplikációt gátolni, magát a fertőzést nem tudja megakadályozni (8).

Egy másik flavonoid, a katekin, ami nagy mennyiségben jelen van a zöld tea-ban, több vírus szaporodását képes megakadályozni. Ezt a tulajdonságával képes elérni, hogy gátolja a vírus endonukleáz és neuraminidáz enzimét, így *in vitro* körülmények között hatékonyan bizonyult a humán Influenza-A (45) és a manapság egyre nagyobb gondot jelentő sertések reprodukciós és légzőszervi szindrómájának (PRRS) vírusával szemben is. Jó lehetőségnek tűnne, ha ezt a vegyületet szintetikus módon is elő lehetne állítani. (25).

Távol-keleti növényekből nyert flavonoidkeverékeknek antivirális és immunmoduláns hatását is megállapították baromfipestis (Newcastle Disease Virus, NDV) fertőzéssel szemben. A kutatás szerint ezek a növényi flavonoid kombinációk képesek megakadályozni a vírus terjedését fertőzés esetén, vakcinázás során pedig nagyobb ellenanyagszintet eredményeznek (58).

PARAZITAELLENES HATÁS

A 2000-es évektől a flavonoidok parazitaellenes hatását is vizsgálták. Dupuy és mtsai (13) megállapították, hogy ha kvercetinrel kombinálják a parazitaellenes moxidektint, akkor nagyobb és tartósabb moxidektin-plazmakoncentráció érhető el. Ez a folyamat valószínűleg a gyógyszerek eliminációjáért felelős P-glikoproteinek blokkoló hatásával magyarázható, így a kvercetin képes csökkenteni a moxidektin epével és bélfalon keresztüli szekrécióval történő ürülését.

A flavonoidok önálló parazitaellenes hatását is kutatták. Egy, a boroszlánfélék (*Thymelaeaceae*) családjába tartozó, Dél-Afrikában őshonos növényből (*Struthiola argentea*) számos flavonoidot izoláltak, melyeknek féregellenes hatását *in vitro* *Haemonchus contortus* féreggel, *in vivo* pedig *Heligmosomoides polygyrusszal* fertőzött egerekben vizsgálták. Az eredmények alapján megállapítható volt, hogy amelyik flavonoid jó parazitaellenes hatással bírt *in vitro*, az élő szervezetben nem mutatott ugyanolyan jó hatást, és csak egy flavonoidnak volt mérsékelt féregellenes hatása *in vivo* körülmények között (3). Két másik növényfaj (*Pistacia lentiscus*, *Pyllirea latifolia*) alkoholos és vizes kivonatának féregellenes hatását is vizsgálták vegyes fajösszetételű gasztrointesztinális nematodákon. A *P. latifolia* nagyobb mennyiségű flavonoidot (kvercetin, apigenin, oleuropein) tartalmaz, szemben a *P. lentiscusszal* (rutin, katekin, miricetin-3-O-rutinozid), mégsem bizonyult anthelmintikumnak, ellenben az utóbbi *in vitro* is gátolta a harmadik stádiumú lárvák (L3) kikelését, *in vivo* pedig a fertőzött állat bélsarával ürülő féregpete mennyiségét csökkentette (4). A férgek mellett, ízeltlábú paraziták ellen is sikeresen használhatók a növényi kivonatok. Xiao-Fei és mtsai (54) az *Adonis coerulea* különböző kivonatait (vizes, metanolos, etil-acetátos, petróleumos) vizsgálták *Psoroptes cuniculi* fertőzés kezelésére. Ebben a tanulmányban az etil-acetátos kivonat bizonyult a legjobbnak *in vitro*, és ennek segítségével az

Számos esetben bizonyították vírusellenes hatásukat

Szinergista és önálló parazitaellenes hatásuk is ismert

élő állatban is teljes atkamentességet lehetett elérni a 20. napon. Bár a hatásért felelős anyagot nem sikerült egyértelműen azonosítani, a flavonoidoknak tulajdonítják az aktív szerepet a folyamatban.

A flavonoidok protozoonok elleni kifejezett gátló hatását még nem írták le, ellenben csökkenthetik bizonyos betegségek súlyosságát. Kobo és mtsai vizsgálták egy forgalomban lévő flavonoidos készítmény hatását *Trypanosoma brucei brucei* fertőzéssel szemben. Ez az egysejtű parazita megnöveli a vörösvérsejtek membránjának törékenységet, ezáltal anaemiát alakít ki a szervezetben. A flavonoidos készítmény a vörösvérsejtek ozmotikus ellenállását javította, így enyhítette a *T. brucei brucei* fertőzés tüneteit (26).

PATOGÉN GOMBÁK ELLENI HATÁS

Számos növény flavonoidjai gombaellenes hatásúak is. Spanyol kutatók a *Croton urucuranaból* nyert, sárkányvérnek nevezett anyagot korongdiffúziós módszerrel vizsgálták, és gombaellenes hatásúnak találták dermatophytonokkal szemben. Emellett ennek az anyagnak *S. aureus* és *Salmonella Typhimurium* ellenes hatását is felfedték (16). Az *Eysenhardtia texanaból* (texasi vesefa) nyert flavanon *Candida albicans* ellenes aktivitást mutatott (50), ahogy a délkelet-ázsiai *Terminalia bellerica* gyümölcsének héjából izolált flaván is (49). Az *Artemisia girdaldiból* izolált di- és trimetoxi-flavonoidok *Aspergillus flavus* ellenes hatásúak (59), a propolisz flavonoidjai pedig *Candida* mellett dermatophytonok által okozott megbetegedések ellen is hatékonyak. A propolisz egyik flavonolja, a galangin kifejezett gátló hatást mutatott néhány *Aspergillus*, *Cladosporium* és *Penicillium* fajjal szemben (11). Egy újabb kutatás szerint egy apigenintartalmú kenőcs 5 mg/g koncentrációban ugyanolyan hatásosnak bizonyult, mint a terbinafintartalmú krém egerek *Trichophyton* okozta fertőzésének kezelésére (43).

IMMUNMODULÁNS HATÁS

Szárazított növényi porok immunstimuláló hatása már az ezredforduló idején felkeltette a kutatók figyelmét, és több gazdasági haszonállatfajban vizsgálták növényi kivonatok immunmoduláló hatását. Sertésgazdaságokban cél a minél korábbi választás, hogy a kocát újra termékenyíteni lehessen. A választásra általában 4 hetes korban kerül sor. Kong és mtsai (28) beszámoltak arról, hogy a 3 hetesen választott malac immunválasza erősebb, ha választás után flavonokat, poliszacharidokat és szerves savakat tartalmazó növényi koncentrátumot kapnak. A vizsgálataik alapján a korán választott és kezelt malacokban a citokinek és antitestek termelődése, valamint a lymphocytaproliferáció aktivitása megemelkedett. Hasonló eredményeket értek el ugyancsak poliszacharid és flavonoid összetevőjű készítménnyel baromfifajok esetében, még mesterségesen, ciklofoszfamiddal kiváltott immunszuppresszió mellett is. Így a flavonoidok akár immunszuppresszálo betegségek és másodlagos fertőzések megelőzésére is alkalmasak lehetnek (57). Ugyanennek a készítménynek a szájon át is felvehető formájával is végeztek vizsgálatokat. Ebben az esetben is igazolódott az immunmediáló hatás a vékonybél nyálkahártyáján, amit az emelkedett IgA, IL-17 és a lymphocytasejtszám bizonyított (55).

Egy különleges anyagot, a propoliszt érdemes kiemelni. Ez a méhek által gyűjtött sötét, gyantaszerű anyag a növényi rügyekből és nedvekből származik, fenolokban, aminosavakban, terpénekben és flavonoidokban gazdag. Ez utóbbiakat tartják legfőbb aktív hatóanyagainak, ami magyarázza számos korábban is ismert tulajdonságát, mint pl. gyulladáscsökkentő, immunstimuláló, rákellenes, mikroba- és parazitaellenes hatását. Ezekon felül vakcinák vivőanyagaként is használják, egyrészt mert biztonságos, másrészt immunstimulációs hatása révén megemeli az ellenanyagtitert a szervezetben, így tartósabb és nagyobb védelmet biztosít a vakcina. Mind vizes, mind alkoholos kivonatát használják.

Egyes flavonoidoknak kifejezett gombaellenes hatásuk van

Kedvezően képesek befolyásolni az immunrendszer működését

A vizes kivonatot már sikeresen alkalmazták a halakat megbetegítő *Aeromonas hydrophila*, valamint a kacsákat fertőző hepatitis-A vírus és a *Toxoplasma gondii* egysejtű parazita ellen is. Alkoholos kivonata szintén számos baktérium (*E. coli*, *Aeromonas sobria*, *Bordetella avium*, *Vibrio* spp., *Pasteurella multocida*) és vírus (Aujeszky, szarvasmarha-herpeszvírus, baromfipestis, sertés-parvovírus) elleni vakcinában adjuvánsként hatásosabbnak mutatkozott (42). Ez utóbbi immunmoduláló hatását korábban is leírták baromfipestis vakcinázással kapcsolatban. Ebben a tanulmányban az adjuváns minősége (liposzomális, szuszpenzió, vizes oldat) is befolyásolta az immunválasz erősségét, és a liposzomális forma bizonyult a legjobbnak (56).

HÚSMINŐSÉG JAVÍTÁSA

A flavonoidok alkalmazási lehetőségeinek körében, elsősorban antioxidáns tulajdonságaik miatt, felmerült a húsmínőség javítása. JIANG és mtsai (22) arra a megállapításra jutottak, hogy a brojlercsirkék húsa szintetikus izoflavon takarmánykiegészítő hatására jobb minőségűnek bizonyult, és tárolhatósági ideje is megnyúlt. A minőség javításában szerepet játszik, hogy a flavonok hatására a hús színe vörösebb árnyalatúvá válik, ami a fogyasztó számára kedvezőbb, valamint a vízmegkötő képesség is fokozódik, tehát kevésbé lesz száraz és rágós a hús. Az eltarthatóság idejének növekedése a malondialdehid koncentrációjának, így a lipidperoxidáció mértékének csökkentésével és az antioxidáns enzimeket (glutathion-peroxidáz, kataláz, szuperoxid-diszmutáz) kódoló gének átírásának fokozásával magyarázható (22). Ez utóbbi megállapítást korábban közzétett tanulmányok is igazolják. A genisztein és a szójabab izoflavonjai fokozzák az antioxidáns enzimek aktivitását (23), a diadzein pedig ezen enzimek expresszióját (24).

Összefoglalásul megállapítható, hogy a növényi eredetű flavonoidok rendkívül széles hatásspektrumúak, és az ezek háttérében álló, egyelőre csak részben felderített mechanizmusok is igen sokrétűek. Állatgyógyászati szempontból különösen jelentős lehet egyes vírusokra és parazitákra kifejtett hatásuk, baktériumellenes aktivitásuk révén az antibiotikumok túlzott mértékű használatának csökkentése, valamint a vakcinázás hatékonyságát növelő tulajdonságuk. Antioxidáns, gyulladáscsökkentő és immunmoduláns tulajdonságuknak köszönhetően felhasználhatóak a haszonállatok körében mint alternatív hozamfokozó szerek (38).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást a SZIE ÁOTK 2014. évi Kutató Kari keretének támogatása és az OTKA 105718. számú pályázat tette lehetővé.

IRODALOM

1. ALCARAZ, L. E. – BLANCO, S. E. et al.: Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J. Theor. Biol.*, 2000. 205. 231–40.
2. ANDRES, A. – DONOVAN, S. M. – Kuhlenschmidt, M. S.: Soy isoflavones and virus infections. *J. Nutr. Biochem.*, 2009. 20. 563–569.
3. AYERS, S. – ZINK, D. L. et al.: Flavones from *Struthiola argentea* with anthelmintic activity *in vitro*. *Phytochemistry*, 2008. 69. 541–545.
4. AZAIZEH, H. – HALAHLEH, F. et al.: Polyphenols from *Pistacia lentiscus* and *Phillyrea latifolia* impair the exsheathment of gastro-intestinal nematode larvae. *Vet. Parasitol.*, 2013. 191. 44–50.
5. BERNARD, F. X. – SABLE, S. et al.: Glycosylated flavones as selective inhibitors of topoisomerase IV. *Antimicrob Agents Chemother.*, 1997. 41. 992–998.
6. BÚFALO, M. C. – FERREIRA, I. et al.: Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF- κ B and MAPK activation in macrophages. *J. Ethnopharmacol.*, 2013. 149. 84–92.
7. CARVALHO, O. V. – BOTELHO, C. V. et al: *In vitro* inhibition of canine distemper virus by flavonoids and phenolic acids: Implications of structural differences for antiviral design. *Res. Vet. Sci.*, 2013. 95. 717–724.
8. CHOI, H. J. – KIM, J. H. et al: Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus. *Antiviral Res.*, 2009. 81. 77–81.

9. CHOI, S. Y. – KO, H. C. et al.: Correlation between flavonoid content and the NO production inhibitory activity of peel extracts from various citrus fruits. *Biol. Pharm. Bull.*, 2007. 30. 772–778.
10. COS, P. – YING, L. et al.: Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. *J. Nat. Prod.*, 1998. 61. 71–76.
11. CUSHNIE, T. P. T. – LAMB, A. J.: Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimic. Ag.*, 2005. 26. 343–356.
12. DALL'AGNOL, R. S. – FERRAZ, A. et al.: Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. *Phytochemistry*, 2003. 10. 511–516.
13. DUPUY, J. – LARRIEU, et al.: Enhancement of moxidectin bioavailability in lamb by a natural flavonoid: quercetin. *Vet. Parasitol.*, 2003. 112. 337–347.
14. EL-ABYAD, M. S. – MORSI, M. N. et al.: Preliminary screening of some Egyptian weeds for antimicrobial activity. *Microbios*, 1990. 62. (250): 47–57.
15. ELLIOT, A. J. – SCHEIBER, S. A. et al.: Inhibition of glutathione reductase by flavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 1992. 44. 1603–1608.
16. GURGEL, L. A. – SIDRIM, J. J. C. et al.: *In vitro* antifungal activity of dragon's blood from *Croton urucurana* against dermatophytes. *J. Ethnopharmacol.*, 2005. 97. 409–412.
17. HARAGUCHI, H. – TANIMOTO, K. et al.: Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, 1998. 48. 125–129.
18. HARBORNE, J. B. – WILLIAMS, C. A.: Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 2000. 55. 481–504.
19. HEIM, K. E. – TAGLIAFERRO, A. R. – BOBILYA, D. J.: Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.*, 2002. 13. 572–584.
20. HIRANO, R. – SASAMOTO, W. et al.: Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2001. 47. 357–362.
21. IKIGAI, H. – NAKAE, T. et al.: Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. *Biochem. Biophys. Acta*, 1993. 1147. 132–136.
22. JIANG, S. – JIANG, Z. et al.: Effects of Dietary Isoflavone Supplementation on Meat Quality and Oxidative Stability During Storage in Lingnan Yellow Broilers. *J. Integr. Agricul.*, 2014. 13. 387–393.
23. JIANG, Z. – ZHOU, G. et al.: Effects of Soybean Isoflavones on *In vitro* Antioxidative Capacity of Satellite Cells of Porcine Skeletal Muscles. *Agric. Sci. China*, 2011. 10. 120–125.
24. KAMPKÖTTER, A. – CHOVOLOU, Y. et al.: Isoflavone daidzein possesses no antioxidant activities in cell-free assays but induces the antioxidant enzyme catalase. *Nutr. Res.*, 2008. 28. 620–628.
25. KARUPPANNAN, A. K. – WUB, K. X. et al.: Natural compounds inhibiting the replication of Porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Antivir. Res.*, 2012. 94. 188–194.
26. KOBO, P. I. – AYO, J. O. et al.: Flavonoid mixture ameliorates increase in erythrocyte osmotic fragility and malondialdehyde concentration induced by *Trypanosoma brucei brucei*-infection in Wistar rats. *Res. Vet. Sci.*, 2014. 96. 139–142.
27. KONDO, K. – HIRANO, R. et al.: Inhibition of LDL oxidation by cocoa. *Lancet*, 1996. 348. 1514–1518.
28. KONG, X. F. – WU, G. Y. et al.: Dietary supplementation with Chinese herbal ultra-fine powder enhances cellular and humoral immunity in early-weaned piglets. *Livest. Sci.*, 2007. 108. 94–98.
29. LEIFERT, W. R. – ABEYWARDENA, M. Y.: Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutr. Res.*, 2008. 28. 729–737.
30. LI, Q. – VERMA, I. M.: NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002. 2. 725–734.
31. LUGASI, A.: *Élelmiszer eredetű antioxidánsok hatása primer és szekunder prevencióban: Állatkísérletes és humán tanulmányok.* Doktori értekezés, 2001.
32. MAZUR, A. – BAYLE, D. et al.: Inhibitory effect of procyanidin-rich extracts on LDL oxidation *in vitro*. *Atherosclerosis*, 1999. 145. 421–422.
33. MORI, A. – NISHINO, C. et al.: Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry*, 1987. 26. 2231–2234.
34. MURAKAMI, A. – NAKAMURA, Y. et al.: Suppressive effects of citrus fruits on free radical generation and nobiletin, an anti-inflammatory polymethoxyflavonoid. *Biofactors*, 2000. 12. 187–192.
35. OHEMENG, K. A. – SCHWENDER, C. F. et al.: DNA gyraseinhibitory and antibacterial activity of some flavones. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1993. 3. 225–230.
36. OSAWA, K. – YASUDA, H. et al.: Isoflavanones from the heartwood of *Swartzia polyphylla* and their antibacterial activity against cariogenic bacteria. *Chem. Pharm. Bull.*, 1992. 40. 2970–2974.
37. OSKOUKIAN, E. et al.: Effects of Flavonoids on Rumen Fermentation Activity, Methane Production, and Microbial Population. *Biomed. Res. Int.*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/349129>
38. PALÓCZ, O. – CSIKÓ, G.: Reduction of the excessive use of antibiotics in animal husbandry and in clinical practice. Literature review. / Az antibiotikumok túlzott mértékű használatának csökkentését célzó szerek az állattenyésztési és klinikai gyakorlatban. Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2014. 136. 177–183.
39. RAHMAN, I. – BISWAS, S. K. – KIRKHAM, P. A.: Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem. Pharmacol.*, 2006. 72. 1439–1452.
40. ROMIER, B. – SCHNEIDER, Y. J. et al.: Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr. Rev.*, 2009. 67. 363–378.
41. RUSAK, G. – GUTZEIT, H. O. – MÜLLER, J. V.: Structurally different with antioxidative properties differentially affect cell cycle progression and apoptosis of human acute leukemia cells. *Nutr. Res.*, 2005. 25. 141–153.
42. SAYED, E. – ASHRY, H. E. – AHMAD, T. A.: The use of propolis as vaccine's adjuvant. *Vaccine*, 2012. 31. 31–39.
43. SINGH, G. – KUMAR, P. – JOSHI, S. C.: Treatment of dermatophytosis by a new antifungal agent 'apigenin'. *Mycoses*, 2014. 57. 497–506.
44. SPENCER, J. P. E. – ABD EL MOHSEN M. M. – RICE-EVANS, C.: Cellular uptake and metabolism of flavonoids and their metabolites: implications for the bioactivity. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2004. 423. 148–161.
45. TAKASHI, K. – YUMA, I. et al.: Green tea catechins inhibit the endonuclease activity of influenza A virus RNA polymerase. *PLoS Curr.*, 2009. 1. 1052.
46. TANAKA, K. – KAWAKAMI, T. et al.: Control of IκBα proteolysis by the ubiquitin-proteasome pathway. *Biochemie*, 2001. 83. 351–356.
47. TSUCHIYA, H. – INUMA, M.: Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophorafavanone G Isolated from *Sophora Exigua*. *Phytochemistry*, 2000. 7. 161–165.

48. TSUCHIYA, H. – SATO, M. et al.: Comparative study on the antibacterial activity of phytochemical flavanones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Ethnopharmacol.*, 1996. 50. 27–34.
49. VALSARAJ, R. – PUSHANGADAN, P. et al.: New anti-HIV-1, antimalarial, and antifungal compounds from *Terminalia bellerica*. *J. Nat. Prod.*, 1997. 60. 739–742.
50. WACHTER, G. A. – HOFFMANN, J. J. et al.: Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia texana*. *Phytochemistry*, 1999. 52. 1469–1471.
51. WALLE, T.: Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Rad. Biol. Med.*, 2004. 36. 829–837.
52. WARD, F. E. – GARLING, D. L. et al.: Antimicrobial 3-methylene-flavanones. *J. Med. Chem.*, 1981. 24. 1073–1077.
53. WILLIAMS, R. J. – SPENCER, J. P. E. – RICE-EVANS, C.: Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.*, 2004. 36. 838–849.
54. XIAO-FEI, S. – XIAO-LOU, M. et al.: Acaricidal activity of extracts from *Adonis coerulea* Maxim. against *Psoroptes cuniculi* *in vitro* and *in vivo*. *Vet. Parasitol.*, 2013. 195. 136–141.
55. XIAOLAN, C. – XINGYING, C. et al.: Effects of epimedium polysaccharide-propolis flavone oral liquid on mucosal immunity in chickens. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2014. 64. 6–10.
56. YUNPENG, F. – DEYUN, W. et al.: Liposome and epimedium polysaccharide-propolis flavone can synergistically enhance immune effect of vaccine. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2012. 50. 125–130.
57. YUNPENG, F. – YU, L. et al.: Effect of epimedium polysaccharide-propolis flavone immunopotentiator on immunosuppression induced by cyclophosphamide in chickens. *Cell. Immunol.*, 2013. 281. 37–43.
58. YUQING, Z. – ZHAN'AO, S. et al.: Flavone ingredients can synergistically inhibit NDV infecting cell and improve ND vaccine's protective rate. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2012. 51. 201–208.
59. ZHENG, W. F. – TAN, R. X. et al.: Two flavones from *Artemisia giraldii* and their antimicrobial activity. *Planta Med.*, 1996. 62. 160–162.

Közlésre ér.: 2015. ápr. 15.