

Received: 19.02.2018  
Accepted: 23.01.2019  
Published: 27.03.2019

## Znaczenie flawonoidów w redukcji ciśnienia tętniczego krwi – wybrane aspekty

### The importance of flavonoids in reducing blood pressure - selected aspects

Dorota Różańska, Bożena Regulska-Ilow

Zakład Dietetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

#### Streszczenie

W Polsce i na świecie w ostatnich latach coraz częściej wzrasta występowanie nadciśnienia tętniczego. Jest ono niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a w jego terapii istotne znaczenie ma modyfikacja diety, stylu życia i zmniejszenie masy ciała. Istotną wydaje się rola flawonoidów we wspomaganiu obniżania ciśnienia tętniczego krwi. Flawonoidy to związki pochodzenia roślinnego. Do głównych klas flawonoidów należą: flawony, izoflawony, flawonole, flawanole, flawanony i antocyjany. W licznych badaniach epidemiologicznych wykazano, że większe spożycie flawonoidów z dietą wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jednym z mechanizmów, dzięki któremu flawonoidy mogą wpływać na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest ich zdolność do hamowania aktywności konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme; ACE). Jako inhibitory ACE flawonoidy mogą konkurować z substratem o centrum aktywne tego enzymu. Poszczególne flawonoidy, w zależności od ich struktury chemicznej, wykazują zróżnicowaną zdolność do hamowania aktywności ACE. Za działanie flawonoidów jako inhibitorów ACE odpowiadają trzy charakterystyczne elementy budowy: obecność grupy katecholowej w pierścieniu B, podwójne wiązanie między C2 i C3 w pierścieniu C oraz obecność grupy karbonylowej w pierścieniu C w pozycji C4. W jednym z badań wykazano, że zdolność tych związków do hamowania aktywności ACE może być zależna od genotypu tego enzymu (I/I, I/D, D/D). Flawonoidy mogą się przyczyniać do obniżania ciśnienia tętniczego krwi, ponieważ mają właściwości wazodylatacyjne. W licznych badaniach wykazano, że właściwości te są związane z różnymi mechanizmami działania flawonoidów, m.in. z aktywacją kanałów potasowych, regulacją wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego stężenia Ca<sup>2+</sup>, stymulacją syntazy tlenu azotu i zwiększoną syntezą tlenu azotu. Na podstawie wyników badań przytoczonych w artykule można stwierdzić, że flawonoidy mogą odgrywać znaczącą rolę zarówno w prewencji, jak i w wspomaganiu leczenia nadciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe:

flawonoidy • nadciśnienie tętnicze • ACE-inhibitory • właściwości wazodylatacyjne

#### Summary

Hypertension is an independent risk factor for the development of cardiovascular disease. Therapy requires modifying the diet and lifestyle in order to reduce body weight. The role of flavonoids in reducing blood pressure also seems interesting. Flavonoids are plant compounds. The main classes of flavonoids are flavons, isoflavons, flavonols, flavanols, flavanones, and anthocyanins. Numerous epidemiological studies have reported that a higher intake of flavonoids in a diet is associated with a decreased risk of hypertension. One of the mechanisms by which flavonoids can help to reduce blood pressure is their activity as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Various flavonoids have a different ability to inhibit ACE, which is

dependent on their chemical structure. The ACE inhibitor activity is associated with three structural elements of flavonoids: the catechol group on the B-ring, C2-C3 double bond and the ketone group in C4 at the C-ring. Flavonoids may exhibit ACE inhibitor activity because of compete with the substrate (competitive inhibition). One of the studies showed that flavonoid activity, as an ACE inhibitor, may be dependent on the ACE genotype (I/I, I/D, D/D). The vasodilatory properties of flavonoids can help lower blood pressure. Authors of numerous studies have shown that these properties are associated with different mechanisms, e.g. activation of potassium channels, regulation of extracellular and intracellular  $Ca^{2+}$  level, stimulation of nitric oxide synthase and increased synthesis of nitric oxide. Based on the studies presented in this paper, it can be concluded that flavonoids may play an important role both in preventing hypertension and in supporting its treatment.

**Keywords:** flavonoids • hypertension • ACE inhibitors • vasodilatory properties

**GICID:** 01.3001.0013.1437  
**DOI:** 10.5604/01.3001.0013.1437  
**Word count:** 3558  
**Tables:** –  
**Figures:** 1  
**References:** 42

**Adres autorki:** dr Dorota Różańska, Zakład Dietetyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Parkowa 34, 51-616 Wrocław; e-mail: dorota.rozanska@umed.wroc.pl

**Wykaz skrótów:** **ACE** – konwertaza angiotensyny (angiotensin-converting enzyme); **ACE-I** – inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitors); **BK<sub>Ca</sub>** – kanały potasowe aktywowane jonami wapnia o dużym przewodnictwie (large-conductance  $Ca^{2+}$  – activated potassium channels); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **DALY** – wskaźnik utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (Disability Adjusted Life Years); **DASH** – Dietary Approaches to Stop Hypertension; **HAPIEE** – Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe; **HIMA** – izolowana ludzka tętnica piersiowa wewnętrzna (isolated human internal mammary artery); **hs-CRP** – wysokoczułe białko ostrej fazy (high sensitivity c reactive protein); **HUVEC** – ludzkie komórki śródbłonna żyły pępowinowej (human umbilical vein endothelial cells); **IKCa** – kanały aktywowane jonami wapnia o średnim przewodnictwie (intermediate-conductance  $Ca^{2+}$ -activated potassium channels); **KATP** – kanały potasowe wrażliwe na ATP (ATP-sensitive potassium channels); **Kv** – kanały potasowe bramkowane potencjałem (voltage-gated K<sup>+</sup> channels); **NO** – tlenek azotu; **PREMEDITED** – Prevención con Dieta Mediterránea; **VLDL** – lipoproteina bardzo małej gęstości (very low density lipoprotein).

## WPROWADZENIE

W Polsce, w 2014 r. nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 23,1% osób powyżej 15. roku życia, a zwiększenie częstości jego występowania obserwowano szczególnie u osób po 50. roku życia. Wśród mężczyzn w wieku 70-79 lat nadciśnienie tętnicze miało 50,9% osób, a w tej samej grupie wiekowej kobiet 63,3% [39]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce wzrosła w ostatnich latach. W 2009 r. schorzenie to dotyczyło 18% mężczyzn i 23,1% kobiet powyżej 15. roku życia, a w 2014 r. odpowiednio 20,7 i 25,2% osób [16, 39]. Również na świecie obserwuje się wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego. W analizie przeprowadzonej przez Foro-

uzanfara i wsp. [10] wykazano, że na świecie w latach 1990-2015 częstość występowania skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, wynoszącego co najmniej 110-115 mm Hg, wzrosła z 73 119 do 81 373 na 100 tys., a wynoszącego powyżej 140 mmHg wzrosła z 17 307 do 20 526 na 100 tys. W tym okresie odnotowano także wzrost wartości wskaźnika DALY (Disability Adjusted Life Years), wyrażającego utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością, a także wzrost śmiertelności związanej z nadciśnieniem tętniczym [10].

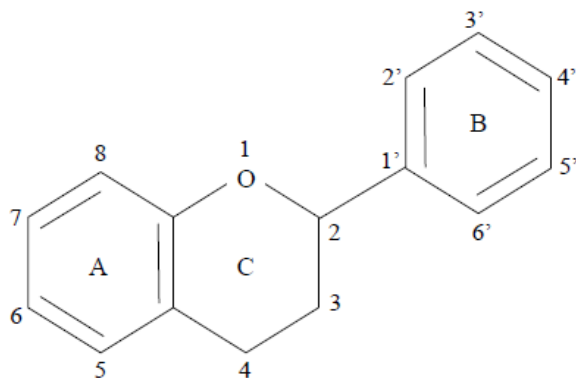
Nadciśnienie tętnicze jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a w jego terapii istotne znaczenie ma modyfikacja diety, stylu

życia i zmniejszenie masy ciała. Postępowanie niefarmakologiczne powinno być wdrożone u każdego pacjenta, nie tylko u osób ze stwierdzonym nadciśnieniem, ale także u osób z podejrzeniem nadciśnienia i z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Zmiany stylu życia dotyczą również osób, u których wprowadzona została farmakoterapia. Farmakologiczne postępowanie w nadciśnieniu tętniczym należy rozpocząć od preparatów z pięciu podstawowych grup leków I rzutu: diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych,  $\beta$ -adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors) i leków blokujących receptor AT1 dla angiotensyny II (sartanów). Udowodniono korzystny wpływ stosowania leków I rzutu na zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [40].

Według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego postępowanie dietetyczne powinno być ukierunkowane na utrzymanie prawidłowej masy ciała lub normalizację masy ciała w przypadku nadwagi i otyłości. Za najważniejsze w osiągnięciu tego celu uznano utrzymanie lub zmniejszenie (w przypadku nadwagi i otyłości) wartości energetycznej całodziennej diety, zwiększenie spożycia warzyw (4-5 porcji) i innych produktów pochodzenia roślinnego, zwłaszcza bogatych w potas, unikanie produktów pochodzenia zwierzęcego będących źródłem nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu, a zastąpienie ich produktami zawierającymi nienasycone kwasy tłuszczowe, m.in. rybami i orzechami [40]. Dietą skuteczną w obniżaniu ciśnienia tętniczego jest dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) połączona z ograniczeniem spożycia sodu [6]. Obniżenie ciśnienia tętniczego w wyniku zastosowania diety DASH jest związane ze zwiększeniem spożycia potasu, wapnia, magnezu i błonnika pokarmowego oraz ograniczeniem podaży nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu [35]. Ponadto w badaniu DASH-Sodium wykazano dodatkowe obniżanie ciśnienia tętniczego po zmniejszeniu spożycia sodu. Ograniczenie podaży sodu ze 100 do 50 mmol/2100 kcal diety miało około dwukrotnie większe działanie hipotensyjne niż ograniczenie podaży sodu ze 150 do 100 mmol/2100 kcal diety [6]. Ważnym wydaje się także znaczenie innych składników diety we wspomaganie obniżania ciśnienia tętniczego krwi. Wykazano, że taką rolę mogą odgrywać m.in. flawonoidy [3, 5, 7, 8, 12, 15, 18, 23, 26, 33, 36].

Flawonoidy to związki pochodzenia roślinnego. Ich podstawowa struktura (ryc. 1) składa się z dwóch pierścieni aromatycznych połączonych heterocyklicznym pierścieniem piranu lub pironu ( $C_6-C_3-C_6$ ) [17].

Atomy węgla w każdym z trzech pierścieni mogą ulegać reakcjom: hydroksylacji, metoksylacji, glikozydacji oraz acylacji, co sprawia, że flawonoidy to bardzo różnorodna grupa związków. Poszczególne klasy flawonoidów różnią się między sobą rodzajem podstawników, liczbą grup hydroksylowych i metoksylowych w cząsteczce oraz



Ryc. 1. Podstawowa chemiczna struktura flawonoidów [17]

miejszem ich przyłączenia, co determinuje ich aktywność biologiczną. Do głównych klas flawonoidów należą: flawony (np. apigenina, luteolina), izoflawony (np. daidzeina, genisteina), flawonole (np. kemferol, kwercetyna), flawanole (np. katechina, epigalokatechina, galokatechina, galusan katechiny, galusan epikatechiny), flawanony (np. hesperydyna, naringenina) i antocyjany (np. cyjanidyna, pelargonidyna) [20].

W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący znaczenia flawonoidów w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi, ze szczególnym uwzględnieniem ich aktywności jako ACE-inhibitorów oraz właściwości wazodylatacyjnych.

## ZNACZENIE FLAWONOIDÓW W OBNIŻANIU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Cassidy i wsp. [7] przeanalizowali wyniki amerykańskich badań Nurses' Health Study I i II oraz Health Professionals Follow-Up Study, w których uczestniczyło łącznie 133914 kobiet i 23043 mężczyzn. Wzrost spożycia z dietą antocyjanów, a także pojedynczych flawonoidów, takich jak: apigenina, katechina, epikatechina, cyjanidyna, malwidyna i pelargonidyna był związany ze zmniejszeniem ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano, że właściwości hipotensyjne flawonoidów wiązały się z obecnością w ich strukturze grupy hydroksylowej i metoksylowej w pierścieniu B [7]. Wpływ spożycia z dietą antocyjanów na zmniejszenie ciśnienia tętniczego stwierdzili także Jennings i wsp. [15].

W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w grupie 40574 kobiet wykazano, że wzrost spożycia z dietą flawonoli, antocyjanów, polimerycznych flawonoidów oraz flawonoidów ogólnie wiązał się z mniejszym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego [18]. Także w analizie wyników badania HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe), obejmującego 2725 osób, zaobserwowano związek między większym spożyciem z dietą polifenoli a mniejszym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego, przy czym różnice istotne statystycznie dotyczyły tylko

kobiet. Większe spożycie flawonoidów ogółem wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju nadciśnienia o 23% (kwartyl 1 vs. 4, OR 0,77, 95% CI 0,56, 1,06) przy uwzględnieniu czynników zakłócających, takich jak wiek i wartość energetyczna diety oraz o 36% (kwartyl 1 vs. 4, OR 0,64, 95% CI 0,40, 1,01) przy uwzględnieniu także innych czynników, takich jak: BMI, aktywność fizyczna, poziom wykształcenia, palenie, picie alkoholu, zawartość sodu, potasu i błonnika w diecie, wystąpienie menopauzy u kobiet oraz spożycie innych analizowanych flawonoidów. Spośród flawonoidów największy wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego miały flawanole [12].

Przeprowadzono również badania, w których wykazano skuteczność suplementacji diety kwercetyną w obniżaniu ciśnienia tętniczego [9, 37].

Flawonoidy analizowano także jako czynnik, który może wspomagać farmakoterapię nadciśnienia tętniczego. De Jesús Romero-Prado i wsp. [8] przeprowadzili kontrolowane badanie placebo, w którym uczestników z I lub II stopniem nadciśnienia tętniczego podzielono na cztery grupy. Grupa pierwsza otrzymywała captopril (Cpr), druga Cpr i flawonoidy, trzecia telmisartan (Tms), a czwarta Tms i flawonoidy. Dzielne spożycie flawonoidów wynosiło 425,8±13,9 mg ekwiwalentu epikatechiny. Okres interwencji trwał 6 miesięcy. Źródłem flawonoidów były: zielona herbata (4 g/dzień), suszone jabłka (30 g/dzień) i gorzka czekolada (30 g/dzień). Osoby z grupy 2 i 4 zostały poinstruowane, kiedy mają spożywać wyżej wymienione produkty, natomiast osoby z grupy 1 i 3 przez okres badania miały unikać spożycia produktów bogatych w polifenole. Dodatek flawonoidów do farmakoterapii w grupach 2 i 4 spowodował istotne zwiększenie efektu hipotensyjnego zastosowanych leków, średnio dodatkowo o 5/4 mmHg, dla Cpr 7/5 mmHg, a dla Tms 4/3 mmHg [8].

Rangel-Huerta i wsp. [33] w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą wykazali, że picie soku pomarańczowego zawierającego 299 mg flawonoidów przez 12 tygodni, wiązało się ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego wśród osób z nadmierną masą ciała. W badaniu Basile i wsp. [5] po 8 tygodniach spożywania soku pomarańczowego w ilości 750 ml przez mężczyzn i 500 ml przez kobiety stwierdzono obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w grupie mężczyzn, natomiast wśród kobiet nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic. Morand i wsp. [23] udowodnili, że to hesperydyna przyczynia się do korzystnego działania soku pomarańczowego. W randomizowanym badaniu ochotnikom podawano przez 4 tygodnie 500 ml soku pomarańczowego, napoju kontrolnego z hesperydyną lub napoju kontrolnego placebo. Wykazano, że oba napoje, w porównaniu z placebo, znacząco obniżały rozkurczowe ciśnienie krwi, a także wpływały na poprawę reaktywności komórek śródbłonna w mikrocacyniach po posiłku.

Asgary i wsp. [3] wykazali wpływ spożycia soku z granatów na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Grupa badana spożywała przez 2 tygodnie 150 ml soku z granatów (zawierającego 5,8 mg antocyjanów w 100 ml), natomiast grupa kontrolna wodę. Po okresie interwencji w grupie badanej wykazano istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego (130,9 vs. 124,6 mmHg) oraz rozkurczowego (80,0 vs. 76,4 mmHg), natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono zmian w wartościach ciśnienia tętniczego. Na podstawie metaanalizy randomizowanych badań przeprowadzonej przez Sahebkar i wsp. [36] potwierdzono, że spożycie bogatego w polifenole soku z granatów wpływało na obniżenie ciśnienia tętniczego. Warto jednak zwrócić uwagę na randomizowane badanie z podwójną ślełą próbą, przeprowadzone przez Moazzen i Alizadeh [22]. Badanie przeprowadzono w układzie naprzemiennym (crossover study), a uczestnicy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. Uczestnikom podawano sok z granatów, który zawierał 283,02 mg flawonoidów w litrze, w tym 100,46 mg antocyjanów lub placebo. Przez 7 dni jedna grupa spożywała 500 ml soku z granatów, a druga placebo. W następnym etapie następowała siedmiodniowa przerwa, a przez kolejne 7 dni osoby z pierwszej grupy otrzymywały placebo, a z drugiej grupy sok z granatów. Niestety mimo obniżenia ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenia stężenia hs-CRP, spożycie soku z granatów wiązało się także ze wzrostem stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji VLDL we krwi [22].

Novotny i wsp. [26] przeprowadzili kontrolowane badanie placebo z podwójną ślełą próbą, w którym uczestnicy (56 osób) dwa razy dziennie przez 8 tygodni spożywali 240 ml soku z żurawiny lub napoju placebo. Sok z żurawiny zawierał 173 mg polifenoli (w tym 10,3 mg antocyjanów i 118 mg proantocyjanidyn) oraz 6,5 g cukrów, a napój placebo 62 mg polifenoli i 7,5 g cukrów. Po okresie interwencji zaobserwowano istotną poprawę w wartościach rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, ale także stężenia triglicerydów i białka CRP we krwi oraz zmniejszenie insulinooporności.

## FLAWONOIDY JAKO INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

Jedną z grup leków pierwszego rzutu w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego są inhibitory konwertazy angiotensyny. W licznych badaniach wykazano zdolność flawonoidów do hamowania aktywności ACE, co może tłumaczyć ich właściwości hipotensyjne.

Al Shukor i wsp. [2] poddali analizie 22 związki polifenolowe, w tym flawonoidy, taniny, kwasy fenolowe i stilbeny, w celu oceny ich zdolności do hamowania aktywności ACE. Jednym z parametrów była ocena stężenia związku fenolowego, przy którym hamował on aktywność ACE o 50% (IC<sub>50</sub>). Najsłabszą aktywność jako inhibitory ACE wykazywały kwasy hydroksybenzoesowe (IC<sub>50</sub>: 2,00-9,30 mM) i hydroksycynamonowe (IC<sub>50</sub>: 2,10-8,50 mM) oraz katechol (IC<sub>50</sub>: 7,70 mM). Większą aktywnością charakte-



ryzowały się flawonoidy i resweratrol należący do grupy stilbenów. Wartość  $IC_{50}$  dla resweratrolu wynosiła 0,97 mM, a dla flawonoidów mieściła się w zakresie od 1,381 (epikatechina) do 0,415 mM (kwercetyna). Największą zdolność do hamowania aktywności ACE stwierdzono w przypadku kwasu taninowego ( $IC_{50}$ : 0,23 mM). Na podstawie analizy interakcji międzycząsteczkowych między inhibitorami ACE a miejscem wiązania ACE wykazano, że aktywność flawonoidów wynika z możliwości wiązania przez nie cynku w cząsteczce ACE. W kwercetynie cynk był wiązany przez grupę 3-hydroksylową w pierścieniu C, natomiast w epikatechinie zdolność wiązania cynku wykazano dla grupy hydroksylowej w pierścieniu A w pozycji 7. Ponadto związki te wchodziły w interakcje z aminokwasami w centrum aktywnym ACE, co nasilało ich działanie. W przypadku rutyny nie wykazano zdolności wiązania cynku w centrum aktywnym ACE, a interakcje dotyczyły tylko aminokwasów [2].

Guerrero i wsp. [13]. wykazali jeszcze więcej danych dotyczących związku między budową flawonoidów a ich zdolnością do hamowania aktywności ACE. Analizowali 17 flawonoidów należących do różnych klas; najskuteczniejsza w hamowaniu aktywności ACE okazała się luteolina, należąca do flawonów. Spośród analizowanych związków wartości  $IC_{50}$  oznaczono tylko dla najsilniejszych inhibitorów ACE (zahamowanie aktywności ACE >60% przy stężeniu związku 500  $\mu$ M). Dla luteoliny wartość ta wyniosła 23  $\mu$ M, podczas gdy dla kwercetyny, rutyny (3-O-glukozyd kwercetyny), kemferolu, roifoliny (7-O-glukozyd apigeniny) i apigeniny K wartość  $IC_{50}$  wynosiła odpowiednio 43, 64, 178, 183 i 196  $\mu$ M. Za aktywność flawonoidów jako inhibitorów ACE odpowiadały trzy charakterystyczne elementy budowy tych związków: obecność grupy katecholowej w pierścieniu B, podwójne wiązanie między C2 i C3 w pierścieniu C oraz obecność grupy karbonylowej w pierścieniu C w pozycji C4. O zwiększeniu zdolności do hamowania aktywności ACE przez grupę katecholową w pierścieniu B świadczy to, że największą aktywnością charakteryzowały się luteolina, kwercetyna i rutyna, które zawierają taką grupę w swojej strukturze. Porównując wartości  $IC_{50}$  dla flawonoidów z tych samych klas, ale różniących się obecnością grupy katecholowej, można zaobserwować znacznie większą aktywność związków z tą grupą (luteolina vs. apigenina oraz kwercetyna vs. kemferol). O znaczeniu podwójnego wiązania między C2 i C3 w pierścieniu C w hamowaniu aktywności ACE świadczyć może porównanie wyników dotyczących apigeniny, w której strukturze występuje takie wiązanie oraz naringeniny, w której jest jego brak. Zdolność tych związków do hamowania aktywności ACE przy stężeniu 500  $\mu$ M wynosiła odpowiednio 58 i 22,3%. Grupa karbonylowa w pierścieniu C w pozycji C4, jest kolejnym elementem strukturalnym zwiększającym działanie flawonoidów jako ACE-inhibitorów. Wykazano, że katechina i epikatechina, w porównaniu z kwercetyną i luteoliną, charakteryzowały się znacznie mniejszą zdolnością do obniżania aktywności ACE, co wynikało z braku grupy karbonylowej w pierścieniu C w pozycji C4 w ich strukturze. Autorzy badania,

na podstawie interakcji międzycząsteczkowych, szczególnie tłumacząc na czym polegają różnice w mechanizmie działania poszczególnych analizowanych związków [13].

Hipotensyjne właściwości flawonoidów, wynikające z hamowania przez nie aktywności ACE, potwierdzają także wyniki badania przeprowadzonego przez Balasuriya i Rupasinghe [4]. Autorzy poddali analizie bogaty w polifenole ekstrakt ze skórek jabłek. Całkowita zawartość polifenoli w ekstrakcie wynosiła 56,45 mg/g s.m., a wśród nich największy udział miały flawanole (29,50 mg), a następnie flawan-3-ole (9,11 mg), kwas chlorogenowy (8,52 mg), dihydrochalkony (7,60 mg) oraz antocyjany (1,68 mg). U większości klas flawonoidów, w tym flawonoli, antocyjanów, flawan-3-oli, flawonów i flawanonów wykazano, zależną od stężenia, zdolność hamowania aktywności ACE. Spośród badanych flawonoidów najbardziej skuteczny był 3-O-glukozyd kwercetyny, dla którego wartość  $IC_{50}$  wyniosła 71  $\mu$ M. Spośród innych flawonoidów wartościami  $IC_{50}$  poniżej 100  $\mu$ M charakteryzowały się również: epikatechina (73  $\mu$ M), naringenina (78  $\mu$ M) oraz 3-O-rutynozyd kwercetyny (90  $\mu$ M). Zdecydowanie najmniejszą wartość  $IC_{50}$ , która wyniosła 27  $\mu$ M, stwierdzono dla jednego z metabolitów kwercetyny (3-O-glukuronianu kwercetyny). Autorzy przeprowadzili badanie flawonoidów jako ACE-inhibitorów na modelu ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC, human umbilical vein endothelial cells). Kwercetyna i 3-O-glukozyd kwercetyny były dwoma głównymi składnikami analizowanego ekstraktu. 3-O-glukozyd kwercetyny istotnie hamował aktywność ACE nawet przy stężeniu 0,021  $\mu$ M (83,6% zahamowania aktywności), podczas gdy kwercetyna była skuteczna tylko w najwyższych stężeniach: 0,33 i 3,3  $\mu$ M, przy których zahamowanie aktywności wynosiło odpowiednio 11,2 i 88,3%. Ponieważ kwercetyna jest bardziej lipofilnym związkiem, to jej aktywność może być ograniczona wobec rozpuszczalnej postaci ACE w wodnym środowisku komórki. 3-O-glukozyd kwercetyny jest lepiej przyswajalny w jelicie cienkim niż kwercetyna oraz jest bardziej skuteczny w hamowaniu aktywności ACE, dlatego istnieje duża szansa, że będzie działał jako inhibitor ACE *in vivo*. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że w aktywności tych związków istotne znaczenie odgrywa dawka flawonoidów oraz fizjologiczne dostępne stężenia ich metabolitów [4].

W badaniu przeprowadzonym przez Ojeda i wsp. [28] wykazano działanie hamujące aktywność ACE dwóch antocyjanów wyizolowanych z ketmii szczawiowej (*Hibiscus sabdariffa*). Wartość  $IC_{50}$  dla delfinidyno-3-O-sambubiozydu wynosiła 141,61±0,003  $\mu$ M, a dla cyjanidyno-3-O-sambubiozydu 117,75±0,004  $\mu$ M. Na podstawie wyników badań kinetycznych autorzy zasugerowali, że związki te wykazują aktywność jako ACE-inhibitory konkurując o centrum aktywne enzymu z substratem.

Bardzo istotne rezultaty otrzymali Persson i wsp. [32], którzy w randomizowanym badaniu naprzemiennym analizowali znaczenie herbaty zielonej, czarnej i Rooibos

w hamowaniu aktywności ACE. Herbaty zielona i czarna są otrzymywane z liści *Camellia sinensis* L. Herbata zielona powstaje w wyniku szybkiego ogrzewania liści, co pozwala na zachowanie substancji antyoksydacyjnych oraz odpowiadających za jej kolor. Herbatę czarną produkuje się natomiast przez fermentację, co zmniejsza zawartość związków o właściwościach antyoksydacyjnych. Herbata Rooibos (nazywana też czerwoną herbatą) jest produkowana z łodyg i liści *Aspalathus linearis* Dahlg i jest produktem bezkofeinowym. Aktywność ACE mierzona była przed spożyciem herbaty (400 ml), a następnie po 30, 60 i 180 minutach od jej spożycia. Uwzględniając całą grupę badaną (17 osób) zmniejszenie aktywności ACE było widoczne tylko w przypadku herbaty Rooibos po 30 i 60 min. Odmienne rezultaty otrzymano biorąc pod uwagę genotyp uczestników (I/I, I/D, D/D). U osób z genotypem ACE I/I oraz I/D herbata zielona zmniejszała aktywność ACE odpowiednio po 30 i 60 min od jej spożycia. Herbata Rooibos zmniejszała aktywność ACE tylko u osób z genotypem ACE I/I po 60 min od jej spożycia. Po spożyciu herbaty czarnej nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w żadnej z grup. W innym badaniu Persson [31] wykazał, że zielona herbata i Rooibos mogą hamować aktywność ACE, ale mechanizm ich działania jest odmienny niż enalaprilatu (aktywnego metabolitu enalaprilu).

Zdolność do hamowania aktywności ACE wykazują również nasiona i łupiny migdałowca, przy czym  $IC_{50}$  dla nasion wynosiło tylko 7,6  $\mu\text{g/ml}$ , a dla łupiny 196,2  $\mu\text{g/ml}$  [1]. Autorzy badania nie tłumaczą skąd się wzięły tak duże różnice w aktywności tych produktów, ale biorąc pod uwagę ich skład można przypuszczać, że jednym z czynników determinujących tę zależność są polifenole. Mimo iż zawartość polifenoli w ekstraktach z nasion i łupiny migdałowca była podobna (385,22 vs. 348,33 mg/g) to różny był udział poszczególnych związków w tych ekstraktach. Warto zauważyć, że ekstrakt z nasion migdałowca, w porównaniu z łupiną, zawierał więcej kwercetyny (23,37 vs. 1,94 mg/g) czy rutyny (45,27 vs. 13,24 mg/g) [1], a jak wykazano we wcześniej omówionym badaniu [13], związki te charakteryzują się znacznie większą aktywnością jako ACE inhibitory niż np. katechiny czy kemferol, których zawartość w obu ekstraktach była zbliżona [1]. W badaniu *in vitro* wykazano także zdolność do hamowania aktywności ACE bogatego w flawonoidy ekstraktu z nasion kakaowca [27]. W badaniu z udziałem szczurów wykazano, że także owoce aronii wpływają na zmniejszenie ciśnienia tętniczego przez hamowanie aktywności ACE, ale tylko w nerkach. Nie zaobserwowano takiego działania wobec ACE obecnego w płucach [42].

### WŁAŚCIWOŚCI WAZODYLATACYJNE FLAWONOIDÓW

Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym mają działanie wazodylatacyjne, czyli powodujące rozkurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych. Na podstawie licznych badań wykazano, że flawonoidy mają właściwości wazodylatacyjne.

Perez i wsp. [30] przeprowadzili randomizowane badanie placebo z podwójną ślepą próbą w układzie naprzemiennym w grupie zdrowych ochotników. Uczestnicy otrzymywali placebo lub 200 albo 400 mg aglikonu kwercetyny w losowej kolejności w trzech kolejnych tygodniach. Zaobserwowano, że podanie kwercetyny miało działanie rozszerzające naczynia krwionośne zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Działanie było zależne od dawki i czasu jaki upłynął od podania kwercetyny, a aktywność miała związek ze zwiększeniem stężenia glutationu w osoczu, ale nie ze zwiększeniem stężenia azotanów i azotynów ( $\text{NO}_2^-$  i  $\text{NO}_3^-$ ). Penso i wsp. [29] przeprowadzili badanie w celu wykazania wazodylatacyjnego działania naringeniny, kwercetyny i ich glikozydów: 7- $\beta$ -O-glikozydu naringeniny i 7- $\beta$ -O-glikozydu kwercetyny. Badanie przeprowadzono na modelu izolowanej aorty *in vitro*. We wszystkich związkach wykazano ich właściwości wazorelaksacyjne. Analizowano wpływ glikozydów na działanie kanałów potasowych. Autorzy wykazali, że tylko 7- $\beta$ -O-glikozyd naringeniny działał wazodylatacyjnie przez pobudzenie działania kanałów potasowych.

Novakovic i wsp. [25] analizowali natomiast mechanizm wazodylatacyjnego działania (-)epikatechiny z wykorzystaniem izolowanej ludzkiej tętnicy piersiowej wewnętrznej (isolated human internal mammary artery, HIMA). Wykazano, że związek wywoływał silne działanie wazodylatacyjne niezależne od śródbłonka, a w procesie tym uczestniczyły kanały potasowe bramkowane potencjałem (voltage-gated  $\text{K}^+$  channels -  $\text{K}_v$ ), aktywowane jonami wapnia o dużym przewodnictwie (large-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated potassium channels -  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ ) oraz wrażliwe na ATP (ATP-sensitive potassium channels -  $\text{K}_{\text{ATP}}$ ). Ponadto zaobserwowano, że (-)epikatechina może wpływać na regulację wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego stężenia  $\text{Ca}^{2+}$ . W innym badaniu Novakovic i wsp. [24] wykazali, że także procyanidyna B2 ma właściwości wazorelaksacyjne. Było to związane przede wszystkim ze zwiększoną sekrecją NO przez komórki śródbłonka oraz częściowo z wytwarzaniem prostacyklin. Niemniej jednak zaobserwowano także, że wazodylatacyjne właściwości procyanidyny B2 miały związek również z aktywacją  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ ,  $\text{K}_{\text{ATP}}$  i  $\text{K}_v$  oraz kanałów aktywowanych jonami wapnia o średnim przewodnictwie (intermediate-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated potassium channels -  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ ).

Wykazano, że także izokwercetryna ma właściwości wazodylatacyjne, a jej aktywność jest zależna od zastosowanej dawki. Izokwercetryna wykazywała aktywność wazodylatacyjną zarówno zależną, jak i niezależną od śródbłonka. Pierwszy mechanizm miał związek ze zwiększoną syntezą NO w śródbłonku, zwłaszcza przy dużych dawkach izokwercetryny, a drugi z otwarciem kanałów potasowych (dokomórkowego prostowniczego kanału  $\text{K}_{\text{IR}}6.1$  ATP-wrażliwego oraz nieselektywnego kanału aktywowanego jonami wapnia  $\text{K}_{\text{Ca}}$ ) w komórkach mięśni gładkich [11]. Kemferol także nasilał efekt wazodylatacyjny wywołany przez NO oraz spowodowany hiperpolaryzacją zależną od śródbłonka. Stwierdzono, że ten

wpływ kemferolu na naczynia obejmował aktywację kanałów aktywowanych jonami wapnia o dużym przewodnictwie  $K_{Ca}$  1.1 [41]. Liu i wsp. [19] zaobserwowali natomiast, że hesperyna wykazywała efekt wazodylacyjny, który był związany z zahamowaniem kanałów wapniowych typu L oraz wzmocnieniem  $K_V$  w komórkach mięśni gładkich izolowanych ze szczurzej tętnicy wieńcowej.

Ponadto wykazano, że hesperyna pobudza aktywność syntazy tlenu azotu, a tego konsekwencją jest zwiększona synteza NO. Hesperyna, w porównaniu do placebo, zmniejszała także stężenie markerów stanu zapalnego w surowicy oraz poprawiała przepływ krwi przez naczynia, związany z ich rozkurczem [34]. W innym badaniu również wykazano, że flawanony (hesperyna, glikozyd hesperyny i naringenina) mogą mieć protekcyjny wpływ na rozwój nadciśnienia tętniczego m.in. przez zwiększoną syntezę NO [14]. Si i wsp. [38] udowodnili, że także luteolina wpływa na poprawę syntezy NO, a dzięki temu stymuluje wazodylację zależną od śródbłonna. Zwiększone wytwarzanie NO miało związek ze stymulacją fosforylacji Ser1177 śródbłonkowej syntazy tlenu azotu. Aktywność luteoliny była wyższa przy zastosowaniu większej dawki (10-100  $\mu$ mol/L).

Hipotensyjne działanie flawonoidów powiązane z większą syntezą tlenu azotu potwierdzają wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego wśród 200 uczestników badania PREDIMED z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [21]. Jedna z grup spożywała niskotłuszczową dietę kontrolną, a dwie pozostałe diety śródziemnomorską wzbogaconą w oliwę lub orzechy. Po rocznej interwencji zaobserwowano istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w grupach osób na diecie śródziemnomorskiej.

## PIŚMIENNICTWO

[1] Adefegha A.S., Oboh G., Oyeleye S.I., Ejakpovi I.: Erectogenic, antihypertensive, antidiabetic, antioxidative properties and phenolic compositions of almond fruit (*Terminalia catappa* L.) parts (hull and drupe) – *in vitro*. *J. Food Biochem.*, 2017; 41: e12309

[2] Al Shukor N., Van Camp J., Gonzales G.B., Staljanssens D., Struijs K., Zotti M.J., Raes K., Smaghe G.: Angiotensin-converting enzyme inhibitory effects by plant phenolic compounds: a study of structure activity relationships. *J. Agric. Food Chem.*, 2013; 61: 11832-11839

[3] Asgary S., Sahebkar A., Afshani M.R., Keshvari M., Haghjooy-javanmard S., Rafieian-Kopaei M.: Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother. Res.*, 2014; 28: 193-199

[4] Balasuriya N., Rupasinghe H.P.: Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. *Food Chem.*, 2012; 135: 2320-2325

[5] Basile L.G., Lima C.G., César T.B.: Daily intake of pasteurized orange juice decreases serum cholesterol, fasting glucose, and diastolic blood pressure in adults. *Proc. Fla. State Hort. Soc.*, 2010; 123: 228-233

W badaniu stwierdzono, że zmiany te były związane ze zwiększeniem stężenia polifenoli i NO w surowicy. Ponadto zaobserwowano korelację między spożyciem polifenoli a stężeniem NO w osoczu [21].

## PODSUMOWANIE

W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący wybranych aspektów znaczenia flawonoidów we wspomaganie leczenia nadciśnienia tętniczego. W badaniach epidemiologicznych obserwowano mniejsze ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego w grupach osób, których diety zawierały więcej flawonoidów. Ponadto zaobserwowano, że również suplementacja diety flawonoidami zwiększała skuteczność farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

Wyniki przytoczonych prac potwierdzają istotną rolę flawonoidów w obniżaniu ciśnienia tętniczego, ale w wyniku działania różnych mechanizmów. Za aktywność flawonoidów jako inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-inhibitorów) odpowiadają trzy charakterystyczne elementy budowy: obecność grupy katecholowej w pierścieniu B, podwójne wiązanie między C2 i C3 w pierścieniu C oraz obecność grupy karbonylowej w pierścieniu C w pozycji C4. Flawonoidy jako ACE inhibitory konkurują z substratami o centrum aktywne enzymu. Mają także właściwości wazodylacyjne, które są związane z różnymi mechanizmami, m.in. z aktywacją kanałów potasowych, regulacją wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego stężenia  $Ca^{2+}$ , stymulacją syntazy tlenu azotu i zwiększoną syntezą tlenu azotu.

Na podstawie przytoczonych wyników badań można stwierdzić, że flawonoidy mogą odgrywać znaczącą rolę zarówno w prewencji, jak i wspomaganie leczenia nadciśnienia tętniczego.

[6] Bray G.A., Vollmer W.M., Sacks F.M., Obarzanek E., Svetkey L.P., Appel L.J.; DASH Collaborative Research Group.: A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *Am. J. Cardiol.*, 2004; 94: 222-227

[7] Cassidy A., O'Reilly É.J., Kay C., Sampson L., Franz M., Forman J.P., Curhan G., Rimm E.B.: Habitual intake of flavonoid subclasses and incident hypertension in adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 338-347

[8] de Jesús Romero-Prado M.M., Curiel-Beltrán J.A., Miramontes-Espino M.V., Cardona-Muñoz E.G., Rios-Arellano A., Balam-Salazar L.B.: Dietary flavonoids added to pharmacological antihypertensive therapy are effective in improving blood pressure. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2015; 117: 57-64

[9] Egert S., Bösy-Westphal A., Seiberl J., Kürbitz C., Settler U., Plachta-Danielzik S., Wagner A.E., Frank J., Schrezenmeier J., Rimbach G., Wolfram S., Müller M.J.: Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br. J. Nutr.*, 2009; 102: 1065-1074

[10] Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Ng M., Biryukov S., Marczał L., Alexander L., Estep K., Hassen Abate K., Akinyemiju T.F., Ali R.,

- Alvis-Guzman N., Azzopardi P., Banerjee A., Bärnighausen T. i wsp.: Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*, 2017; 317: 165-182
- [11] Gasparotto Junior A., Dos Reis Piornedo R., Assrey J., Da Silva-Santos J.E.: Nitric oxide and Kir6.1 potassium channel mediate isoquercitrin-induced endothelium-dependent and independent vasodilation in the mesenteric arterial bed of rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016; 788: 328-334
- [12] Grosso G., Stepaniak U., Micek A., Kozela M., Stefler D., Bobak M., Pajak A.: Dietary polyphenol intake and risk of hypertension in the Polish arm of the HAPIEE study. *Eur. J. Nutr.*, 2017; 57: 1535-1544
- [13] Guerrero L., Castillo J., Quiñones M., García-Vallvé S., Arola L., Pujadas G., Muguera B.: Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies. *PLoS One*, 2012; 7: e49493
- [14] Ikemura M., Sasaki Y., Giddings J.C., Yamamoto J.: Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytother. Res.*, 2012; 26: 1272-1277
- [15] Jennings A., Welch A.A., Fairweather-Tait S.J., Kay C., Minihane A.M., Chowienczyk P., Jiang B., Cecelja M., Spector T., Macgregor A., Cassidy A.: Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 96: 781-788
- [16] Koehne N., Lednicki B., Piekarczyńska M., Wiczorkowski R., Zajenkowska-Kozłowska A.: Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Główny Urząd Statystyczny. Departament Badań Społecznych. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa 2011
- [17] Kumar S., Pandey A.K.: Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci. World J.*, 2013; 2013: 162750
- [18] Lajous M., Rossignol E., Fagherazzi G., Perquier F., Scalbert A., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C.: Flavonoid intake and incident hypertension in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016; 103: 1091-1098
- [19] Liu Y., Niu L., Cui L., Hou X., Li J., Zhang X., Zhang M.: Hesperetin inhibits rat coronary constriction by inhibiting Ca<sup>2+</sup> influx and enhancing voltage-gated K<sup>+</sup> channel currents of the myocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 2014; 735: 193-201
- [20] Majewska M., Czacot H.: Flawonoidy w profilaktyce i terapii. *Terapia i Leki*. 2009; 65: 369-377
- [21] Medina-Remón A., Tresserra-Rimbau A., Pons A., Tur J.A., Martorell M., Ros E., Buil-Cosiales P., Sacanella E., Covas M.I., Corella D., Salas-Salvadó J., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Ortega-Calvo M., García-Valdúez M. i wsp.: Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2015; 25: 60-67
- [22] Moazzen H., Alizadeh M.: Effects of pomegranate juice on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: a double-blinded, randomized crossover controlled trial. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 2017; 72: 126-133
- [23] Morand C., Dubray C., Milenkovic D., Lioger D., Martin J.F., Scalbert A., Mazur A.: Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 73-80
- [24] Novakovic A., Marinko M., Jankovic G., Stojanovic I., Milojevic P., Nenezic D., Kanjuh V., Yang Q., He G.W.: Endothelium-dependent vasorelaxant effect of procyanidin B2 on human internal mammary artery. *Eur. J. Pharmacol.*, 2017; 807: 75-81
- [25] Novakovic A., Marinko M., Vranic A., Jankovic G., Milojevic P., Stojanovic I., Nenezic D., Ugresic N., Kanjuh V., Yang Q., He G.W.: Mechanisms underlying the vasorelaxation of human internal mammary artery induced by (-)-epicatechin. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015; 762: 306-312
- [26] Novotny J.A., Baer D.J., Khoo C., Gebauer S.K., Charron C.S.: Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating C-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults. *J. Nutr.*, 2015; 145: 1185-1193
- [27] Oboh G., Ademosun A.O., Ademiluyi A.O., Omojokun O.S., Nwanwa E.E., Longe K.O.: In vitro studies on the antioxidant property and inhibition of  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, and angiotensin I-converting enzyme by polyphenol-rich extracts from cocoa (*Theobroma cacao*) bean. *Patholog. Res. Int.*, 2014; 2014: 549287
- [28] Ojeda D., Jiménez-Ferrer E., Zamilpa A., Herrera-Arellano A., Tortoriello J., Alvarez L.: Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J. Ethnopharmacol.*, 2010; 127: 7-10
- [29] Penso J., Cordeiro K.C., da Cunha C.R., da Silva Castro P.F., Martins D.R., Lião L.M., Rocha M.L., de Oliveira V.: Vasorelaxant activity of 7- $\beta$ -O-glycosides biosynthesized from flavonoids. *Eur. J. Pharmacol.*, 2014; 733: 75-80
- [30] Perez A., Gonzalez-Manzano S., Jimenez R., Perez-Abud R., Haro J.M., Osuna A., Santos-Buelga C., Duarte J., Perez-Vizcaino F.: The flavonoid quercetin induces acute vasodilator effects in healthy volunteers: correlation with beta-glucuronidase activity. *Pharmacol Res.*, 2014; 89: 11-18
- [31] Persson I.A.: The pharmacological mechanism of angiotensin-converting enzyme inhibition by green tea, Rooibos and enalaprilat – a study on enzyme kinetics. *Phytother. Res.*, 2012; 26: 517-521
- [32] Persson I.A., Persson K., Hägg S., Andersson R.G.: Effects of green tea, black tea and Rooibos tea on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in healthy volunteers. *Public Health Nutr.*, 2010; 13: 730-737
- [33] Rangel-Huerta O.D., Aguilera C.M., Martin M.V., Soto M.J., Rico M.C., Vallejo F., Tomas-Barberan F., Perez-de-la-Cruz A.J., Gil A., Mesa M.D.: Normal or high polyphenol concentration in orange juice affects antioxidant activity, blood pressure, and body weight in obese or overweight adults. *J. Nutr.*, 2015; 145: 1808-1816
- [34] Rizza S., Muniyappa R., Iantorno M., Kim J.A., Chen H., Pullikotil P., Senese N., Tesaro M., Lauro D., Cardillo C., Quon M.J.: Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: E782-E792
- [35] Sacks F.M., Obarzanek E., Windhauser M.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., McCullough M., Karanja N., Lin P.H., Steele P., Proschian M.A., Evans M.A., Appel L.J., Bray G.A., Vogt T.M., Moore T.J., for the DASH investigators: Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann. Epidemiol.*, 1995; 5: 108-118
- [36] Sahebkar A., Ferri C., Giorgini P., Bo S., Nachtigal P., Grassi D.: Effects of pomegranate juice on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.*, 2017; 115: 149-161
- [37] Serban M-C., Sahebkar A., Zanchetti A., Mikhailidis D.P., Howard G., Antal D., Andrica F., Ahmed A., Aronow W.S., Muntner P., Lip G.Y., Graham I., Wong N., Rysz J., Banach M.: Effects of quercetin on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Heart Assoc.*, 2016; 5: e002713
- [38] Si H., Wyeth R.P., Liu D.: The flavonoid luteolin induces nitric oxide production and arterial relaxation. *Eur. J. Nutr.*, 2014; 53: 269-275
- [39] Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r - tablice. Główny Urząd Statystyczny <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (26.10.2017)



[40] Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z., Januszewicz A., Litwin M., Kostka-Jeziorny K.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

[41] Xu Y.C., Leung S.W., Leung G.P., Man R.Y.: Kaempferol enhances endothelium-dependent relaxation in the porcine coronary artery through activation of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels. *Br. J. Pharmacol.*, 2015; 172: 3003-3014

[42] Yamane T., Kozuka M., Imai M., Yamamoto Y., Ohkubo I., Sakamoto T., Nakagaki T., Nakano Y.: Reduction of blood pressure by aronia berries through inhibition of angiotensin-converting enzyme activity in the spontaneously hypertensive rat kidney. *Functional Foods Health Dis.*, 2017; 7: 280-290

---

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.