

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO- MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK**

**FLAVONOIDI PROPOLISA I BILJAKA U KONTROLI ALERGIJE I UPALE**

**FLAVONOIDS FROM PROPOLIS AND PLANTS IN CONTROL OF ALLERGY  
AND INFLAMMATION**

**SEMINARSKI RAD**

**Ivana Škrnjug**  
**Preddiplomski studij molekularne biologije**  
**(Undergraduate Study of Molecular Biology)**  
**Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić**

**Zagreb, 2009.**

## **SADRŽAJ:**

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. KEMIJA FLAVONOIDA I PROPOLISA.....</b>	<b>2</b>
2.1 Nomenklatura i strukturna podjela flavonoida.....	2
2.2 Propolis.....	4
<b>3. KONTROLA ALERGIJE.....</b>	<b>5</b>
3.1 Mehanizam razvitka alergijske i popratne upalne reakcije.....	5
3.2 Flavonoidi propolisa i biljaka u kontroli alergije.....	6
3.3 Hipersenzitivnost na propolis.....	9
<b>4. KONTROLA UPALE.....</b>	<b>10</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>12</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>7. SAŽETAK.....</b>	<b>19</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>19</b>

## 1. UVOD

Flavonoidi čine veliku skupinu fenolnih kemijskih spojeva biljnih sekundarnih metabolita koje nalazimo u voću, povrću, cvjetovima, sjemenkama, čaju, vinu te mnogim drugim svakodnevnim prehrambenim namirnicama biljnog podrijetla (Middleton, 1998). Intenzivnija istraživanja ovih kemijskih spojeva pokrenuta su kada je postao aktualan fenomen «francuskog paradoksa», pojave niske stope smrtnosti mediteranskog stanovništva povezane s konzumacijom crvenog vina i zasićenih masnih kiselina. Za spomenuti fenomen djelomično su zaslužni i flavonoidi iz crvenog vina (Formica i Regelson, 1995). U tradicionalnoj medicini se već stoljećima primjenjuju biljke koje sadrže flavonoide. Istraživanja su pokazala da je konzumacija flavonoida u inverznoj korelaciji s pojavom smrtnosti zbog srčanih bolesti (Knekt i sur., 1996). Flavonoidi imaju antioksidativna (Rice - Evans i sur., 1997; Ross i Kassum, 2002), antialergijska i antiupalna svojstva (Kimata i sur., 2000; Ferrandiz i Alcaraz, 1991; Regal i sur., 2000; Homma i sur., 2000), čime se mogu objasniti opaženi utjecaji nekih flavonoida na astmu (Homma i sur., 2000; Kennedy i Stock, 1952).

Flavonoidi su zastupljeni u velikim količinama i u pčelinjem propolisu. Propolis je poznat kao lijek u «narodnoj medicini», a zbog bioloških i farmakoloških svojstava, kao što su, primjerice, antimikrobna, antivirusna svojstva te citotoksična aktivnost, smatra se lijekom 21. stoljeća.

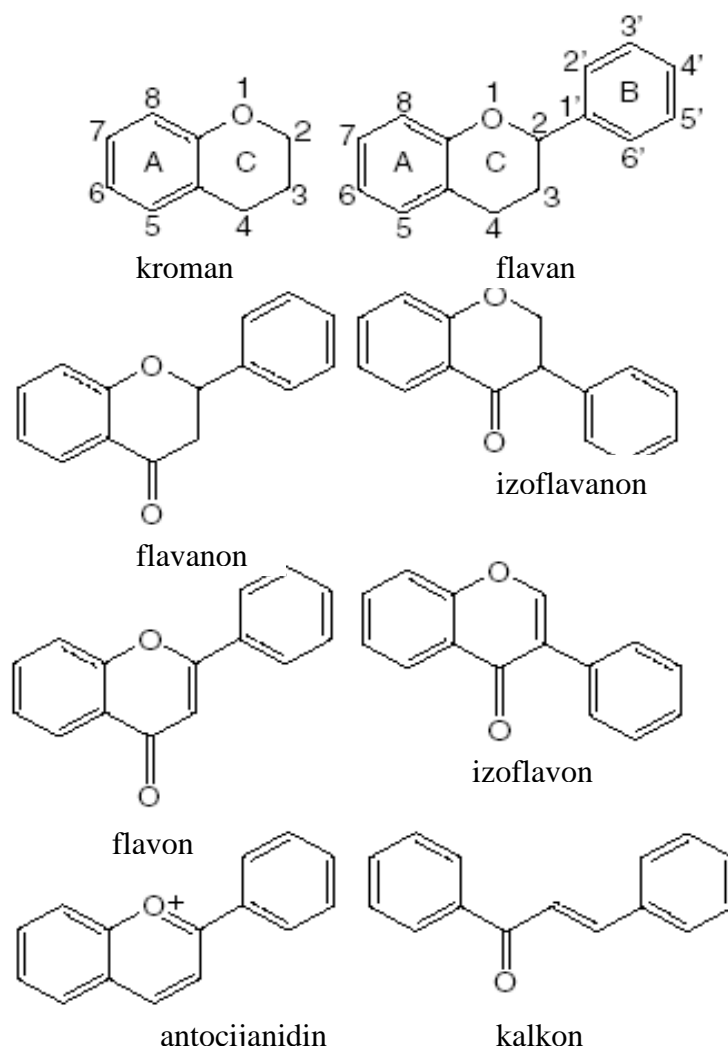
Alergije se javljaju kao reakcije preosjetljivosti na okolišne čimbenike koje nazivamo alergenima. Najnovija istraživanja pokazuju trend značajnog povećanja učestalosti pojave alergijskih reakcija kao što su: astma, atopički dermatitis i alergijski rinitis (Williams i sur., 1999; Holgate, 1999), što se osobito očituje u mlađim populacijama urbanih sredina gospodarski razvijenijih zemalja. U obrani organizma od stranih antigena ključnu ulogu ima imunološki sustav, a na njegov stupanj razvijenosti utječu i genetska predodređena sklonost alergijama te ekološki uvjeti kojima je organizam izložen.

U ovom radu dan je pregled učinaka flavonoida na stanice imunološkog sustava, posebice na imunološke procese u alergijskim i upalnim reakcijama. Spoznaje o pozitivnim farmakološkim osobitostima propolisa dovele su do znatnog povećanja upotrebe propolisa u proizvodnji ljekovitih pripravaka, međutim, u novije vrijeme sve su učestaliji slučajevi alergijskih reakcija na njegove sastavnice, na što treba skrenuti pozornost.

## 2. KEMIJA FLAVONOIDA I PROPOLISA

### 2.1. Nomenklatura, strukturna podjela i svojstva flavonoida

Flavonoidi su fenolni spojevi koji uglavnom imaju ulogu biljnih pigmenata, a strukturno gledano, oni su najčešće derivati benzo- $\gamma$ -pirona (Hassing i sur., 1999; Harborne, 1964, 1967; Croft, 1998). Strukturnu osnovu čine dva benzenska prstena (A i B) povezana heterocikličkim piranskim ili pironskim prstenom (C) u sredini. Strukturne podjele ovih spojeva temelje se na prisutnosti dvostrukih veza unutar središnjeg (C) prstena te prisutnosti hidroksilnih skupina kao supstituenata na B prstenu. Flavonoidi su, na temelju strukturnih karakteristika, sistematizirani u osam skupina: flavani, flavanoni, izoflavanoni, flavoni, izoflavoni, antocijanini, kalkoni i flavonolignani. U Tablici 1 dan je popis nekih podskupina flavonoida s primjerima. Slika 1 prikazuje strukturne formule osnovnih prirodnih flavonoida.



**Slika 1.** Strukture osnovnih prirodnih flavonoida

**Tablica 1.** Pregled nekih skupina flavonoida s primjerima

<b>SKUPINA FLAVONOIDA</b>	<b>PRIMJERI</b>
1. Flavoni	Apigenin
	Kaempferol
	Luteolin
	Miricetin
	Kvercetin
2. Flavanoni	Fisetin
	Hesperetin
	Narigin
	Taksifolin
3. Katehini	Katehin
	Epikatehin
4. Antocijanini	Cijanidin
	Malvidin
	Pelargonidin
	Petunidin

Flavonoidi se u prirodi obično pojavljuju u obliku glikozida, a otkriveno ih je više od 8000 (Middleton i sur., 2000; Williams i Grayer, 2004). Skloni su oksidaciji u kvinone, osobito u uvjetima izloženosti UV svjetlu i prisutnosti teških metala. Zbog spomenutog svojstva, flavonoidi u stanicama služe kao reducensi, poput askorbata, koji štite nezasićene masne kiseline, građevne komponente biološki membrana, od oksidacije, odnosno stvaranja slobodnih radikala i oksidativnog oštećenja stanica. Iako flavonoidi imaju slaba antigena svojstva, u ljudskoj krvi su otkrivena protutijela na spomenute spojeve (Havsteen, 2002). Aglikoni, male organske molekule iz skupine flavonoida, imaju antigena svojstva samo u slučaju kada se vežu na makromolekule u krvi, primjerice plazma proteine. S obzirom na to da su flavonoidi hidrofobne molekule, aglikoni se vežu na proteine plazme, kao što su albumini i lipoproteini, zbog čega ih možemo smatrati prohaptanima.

## 2.2. Propolis

Propolis je prirodna smolasta tvar koju proizvode pčele sakupljanjem tvari s dijelova biljaka, pupoljaka i tkivnih tekućina (Ghisalberti, 1979). Karakteristično svojstvo propolisa jest da je on lipofilni materijal, krut i lomljiv na hladnoći (temperatura niža od 15°C), dok na temperaturama između 25°C i 45°C postaje mekan, podatan za oblikovanje i ljepljiv, odakle potječe njegov drugi naziv, «pčelinje ljepilo» (Hausen i sur., 1987). Propolis štiti pčelinje kolonije od bolesti antiseptičkim i antibakterijskim svojstvima (Salatino i sur., 2005). Prema Burdocku (1998), propolis nije toksičan, a vrijednost LD<sub>50</sub> mu varira od 2 do 7,3 g/kg kod miševa, dok sigurna dnevna koncentracija za ljude, prema spomenutom autoru, iznosi 70 mg.

Sastavne komponente otkrivene u propolisu porijeklom su iz tri izvora: (I) biljne tekućine koje skupe pčele, (II) izlučevine pčelinjeg metabolizma i (III) materijali uneseni u smjesu tijekom prerade propolisa (Ghisalberti, 1979). Kemijski sastav propolisa varira ovisno o vegetaciji područja na kojem je nastao. Tako, primjerice, uzorke propolisa iz umjerenih klimatskih područja Europe, Sjeverne amerike i Azije karakterizira sličan kemijski sastav (flavonoidi, aromatske kiseline i njihovi esteri). U Rusiji je glavni biljni izvor propolisa *Betula verrucosa* Ehrh. i glavne kemijske komponente propolisa sa spomenutog područja su flavoni i flavonoli, dok je u Venezueli i Kubi glavni izvor *Clussia* spp. i glavne kemijske komponente uzoraka propolisa s tog područja su poliprenilirani benzofenoni (Bankova, 2005). Plinskom kromatografijom i masenom spektrometrijom otkriveno je više od 300 različitih kemijskih tvari u propolisu (Greenway i sur., 1991; Marcucci i sur., 1995), a može ih se sistematizirati u nekoliko strukturnih i funkcionalnih skupina: slobodne aromatske kiseline, esteri slobodnih aromatskih kiselina, flavonoidi, kalkoni i dihidrokalkoni, terpenoidi i ostale molekule (šećeri, ketoni i alkoholi). Generalno gledajući, propolis se sastoji od 30% voska, 50% smole i biljnih balzama, 10% čine esencijalna aromatska ulja, a 5% čine polen te ostale tvari (Burdock, 1998).

S obzirom na velik diverzitet ekoloških uvjeta u ekosistemima u kojima propolis nastaje, otežana je standardizacija kemijskog sastava propolisa kojom bi se omogućila relevantna usporedljivost rezultata različitih istraživanja bioloških učinaka propolisa različitog porijekla na organizme.

### 3. KONTROLA ALERGIJE

#### 3.1 Mehanizam razvitka alergijske i popratne upalne reakcije

Atopijske alergije su nasljedne sklonosti ranim preosjetljivostima, najčešće posredovane IgE protutijelima. Sklonost alergijama je nasljedna, a karakterizira je prisutnost velike količine IgE protutijela u krvi, koja se još nazivaju i reagini ili senzibilizirajuća protutijela. IgE protutijela imaju citotropna svojstva, što znači da se svojim Fc regijama vežu za receptore visokog afiniteta (FcεRI) na ciljnim stanicama, bazofilima i mastocitima, a mogu se vezati još i na eozonofile te trombocite.

Hipersenzitivne reakcije nerijetko dovode do pojave upale tkiva, koje karakterizira lokalno nakupljanje reaktivnih kisikovih radikala, povećana lokalna cirkulacija i metaboličke promjene. Kada neki alergen uđe u organizam, on procesom senzitivacije stimulira IgE odgovor posredovan B-stanicama. Vezanjem alergena s protutijelima IgE, vezanima na bazofile i mastocite, dolazi do promjene na membranama i kaskade signala u spomenutim stanicama, što u konačnici rezultira degranulacijom mastocita. Najprije se aktiviraju enzimi serin-esteraza, koja fosfatidilserin pretvara u fosfatidiletanolamin, i metil-transferaze, koje metiliraju fosfatidiletanolamin u fosfatidilkolin. Također, omogućuje se ulazak iona kalcija u stanice, čime se aktivira adenilat ciklaza, koja stvara ciklički adenzin monofosfat (cAMP), a upravo on sudjeluje u reakcijama degranulacije. cAMP aktivira protein kinazu koja fosforilira perigranularne bjelančevine bazofila i mastocita, što uzrokuje povećanje propusnosti membrane zrnaca za vodu i  $Ca^{2+}$ , zbog čega ona bubre, stope se u sekrecijska zrnca i počne egzocitoza medijatora iz zrnaca. Primarni medijatori se stvaraju i pohranjuju u zrcima, a oslobađaju degranulacijom (npr. histamin, serotonin, leukotrieni).

Uslijed metaboličkih promjena do kojih dolazi premošćivanjem IgE, aktivira se i stvaranje sekundarnih medijatora. Povećanje koncentracije unutarstaničnog  $Ca^{2+}$  aktivira fosfolipazu A2 koja katalizira konverziju fosfolipida u arahidonsku kiselinu. Novonastala arahidonska kiselina može se dalje metabolizirati pomoću prostaglandin H sintaze ciklooksigenaza (COX), čime nastaju prostaglandini, ili pak lipooksigenaze (LOX), koja katalizira reakciju pretvorbe u hidroperoksiekikosateranoične kiseline (HpETE), hidroperoksiekosateranoične kiseline (HETE) i leukotriene (LT), koji služe kao kemoatraktanti neutrofila u upalno područje. Zbog otpuštanja histamina, proteaza, anafilaksijske tvari sporoga djelovanja (mješavina toksičnih leukotriena), čimbenika kemotaksije eozinofila, čimbenika kemotaksije neutrofila, heparina, citokina i

kemokina javljaju se simptomi alergije, kao što su crvenilo i otekline, a upravo zbog njih bazofili i mastociti, koji nose receptor visokog afiniteta za IgE (FcεRI), imaju važnu ulogu i u razvitku alergijskih upala (Metzger i sur., 1999; Prussin i Metcalfe, 2003).

### **3.2 Flavonoidi propolisa i biljaka u kontroli alergije**

Mnogi flavonoidi utječu na enzimske sustave kao što su tirozin i serin-treonin proteinske kinaze, fosfolipaza A2, fosfolipaza C i lipoksigenaza, koji sudjeluju u kaskadama stanične signalizacije alergijskih i antiupalnih odgovora (Middleton Jr. i Kandaswami, 1992). Oslobođanje histamina uzrokuje povećanje propusnosti krvnih žila, potiče kontrakciju glatkih mišića, a doprinosi i kemoatrakciji eozinofila u upalno područje. Poznato je da flavonoidi inhibiraju izlučivanje histamina iz mastocita (Foreman, 1984; Middleton Jr., 1998) i bazofila (Middleton Jr. i Drzewiecki, 1985), kao i otpuštanje citokina IL-6 i TNF-α iz mastocita koštane moždine uzgajanih u kulturi i peritonealnih mastocita štakora (Kimata i sur., 2000). Propolis pokazuje činak u kontroli alergijskih reakcija zato što su mnoge njegove komponente antioksidansi koji inhibiraju oslobađanje histamina iz mastocita (Mio i sur., 1999; Nagel i sur., 2003).

Za diferencijaciju B stanica u plazma stanice, koje proizvode IgE protutijela, nužna je interakcija CD40 liganda na pomagačkim limfocitima T sa CD40, članom citokinskih TNF-receptora na limfocitima B, te djelovanje IL-4 ili IL-13 na B stanice (Yanagihara 2003). Flavonoidi inhibiraju ekspresiju histamina, citokina Th2 stanica (IL-4 i IL-13) i CD40 liganda kod bazofila i mastocita (Tsytsykova i sur., 1996). Istraživanjima se pokazalo da je kemijska struktura flavonoida fundamentalna za njihov biološki učinak (Kawai i sur., 2007): maksimalnu inhibiciju sinteze IL-4 bazofilima uzrokovali su flavonoidi hidroksilirani na položaju 7 i 4', uz dodatnu hidroksilaciju na položaju 3 ili 5, dok glikozilacija na položaju 3 smanjuje učinak biološke aktivnosti flavonoida. Tako su ajanin, luteolin i apigenin najjači inhibitori (eksperimentalno izmjerena vrijednost  $IC_{50} = 2,2- 3,2 \mu M$ ) sinteze IL-4 u bazofilima. Diosmetin, fisetin, ombuin su pokazali manji inhibicijski učinak s obzirom na to da se eksperimentalno izmjerena vrijednost  $IC_{50}$  kretala između 5,2 i 6,5  $\mu M$ . Kvercetin i kaempferol, najzastupljeniji flavonoidi u ljudskoj prehrani, uzrokovali su srednju razinu inhibicije ( $IC_{50} = 15,7-18,8 \mu M$ ), dok u slučaju miricetina eksperimentalno nije zabilježena inhibitorna aktivnost na sintezu IL-4 bazofilima.



NC/Nga je modelni soj miševa koji starenjem spontano razvijaju teške oblike egzema, pri čemu se značajno povećava količina IgE u serumu (Matsuda i sur., 1997). Miševi iz spomenutog soja eksperimentalno su bili *per os* obrađeni astragalinom, kaempferol 3' glukoizidom (1,5 mg/kg), uz kontrolne skupine (Kotani i sur., 2000). Eksperimentom se pokazala značajna inhibicija pojave simptoma na koži, uslijed unošenja u organizam ovog flavonoida, odnosno pokazalo se da on preventivno djeluje na razvitak dermatitisa kod NC/Nga miševa.

Anafilaksija je sistemska reakcija do koje dolazi kada IgE protutijela, vezana na mastocyte ili bazofile, dođu u doticaj s antigenima, što pokrene degranulaciju, zbog čega se naglo oslobodi histamin, upalni citokini, faktori aktivacije trombocita i leukotrieni te dolazi do naglog pada krvnog tlaka, gušenja te, na poslijetku, smrti (Finkelman, 2007). Istraživanje koje je provedeno na BALB/c miševima i Lou-M štakorima obrađenim iscrpkom biljke *Kalanchoe pinnata* (Kp), koji sadrži flavonoid kvercitrin, pokazalo je statistički značajan učinak zaštite miševa od anafilaktičkog šoka (Cruz i sur., 2008). U spomenutom istraživanju miševi su tijekom 14-dnevnog perioda hipersenzitizacije ovalbuminom bili obrađeni iscrpkom biljke *Kalanchoe pinnata* i to u dnevnim dozama od 400 mg/kg Kp ili 20 mg/kg kvercitrina *per os*, odnosno intraperitonealno sljedećim dozama: 200 mg/kg Kp svaki drugi dan ili 200 mg/kg Kp ili 12,5 mg/kg ciklosporina A (pozitivna kontrola) 3 sata prije izlaganja antigenu 14. dana. Negativnu kontrolu činili su neobrađeni senzibilizirani miševi. Nakon 14-dnevnog perioda hipersenzitizacije, miševi su bili izloženi alergenu, pri čemu je eksperimentalno zabilježena 100% smrtnost u slučaju miševa koji nisu bili obrađeni iscrpkom biljke *Kalanchoe pinnata*. Miševi koji su svakodnevno, tijekom perioda hipersenzitizacije, bili oralno obrađeni iscrpkom biljke, nisu podlegli smrtonosnom učinku izlaganja alergenu, dok se u slučaju intraperitonealno obrađenih miševa 14. dana, 3 sata prije izlaganja alergenu, antimortalna učinkovitost pokazala djelomičnom. U slučaju miševa kod kojih nije došlo do anafilaktičkog šoka, došlo je do smanjenja proizvodnje IgE specifičnih za ovalbumin, eozinofilije te stvaranja IL-5, IL-10 i TNF- $\alpha$  citokina. Oralna obrada izoliranim kvercitrinom iz iscrpka biljke Kp rezultirala je sprečavanjem anafilaktičkog šoka kod 75% eksperimentalnih organizama, što indicira da istraživani iscrpak biljke modulira imunski odgovor u smjeru prevencije anafilaktičkog šoka, pri čemu je kvercitrin ključna komponenta koja mu daje ovo biološko svojstvo.

Astma se često pojavljuje u alergičnih osoba, a mjesto reakcije alergena u slučaju astme su plućni bronhioli, pri čemu se javljaju edemi dišnih puteva i povećano lučenje mukoznih sekreta. Istraživanje na eksperimentalnom modelu za proučavanje astme, na miševima senzitiviziranim s ovalbuminom (OVA), *per os* obrađenih luteolinom (0,1 mg/kg), pokazalo je statistički značajnu supresiju hipereaktivnosti bronha, odnosno bronhokonstrikcije (Das i sur., 2003).

U patofiziologiji astme ključnu ulogu imaju Th2 stanice i citokini (Oshima i sur., 2007; Busse, 2001; Larche i sur., 2003). Astmu karakterizira hipersenzitivnost na alergene koji zrakom dolaze u doticaj s dišnim putevima, a ona je povezana s infiltracijom eozinofila, neutrofila i limfocita u lumen bronha i tkivo pluća (Mappe i sur., 1987; Boschetto i sur., 1988). Na putu stanica iz krvi u upalno područje važna je aktivnost metaloproteina (MMP) koji proteolitički degradiraju komponente ekstracelularnog matriksa i omogućuju prolaz stanica prema ciljnom tkivu (Nagase, 1997). Enzimi iz porodice MMP (npr. MMP-2 i MMP-9) induciraju migraciju eozinofila, limfocita, neutrofila i dendritičkih stanica u slučaju oštećenja tkiva (Okada i sur., 1997; Ratzinger, 1992). Glavni transkripcijski faktori u ekspresiji citokina Th1 i Th2 su T-bet i GATA. Park i suradnici su proveli istraživanje kojim se pokazalo da kvercetin regulira proizvodnju Th1/Th2 citokina te ekspresiju T-bet i GATA-3 kod miševa (Park i sur., 2009). U spomenutom istraživanju BALB/c miševi bili su imunizirani intraperitonealno (*i.p.*), ovalbuminom (OVA), a potom su bili izloženi zraku obogaćenom s OVA i *i. p.* obradi kvercetinom. Rezultati istraživanja pokazali su statistički značajnu redukciju alergijske upale dišnih puteva i hipersenzitivnosti. Došlo je do promjene u odnosu Th1/Th2 preko supresije GATA-3 i povećane T-bet ekspresije. Kvercetin je inhibirao nastanak simptoma astme i suprimirao aktivnost MMP-9, induciranu s OVA, te translokaciju GATA-3 u citosolu. Na temelju dobivenih rezultata, kvercetin možemo kategorizirati u skupinu tvari na koje treba obratiti pozornost pri razvijanju budućih terapija za liječenje alergijskih bolesti dišnih puteva.

### 3.3 Hipersenzitivnost na propolis

Važno je naglasiti da su, s porastom trenda upotrebe propolisa, sve frekventnija opažanja popratnih učinaka koje on uzrokuje (Hausen i sur., 1987). U istraživanju Hausen-a i suradnika (1987) zabilježeno je 200 slučajeva kontaktnog dermatitisa kao alergijske reakcije na propolis, pri čemu je 1,1-dimetilalil kafeinska kiselina (LB-1) identificirana kao komponenta koja uzrokuje alergijsku reakciju. Hashimoto i sur. (1988) su zabilježili alergenska svojstva feniletilnih i prenilih estera kafeinske kiseline, a oni su sastavne komponente propolisa. Alkoholni i vodeni ekstrakti propolisa inhibiraju oslobađanje histamina iz peritonealnih mastocita štakora (Miyataka i sur., 1998), međutim u višim koncentracijama (300 µg/ mL) propolis je aktivirao mastocyte, potičući oslobađanje upalnih medijatora, što bi moglo biti povezano s alergijskim reakcijama kod organizama osjetljivih na propolis (Orsi i sur., 2005). Izoprenil-kafeat, sastavna komponenta propolisa, se može ponašati kao hapten; nakon enzimatske oksidacije može biti predočen T stanicama kao alergen (Hanson i sur., 1995). Također, slobodne aromatske kiseline i flavonoidi, sastavne komponente propolisa, mogu imati ulogu u uzrokovanju alergijskih reakcija na propolis (Fernandez i sur., 2004).

Callejo i suradnici (2001) su opisali slučaj hipersenzitivnosti na propolis kojeg je karakterizirala odgođena preosjetljivost (tip 4) te slučaj u kojem se preosjetljivost pojavljuje trenutno po doticaju s alergenom (tip 1). Potrebno je napomenuti kako su zabilježeni i slučajevi kojima se pokazalo alergensko djelovanje propolisa na oralnoj mukozni. Primjerice, u jednom slučaju se kod pacijentice pojavio alergijski kontaktni dermatitis zbog uporabe balzama za usne koji je sadržavao derivat propolisa (Jensen i Andersen, 2006). Hay i Greig (1990) su zabilježili slučaj pojave oštećenja u obliku aftoznih ulkusa kod pacijenta koji je svakodnevno nakon večere konzumirao tablete koje su sadržavale propolis. Također, Brailo i sur., (2006), su zabilježili slučaj kada je obrada liječenja aftoznih ulkusa otopinom propolisa rezultirala pojavom lezija u oralnoj šupljini i na usnama.

Navedene činjenice, zabilježene u medicinskoj praksi, upozoravaju na to da se propolis treba koristiti oprezno i u umjerenim količinama zbog njegovih komponenti koje karakterizira potencijalno alergeni učinak.

#### 4. KONTROLA UPALE

Neki flavonoidi imaju oksidativna svojstva dok neki neki inhibiraju aktivnost enzima, što im daje antiupalna svojstva, međutim, još uvijek nisu poznati molekularni mehanizmi koji bi objasnili način na koji flavonoidi suprimiraju upalni odgovor (Middleton i sur., 2000, Havsteen, 2002).

Dokazano je da kvercetin inhibira aktivnost fosfolipaze A<sub>2</sub> kod ljudskih (Lee i sur., 1982) i zečjih (Lanni i sur., 1985) leukocita. Flavonoidi 6-hidroksikampferol i kvercetagenin, izolirani iz *T. parthenium*, te 6- hidroksiluteolin i scutelarein, izolirani iz *T. vulgaris*, inhibiraju aktivnost COX enzima kod leukocita (Williams i sur., 1999), što rezultira smanjenjem proizvodnje prostaglandina. Kaempferol, kvercetin, morin i miricetin inhibiraju aktivnost izozima 5-LOX, koji stvara HETE i leukotriene (Laughton i sur., 1991). Aktivaciju makrofaga karakterizira nastanak kisikovih radikala i dušikovog monoksida (NO). Propolis utječe na nespecifičnu imunost preko aktivacije makrofaga (Dimov i sur., 1991). *In vitro* eksperimenti utjecaja propolisa na aktivaciju makrofaga pokazali su da je 5, 10 i 20 µg/mL propolisa povećalo proizvodnju H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> u makrofazima (Orsi sur., 2000). Proizvodnja NO je drugi pokazatelj aktivacije makrofaga, a sintetizira se iz L-Arg, uz katalitičku aktivnost NO sintaze (Macfarlane i sur., 1999). Aktivnost izozima, inducibilnih sintaza NO povećavaju bakterijski produkti i upalni citokini u makrofagima te nekim drugim stanicama (Knowles i Moncada, 1994; Korhonen i sur., 2005). Istraživanje Hämäläinen i suradnika (2007) pokazalo je da flavon, izoflavoni (daidzein i genistein), flavonoli (izorhamnetin, kampferol i kvercetin ), flavanon naringenin i antocijanin pelargonidin inhibiraju stvaranje proteina inducibilne proizvodnje NO odnosno stvaranje NO, a intenzitet opaženog učinka ovisio o dozi flavonoida kojima su stanice bile obrađene. U spomenutom istraživanju, također su i genistein, kaempferol, kvercetin i daidzein inhibirali aktivaciju signalnog prijenosnika i aktivatora transkripcije STAT-1, koji je važan transkripcijski faktor kod ekspresije gena za proteine inducibilne produkcije NO. Eksperiment izlaganja peritonealnih makrofaga propolisu (50 i 100 µg/mL) također je rezultirao je inhibicijom stvaranja NO (Orsi i sur., 2000).

NF-κB je nuklearni transkripcijski faktor kojeg aktiviraju slobodni radikali, upalni podražaji, endotoksini, UV svjetlo i x-zrake, a kada se aktivira, potiče ekspresiju više od 200 gena čiji proizvodi sudjeluju u supresiji apoptoze, induciranih staničnih proliferacija i transformacija, alergija, astme, rinitisa, i drugih upalnih bolesti (Yoon i Baek, 2005). S obzirom na navedena svojstva ovog transkripcijskog faktora, provedena su istraživanja

potencijalnih tvari koje bi imale svojstva supresije njegove aktivacije, što bi u konačnici odgodilo nastanak upalnih bolesti. Fenetilni ester kafeinske kiseline inhibira cerebralne upalne procese smanjujući aktivnost NF- $\kappa$ B nuklearnog transkripcijskog faktora (Montpied i sur., 2003). Također, kvercetin suprimira ekspresiju interleukina 8 (IL-8) i kemoatraktantskog proteina monocita (MCP-1) zato što može inhibirati aktivaciju transkripcije NF- $\kappa$ B faktorom (Sato i sur., 1997).

Nair i suradnici (2006) su proveli istraživanje kojim su utvrdili antiupalni potencijal kvercetina, najzastupljenijeg flavonoida u ljudskoj prehrani. Spomenutim istraživanjem se na mononuklearnim stanicama iz periferne ljudske krvi utvrdila sposobnost modulacije ekspresije gena upalnog citokina tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). Rezultati su pokazali da je kvercetin statistički značajno inhibirao stvaranje TNF- $\alpha$  i ekspresiju gena, i to s različitim stupnjem učinka, ovisno o dozi kvercetina. Rezultati spomenutog eksperimenta predstavljaju izravan dokaz antiupalnog učinka kvercetina, i to inhibicijom ekspresije gena upalnog citokina TNF- $\alpha$  kod normalnih mononuklearnih stanica periferne krvi, mehanizmom modulacije NF- $\kappa$ B i I $\kappa$ B transkripcijskih faktora.

Više faktora može utjecati na pojavu upale crijeva, međutim, još uvijek nije dobro poznata etiologija i patogeneza spomenutog poremećaja. Neki flavonoidi potiču povećanje količine glutationa u stanicama crijeva, čime doprinose zaštiti stanica od oksidativnog oštećenja do kojeg dolazi stvaranjem slobodnih radikala (Sanchez i sur., 2002). Poznato je nekoliko mehanizma kojima flavonoidi djeluju antiupalno kod oboljenja crijeva (Oršolić i Bašić, 2008): 1) antioksidativna i /ili antiradikalna svojstva, 2) utjecaj NO na metabolizam, 3) inhibicija lipooksigenaze i redukcija proizvodnje leukotriena B4 (LTB4), 4) inhibicija stvaranja upalnih citokina, 5) očuvanje apsorptivne funkcije crijeva.

Kvercitrin ublažava upalne procese kod kroničnih upala probavnog sustava. Biokemijskim analizama se pokazalo da doze od 1 mg kg<sup>-1</sup>dan<sup>-1</sup> kvercitrina, kojima su eksperimentalno obrađene ženke Wistar štakora, rezultiraju antiupalnim učinkom, pri čemu je zabilježena statistički značajna inhibicija aktivnosti mijeloperoksidaze i alkalne fosfataze (Camuesco i sur., 2004). Pretpostavlja se da je antiupalni efekt kvercitrina rezultat njegovih antioksidativnih svojstava, zbog kojih inhibira stvaranje slobodnih radikala, kao što je to slučaj i kod aglikona kvercetina (Galvez i sur., 1994; Bors i sur., 1990).

## 5. ZAKLJUČAK

Suvremeni trend povećanja učestalosti pojave alergija i popratnih upalnih reakcija zahtijeva intenzivna istraživanja na području biomedicinskih znanosti u cilju razvitka adekvatne terapije. Prirodni flavonoidi se već dugi niz godina primjenjuju u narodnoj medicini kao ljekoviti pripravci za specifične zdravstvene poremećaje i upravo zbog toga predstavljaju velik potencijal za razvitak novih lijekova u budućnosti. Pčelinji propolis sadrži velik udio flavonoida i, upravo zbog toga, on predstavlja važan izvor ovih kemijskih spojeva za proučavanje i razvijanje potencijalnih terapija. S obzirom na to da sastav propolisa uvelike varira ukoliko potječe iz različitih klimatsko-vegetacijskih područja, potrebno je napomenuti da bi se trebala provesti intenzivna istraživanja kojima bi se sastav propolisa pokušao standardizirati, kako bi se postigla relevantna usporedba rezultata kasnijih istraživanja o utjecaju propolisa na imunološke procese.

Također, iznimno je važno napomenuti da propolis, čiji se učinak na imunološke procese istražuje, odnosno koji se koristi u proizvodnji medicinskih terapeutika, mora biti porijeklom iz ekološki čiste sredine. Naime, u procesu proizvodnje propolisa, pčele mogu kolateralno ugraditi i neke druge tvari, osim biljnog materijala. Ukoliko se radi o staništu s niskom razinom ekološke čistoće, velika je vjerojatnost da će se, procesom proizvodnje, u propolis ugraditi i molekule poput sastojaka pesticida, i čestice asfalta, odnosno molekule koje mogu pokrenuti imunološke reakcije i predstavljaju potencijalne alergene. Konzumacijom propolisa iz ovakve, ekološki nečiste sredine, može doći do neželjenih zdravstvenih učinaka. S obzirom na to da se intenzivna istraživanja provode na animalnim eksperimentalnim modelima bolesti, potreban je određen duži vremenski period u kojem će se doći do rezultata na temelju kojih će se pokrenuti njihova klinička primjena, kao što je to, primjerice, slučaj kod flavonoida kvercetina.

Osim pozitivnih farmakoloških učinaka, rezultati nekih dosadašnjih istraživanja su pokazali da neki flavonoidi mogu imati antagonistički učinak na imunološke procese. S obzirom na navedenu, eksperimentalno utvrđenu činjenicu, važno je naglasiti da tijekom planiranja eksperimenata treba obratiti pozornost i na doze flavonoida kojima se obrađuju eksperimentalni organizmi jer one mogu imati ključnu ulogu u postizanju nekog imunološkog učinka. Upravo navedenu činjenicu mogli bismo nadovezati na izreku renesansnog filozofa Paracelsusa: «Sve može biti otrov ili lijek, ovisno o količini», koju valja imati na umu kod budućih istraživanja flavonoida.

## 6. LITERATURA

- Bankova, V. (2005) Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J of Ethnopharmacol* 100, 114-117
- Bors, W., Heller, W., Michel, C. i Saran, M. (1990) Flavonoids as antioxidats: determination of radical scavenging efficiencies. *Methods Anzymol* 186, 343-355
- Boschetto, P., Fabbri, L. M., Zocca, E., Milani, G., Pivrotto, F., Dal Vecchio, A. i sur. (1988) Prednisone inhibits late asthmatic reactions and airway inflammation induced by toluene diisocyanate in sensitised subjects . *J Allergy Clin Immunol* 81(2):454
- Brailo, V., Boras, V. V., Alajberg, I., Juras, V. (2006) Delayed contact sensitivity on the lips and oral mucosa due to propolis- case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11: E303-4
- Burdock, G. A. (1998) Review of the biological properties and toxicity of bee propolis *Food and Chem Toxicol* 36, 347-363
- Busse, W. W., Lemanske Jr., R. F. (2001) Asthma. *N Engl J Med* 344:350-62
- Callejo, A., Armentia, A., Lombardero, M., Asensio, T. (2001) Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 56, 579
- Camuesco, D., Comalada, M., Rodriguez- Cabezas, M. E., Nieto, A., Lorente, M., Conha, A., Zarzuelo, A. I Galvez, J. (2004) The intestinal anti- inflammatory effect of quercitin is associated with an inhibition in iNOS expression. *Brit J of Pharmacol* 143, 908-918
- Croft, K. D. (1998) The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann N Y Acad Sci* 854, 435-442
- Cruz, E. A., Da-Silva, S. A. G., Muzitano, M. F., Silva, P. M. R., Costa, S. S., Rossi Bergmann, B. (2008) Immunomodulatory pretreatment with *Kalanchoe pinnata* extract and its quercitrin flavonoid effectively protects mice against fatal anaphylactic shock. *Internat Immunopharmacol* 8, 1616-1621
- Das, M., Ram, A., Ghosh, B. (2003) Luteolin alleviates bronchoconstriction and airway hyperreactivity in ovalbumin sensitized mice. *Inflamm Res* 52, 101-106
- Dimov, V., Ivanovska, N., Manolova, N., Bankova, V., Nikolov, N., Popov, S. (1991) Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti- infections protection and macrophage function. *Apidologie* 22, 155-162
- Fernandez, S. G., Aleman, E. A., Figueroa, B. E., Fagoga, E. G., Rivera, J. M., Purroy, A. I. (2004) Contact Dermatitis 50, 320-1

- Ferrandiz M. L., Alcaraz M. J. (1991) Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 32, 283-288
- Finkelman, F. D. (2007) Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J. All Clin Immunol* 120, 506-15
- Foreman, J. C. (1984) Mast cells and the actions of flavonoids. *J Allergy Clin Immunol* 73, 769-744
- Formica J. V., Regelson W. (1995) Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 33, 1061-80
- Galvez, F. De la Cruz, J. P., Zarzuelo, A., Sanchez, de Medina, F., Jimenez, J. I Sanchez de la Cuesta, F. (1994) Oral administration of quercitrin modifies intestinal oxidative status in rats. *Gen Pharmacol* 25, 1237-1243
- Ghisalberti E.L. (1979) Propolis. *Bee world* 60, 59-84
- Greenway, W., May, J., Scaysbrook, T., Whatley, F. R. (1991) Identification by gas chromatography- mass spectrometry of 150 compounds in propolis. *Z Naturforsch* 46C, 111-121
- Hämäläinen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M., Moilanen, E. (2007) Anti inflammatory Effects o Flavonoids: Genistein, Kaempferol, Quercetin, and Daidzein Inhibit STAT-1 i NF- $\kappa$ B Actinations, Whereas Flavone, Isorhamnetin, Naringenin, and Pelargonidin Inhibit only NF- $\kappa$ B Activation along with Their Inhibitory Effect on iNOS Expression and NO Production in Activated Macrophages. *Mediators of inflammation*. Volume 2007, Article ID 45673, doi 10, 1155/2007/45673
- Havsteen, B. H. (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics* 96, 67-202
- Hay, K. D., Grieg, D. E. (1990) Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70, 584-6
- Holgate, S. T. (1999) The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 402, B2-4
- Hanson, C., Ezzelarab, M., i Sterner, O. (1995) *Acta Derm Venereol* 75, 34-6
- Harborne, J. B. (1964) Plant polyphenols XI. The structure of acylated anthocyanins. *Phytochemistry* 3, 151- 160
- Hashimoto, T., Tori, M., Asakawam Y., Wolenweber, E. (1988) Synthesis of two allergenic constituents of propolis and poplar bud excretion. *Z Naturforsch* 43C, 470-472
- Hassig, A., Liang, W. X., Schwabl, H., & Stampfli, K. (1999) Flavonoids and tanins:



- plant based antioxidants with vitamin character. *Med Hypotheses* 52, 479-481
- Hausen B.M., Wollenweber, E, Senff, H., Rost, B. (1987) Propolis allergy (I) Origin, properties, usage and literature review. *Contact Dermatitis* 17, 163-170
- Homma M, Minami M, Taniguchi C i sur. (2000) Inhibitory effects of ligands and flavonoids in saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes. *Planta Med* 66, 88-91
- Jensen, C. D., Andersen, K. E. (2006) Allergic contact dermatitis from cera alba (purified propolis) in a lip balm and candy. *Contact Dermatitis* 55, 312- 313
- Kawai, M. Hirano, T., Higa, S., Arimitsu, J., Maruta, M., Kuwahara, Y., Okhawara, T., Hagihara, K., Yamadori, T., Shima, Y., Ogata, A., Kawase, I. i Tanaka, T. (2007) Flavonoids and Regulated Compounds as Anti-Allergic Substances. *Allergol Internat* 56, 113-123
- Kennedy M. C., Stock J. P. (1952) The bronchodilator action of khelli. *Thorax* 7, 43-65
- Kimata, M., Shichijo, M., Miura, T., Serizawa, I., Inagaki, N. & Nagai, H. (2000) Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin. Exp. Allergy* 30, 501-508
- Knekt P, Jarvinen R., Reunanen A., Maatela J. (1996) Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *B M J* 312, 478-81
- Knowles , R. G. i Moncada, S. (1994) Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem Journal*, 298( 2), 249-258
- Korhonen, R., Lahti, A., Kankaanranta, H. i Moilanen, E. (2005) Nitric oxide production and signaling in inflammation, *Current Drug Targets* 4(4), 471-479
- Kotani, M., Matsumoto, M., Fujita, A. i sur. (2000) Persimmon leaf extract and astragaloside inhibit development of dermatitis and IgE elevation in NC/Nga mice. *J Allergy Clin Immunol* 106; 159-166
- Lanni, C., Becker, E. L. (1985) Inhibition of neutrophil phospholipase A2 by p-bromophenylacetyl bromide, nordihydroguaiaretic acid, 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid and quercetin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 76(3), 214-217 [Pubmed:3972457]
- Larche, M., Robinson, D. S., Kay, A. B. (2003) The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 111, 450-63
- Laughton, M. J., Evans, P. J., Moroney, M. A., Houlst, J. R., Halliwell, B. (1991) Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron-

- reducing ability. *Biochem Pharmacol* 42(9), 1673-1681 [PubMed:1656994]
- Lee, T. P., Mattliano, M. L., Middleton, E. Jr. (1982) Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholipid metabolism. *Life Sci* 31(24), 2765-2744 [Pubmed: 6818414]
- Macfarlane, A. S., Schwacha, M.G., Eisenstein, T. K. (1999) *In vivo* blockage of nitric oxide with aminoguanidine inhibits immunosuppression induced by an attenuated strain of *Salmonella typhimurium*, potentiates *Salmonella* infections, and inhibits macrophages and polymorphonuclear leukocyte influx into the spleen. *Infection and Immunity* 67, 891-898
- Mappe, C. E., Boschetto, P., Zocca, E., Milani, G. F., Pivrotto, F., Teggazin, V. i sur. (1987) Pathogenesis of late asthmatic reactions induced by exposure to isocyanates. *Bull Eur Physiopathol Respir* 23(6), 583-6
- Marcucci MCD (1995) Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26: 83-99
- Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G. P. i sur. (1997) Development of atopic dermatitis like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol* 461-466
- Metzger, H., Chen, H., Goldstein, B. i sur. (1999) Signal transduction by FcεRI: Analysis of the early molecular events. *Allergol Int* 48, 161-169
- Middleton, E., Jr., Kandaswami, C., Theoharides, C. Aherne, S.A. i O'Brien, N.M. (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implicatons for inflammation, heart desease, and cancer. *Pharmacol Rev* 52, 673-751
- Middleton Jr., E. (1998) Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 439, 175- 182
- Middleton Jr., E., i C. Kandaswami, C. (1992) Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol.* 43, 1167-1179
- Middleton Jr., E. i Drzewiecki, G. (1985) Naturally occuring flavonoids and human basophil histamine release. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 77, 155-157
- Mio, M., Yabuta, M., Kamei, C. (1999) *Immunopharmacol* 411, 55-63
- Miyataka, H., Nishiki, M., Matsumoto, H., Fujimoto, T., Matsuka, M., Isobe, A., Satoh, T. (1998) Evaluation of propolis (II): Effects of Brazilian and Chinese propolis on histamine release from rat peritoneal mast cells induced by compound 48/80 and concanavalin A. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 21, 723-729
- Montpied, P., de Brock, F., Rondouin, G., Niel, G., Briant, L., Courseau, A. S., Lerner-

- Natoli, M., Bockaert, J. (2003) Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents inflammatory stress in organotypic hippocampal slice cultures. *Brain Res Mol Brain Res* 115(2), 111-120. [PubMed: 12877982]
- Nagase, H. (1997) Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 378 (34), 151-60
- Nagel, G., Nieters, A., Becker, N., Linseisen, J. (2003) *Allergy* 58, 1277-84
- Nair, M. P., Majahan, S., Reynolds, J. L., Aalinkeel, R., Nair, H., Schwartz, S. A. i Kandaswami, C. (2006) The flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF- $\kappa$ B System. *Clin Vaccine Immunol* 13, 319-328
- Okada, S., Kita, H., George, T. J., Gleich, G. J., Leiferman, K. M. (1997) Migration of eosinophils through basement membrane components in vitro: role of matrix metalloproteinase-9. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17(4), 519-28
- Orsi, R.O., Sforcin, J.M., Funari, S.R.C., Gomes, J.C. (2005) Effect of propolis extract on guinea pig lung mast cells *The Journal of Venomous Animals and Toxins* 11, 76-83
- Orsi, R.O., Funari, S.R.C., Soares, A.M.V.C., Calvi, S. A., Oliviera, S. L., Sforcin, J. M., Bankova, V. (2000) Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *The Journal of Venomous Animals and Toxins* 6, 205-219
- Oršolić, N., Bašić, I. (2008) Propolis and Plant Flavonoids in Human Allergies and Inflammations. *Transworld research network; Scientific Evidence of the Use of Propolis in Etnomedicine*, 000-000
- Oshima, M., Yokoma, A., Ohnishi, H., Hamada, H., Kohno, N., Higaki, J. i sur. (2007) Overexpression of suppressor of cytokine signaling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 37(5), 735-42
- Park, H.-J., Lee, C.-M., Jung, I. D., Lee, J. S., Jeong, Y.-I., Chang, J. H., Chun, S.-H., Kim, M.-J., Choi, I.-W., Ahn, S.-C., Shin, Y.-K., Yeom, S.-R., Park, Y.-M. (2009) Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. *International immunopharmacology* 9, 261-267
- Prussin, C., Metcalfe, D. D. (2003) 4. IgE, mast cells, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 111(2), S486-94
- Ratzinger, G., Stoitzner, P., Ebner, S., Lutz, M. B., Layton, G. T., Rainer, C. i sur. (1992) Matrix metalloproteinases 9 and 2 necessary for the migration of Langerhans cells

- and dermal dendritic cells from human and murine skin. *J Immunol* 168(9), 4361-71
- Regal J. F., Fraser D. G., Weeks C. E., Greenberg N. A. (2000) Dietary phytoestrogens have anti inflammatory activity in a guinea pig model of asthma. *Proc Soc Exp Biol Med* 223, 372-378
- Rice- Evans C.A; Miller N. J., Paganga G. (1997) Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci* 2 152-159
- Ross J. A., Kasum Ch. M. (2002) Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 22, 19-34
- Salatino, A., Teixeira, E. W., Negri, G., Message, D. (2005) Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine* 2, 33-38
- Sanchez de Medina, F., Vera, B., Galvez, J i Zarzuelo, A. (2002) *Life Sci* 70(26), 3097-108
- Sato , M., Miyazaki, T., Kambe, F., Maeda, K., Seo, H. (1997) Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the introduction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor- alphain cultured human synovial cells. *J Reumatol* 24(9), 1680-1684 [PubMed: 9292787]
- Tsytzykova, A. V., Tsitsikov, E. N., Geha, R. S. (1996) The CD40L promoter contains nuclear factor of activate T-cells- binding motifs which require AP-1 binding for activation of transcription. *J Biol Chem* 271, 3763-3770
- Williams, C. A., Grayer, R. J. (2004) Anthocyanins and other flavonoids. *Nat Prod Rep* 21, 539-573
- Williams, C. A., Harborne, J. B., Geiger, H., Houlst, J. R. (1999) The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti- inflammatory properties. *Phytochemistry* 51(3), 417-423 [PubMed:10382317]
- Williams, H., Robertson, C., Stewart, A. i sur. (1999) World variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 103,125-138
- Yanagihara, Y. (2003) Regulatory mechanisms of human IgE synthesis. *Allergol Int* 52; 1-12
- Yoon, J.-H., Baek, S.J. (2005) Molecular Targets of Dietary Polyphenols with Anti Inflammatory Properties. *Yonsei Med J* 31;46(5), 585-596

## 7. SAŽETAK

Flavonoidi čine heterogenu skupinu prirodnih polifenolnih spojeva koje sintetiziraju biljni organizmi, a zastupljeni su u svakodnevnoj prehrani ljudske populacije. Eksperimentalno je zabilježena aktivnost flavonoida na biološke sustave u smislu modulacije imunoloških i antioksidacijskih procesa. Nalazimo ih u voću, povrću i popularnim pićima poput vina, piva i čajeva. Neke biljke posjeduju ljekovita svojstva upravo zbog visokog udjela flavonoida u svojim isrcpinama. Propolis («pčelinje ljepilo») sadrži velike količine flavonoida, a već je od davnina poznat kao ljekoviti pripravak u «narodnoj medicini».

U ovom seminarskom radu dan je pregled kemijskih svojstava flavonoida u smislu njihova utjecaja na imunološke procese kao što su alergijske i upalne reakcije. Osim pozitivnih farmakoloških svojstava, dan je i osvrt na zabilježene slučajeve pojave alergijskih reakcija kod pacijenata podvrgnutih medicinskoj terapiji čiji se sastav bazirao na propolisu. Suvremena istraživanja su usmjerena na pronalazak novih lijekova, a eksperimentalno dokazana farmakološka svojstva flavonoida ukazuju na njihov velik potencijal za razvitak medicinskih terapija u budućnosti.

## 8. SUMMARY

The flavonoids are heterogenous group of ubiquitous plant polyphenols that abundant in human diet and are endowed with several biological activities, including immunomodulating and antioxidant activities. They are much abundant in fruit, vegetables and popular drinks, such as wine, beer and tea. Some plants exhibit therapeutic effects particularly because their extracts contain large amount of flavonoids. Propolis, also called «bee glue», is well known in traditional medicine and it also abounds with flavonoids.

Intention of this review is to point out chemical properties and therapeutic effects of propolis and related flavonoids on allergy and allergic inflammatory diseases. Besides positive pharmacological properties, here are reviewed some cases of allergic reactions to propolis, within medical therapies applied to patients. Modern biomedical researches are focused on new medical therapies development. Experimentally approved pharmacological properties of flavonoids demonstrate their potential for development of new medical therapies in the future.