

الفلافونويدات المضادة للأورام ونشاطاتها البيولوجية على صحة الإنسان

حسن محمود محيسن

قسم الكيمياء || كلية العلوم والآداب بشرورة || جامعة نجران || شرورة || المملكة العربية السعودية

الملخص: الفلافونويدات عبارة عن: ((خلايا التخليق (التركيب الضوئي) الموجودة في كل مكان، والتي توجد عادة في الفواكه والخضراوات، والمكسرات، والبقول، والزهور، والشاي، والنبيد، والعسل)). لذلك فإن كميات مهمة منها تستهلك في طعامنا اليومي. وبالتالي فهي مرتبطة مع الطبيعة الغذائية والحسية المتنوعة في طعامنا النباتي. ولعدة قرون، كانت المستحضرات المحتوية على هذه المركبات من الناحية الفسيولوجية هي المكونات الرئيسية للنشطة التي تستخدم لعلاج الأمراض التي تصيب الإنسان. يوجد العديد من الأبحاث الإحيائية لمعالجة عوامل السرطان بالنباتات، وخصوصاً تلك المعرفة والمستخدمة في الطب الشعبي. وأدى ذلك إلى عزل ومعرفة عدد كافي من كل أنواع الفلافونويدات ذات المكونات الفعالة، مثلاً كاتشينات، فلافانوات، شالكونات، فلافانونات، فلافونات، فلافونويدات ثنائية وفلافونولات.

أن الغرض من هذا البحث مناقشة التطورات الحديثة في الكيمياء الحيوية، والأوجه الطبية للفلافونويدات، حيث أثبت في الوقت الحاضر أن الفلافونويدات تساهم في مقاومة الأمراض، حيث أن معظم مجال الأبحاث الفعالة للفلافونويدات في الوقت الحاضر تكمن في إمكانية الإسهام الطبي لجعل الفلافونويدات في خدمة صحة البشرية. وقد نشر عن الممارسات الواسعة للفعالية البيولوجية للفلافونويدات. وهي: المضادة للتقلصات، مضاد للبكتيريا، حماية الكبد، مضاد للفطريات، علاج للملاريا. والبحث الحديث في الخواص البيولوجية للفلافونويدات سوف يشار إليها في هذا البحث. وعلى سبيل المثال، 17- بيتا- استراديول يتميز بنشاطه الأوستروجين حيث يظهر فعالية عقاقيرية، عند التراكيز الأمثل، والتي تتكافأ مع الهرمون الطبيعي، وكذلك 4-7- ثنائي-O- مثل أمينتوفلافون و7-O- مثل روبيوستافلافون كانت ذات سمية ضد خطوط خلايا الإنسان متضمنة الثدي، الرئة، سرطان القولون، سرطان البروستات، ورم لحي ليفي، سرطان الفم الجلدي وسرطان الدم. مع العلم أن كويرسيتين-3،7،6، 4- رباعي مثل ايثر وجد أن له فعالية سامة ضد سرطان الدم وسرطان الخلايا الرئوية غير الصغيرة وسرطان القولون والخلايا الأوستروجينية المتوقفة على الخلايا الورمية في صدر الإنسان.

الكلمات المفتاحية: الفلافونويدات، الأورام، الصحة.

أولاً/ المقدمة:

تُعرف الكيمياء الكيميائية النباتية، بالمعنى الحرفي للكلمة: ((بأنها المواد الكيميائية التي تنتجها النباتات)). ومع ذلك، يستخدم هذا المصطلح عادة لوصف المواد الكيميائية من النباتات؛ والتي قد تؤثر في الصحة؛ ولكنها ليست المواد الغذائية الأساسية. في حين أن هناك دلائل كثيرة تدعم الفوائد الصحية لتناول وجبات غذائية غنية بالفواكه والخضراوات، والبقول والحبوب الكاملة والمكسرات والمشروبات ذات الأصل النباتي مثل الشاي والنبيد؛ دليل على أن هذه التأثيرات (الوقاية من الكثير من الأمراض المزمنة) هي نتيجة لمواد غذائية محددة أو لمواد كيميائية نباتية محددة؛ لأن الأطعمة ذات الأصل النباتي هي مزيج معقد من المركبات النشطة بيولوجياً، وكذلك ترتبط المعلومات حول التأثيرات الصحية المحتملة للمركبات الكيميائية في النبات مع المعلومات المتعلقة بالآثار الصحية من الأطعمة التي تحتوي على تلك المواد الكيميائية النباتية¹.

مشكلة البحث:

تكمن مشكلة البحث في تحديد المقصود بالفلافونويدات، وهل تعد جزءاً من الكيمياء النباتية ولها نشاط استروجيني أم لا، كذلك يتوخى البحث تحديد كون الفلافونويدات من المركبات المضادة للأورام وهل تعد مركبا كيميائياً نشطاً بيولوجياً، وما حدود هذا النشاط أن وجد، وما أثارها على الصحة البشرية؟.

ثانياً: الفلافونويدات:

(1) مفهوم الفلافونويدات:

الفلافونويدات هي عبارة: ((عن مركبات فينولية متعددة ذات وزن جزيئي منخفض))²⁻³ موجودة بشكل مطلق في النباتات، ((ولها نشاط بيولوجي))⁴ ((وكذلك دور حيوي في خلايا التخليق (التركيب الضوئي))⁵.

(2) وجود الفلافونويدات:

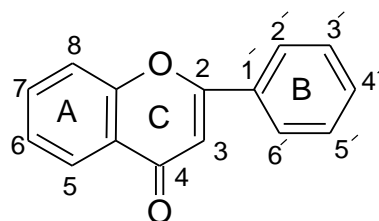
وتنتشر الفلافونويدات بشكل واسع في المملكة النباتية⁵، وتوجد الفلافونويدات في الخضروات والفاكهة، والمكسرات، والبذور الجذعية، والزهور، والشاي، والنبذ الخ، وعادة ما تنقسم إلى ست فئات بما في ذلك مركبات الفلافونول، مركبات فلافون، مركبات فلافونون، مركبات 3- فلافانول، مركبات أنثوسيانيدين، مركبات أيسوفلافون. وهي جزء لا يتجزأ من غذائنا اليومي^{6,1}. ويقدر الاستهلاك اليومي من الفلافونويدات بـ 1-2 غ / يوم². في حين قدر معدل الاستهلاك من فلافونولات والفلافونات، بـ 23 ملغ / يوم ويتوسطها، فلافونول والكويرسيتين بمعدل 16ملغ / يوم³ ويبيّن جدول-1 مختلف أنواع الفلافونويدات الموجودة في مصادر غذاء حياتنا اليومية^{7,1}.

جدول (1) الفلافونويدات وشيوعها في النظام الغذائي للإنسان.

الفرع الرئيس للفلافونيد	المصدر الغذائي	ممثل الفلافونويدات
فلافونولات	البصل، اللفت، القرنبيط التفاح، الكرز، الطماطم، التوت، الشاي، والنبذ الأحمر	كامفيرول، ميريستين، كيرسيتين، وروتين
فلافونات	الكرفس، البقدونس، الزعتر، والفلفل الأحمر	أبيجينين، شريسين، وليوتيونين
فلافونونات	الحمضيات والخوخ	هيسيريتين، إيروديكتيول، ونارينجين
3- فلافانولات	التفاح، الشاي، والكاكاو	كاتشين، جالكاتشين، وإبيكاتشينات
أنثوسيانيدينات	الكرز والعنب	سيانيد، ديلفينيدين، مالفيدين، وبيونيدين
أيسوفلافونات	فول الصويا، البقوليات	جينستين، جلايستين، وفورمانانتين

(3) تركيبة الفلافونويدات:

وتتكون الفلافونويدات من خمس عشرة ذرة كربون أساسية (ست ذرات كربون- ثلاث ذرات كربون- ست ذرات كربون)، والتركيب الأساسي للفلافونويد هي نواة 2- فينيل بتزو- جاما- بيرون والتي تتكون من حلقتي بنزين (A) و(B) ترتبط من خلال حلقة بيرانية غير المتجانسة (C)⁵، كما هو موضّح في الشكل-1.



شكل- 1: 2- فينيل بنزو- ٧- بيرون (فلافون)

بعض الفلافونات والفلافونولات المهمة الشائعة تمت وضعها في جدول- 2:

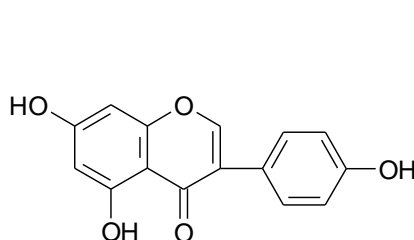
جدول(2) الاسم الشائع والاسم الكيميائي لبعض الفلافونات والفلافونولات

الاسم الشائع	الاسم الكيميائي
فلافون	2- فينيل- بنزو- ٧- بيرون
كريسين	5.7- ثنائي هيدروكسي فلافون
ابيجينين	4، 5.7- ثلاثي هيدروكسي فلافون
لوتيولين	4، 3، 5.7- رباعي هيدروكسي فلافون
فلافونول	3- هيدروكسي فلافون
جلانجين	5.7- ثنائي هيدروكسي فلافونول
كامفيرور	4، 5.7- ثلاثي هيدروكسي فلافونول
كويرسيتين	4، 3، 5.7- رباعي هيدروكسي فلافونول
ميريستين	5، 4، 3، 5.7- خماسي هيدروكسي فلافونول

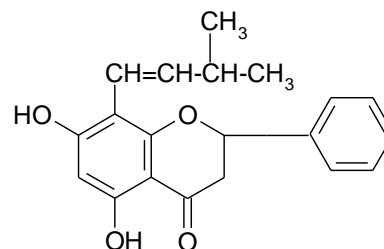
ثالثاً: الفلافونويدات والنشاط الأستروجيني:

تعد الأيسوفلافونات من المجموعات الرئيسية في الفلافونويدات والتي تتميز بنشاطاتها الأستروجينية، وعلى سبيل المثال، جينيستين (ينتمي الى مجموعة الأيسوفلافونات) (مركب- 1). وهذا يستنتج من الإدراك المبكر بأن مرض حمية النعجة في أستراليا كان سببه مكونات الايسوفلافون لنبات البرسيم الموجودة في مراعيها، وفي البحث الحديث تم عزل أوستروجين نباتي جديد⁹، 8- ايسوبنتينيل نارينجينين(مركب- 2)، من خام عقار تايلاندي المستخرج من لب سيقان نبات *Anaxagorea lutzonensis*. وفي اختباره خارج الجسم وجد أن هذا الفلافونون يحتوي على أوستروجين (هرمون مثير للدورة النزرية) ذي فعالية مضادة أكثر من جينيستين كما أن وجود مجموعة 8- ايسوبنتينيل (CH_3-) عامل مهم لربط أوستروجين المستقبل. ومركبات فلافونات مثل، فلافانونات وفلافونولات مع مجموعة ايسوبنتينيل عند كربون- 8 أظهرت أيضاً انجذاباً كبيراً للأستروجين المستقبل في حين 8- ايسوبنتينيل أيسوفلافونات لم يكن نشيطاً، مع العلم أن انتقال مجموعة أيسوبنتينيل من كربون- 8 إلى كربون- 6 أدى إلى فقدان نشاطها، ولكن لم يكن هناك أي اختلاف في النشاط بين تماثل الصور اليميني والشمال ل 8- ايسوبنتينيل نارينجينين، وفي اختبار كل من أيسوبنتينيل نارينجينين (30ملليجرام/كيلوجرام/ يوم) وأوستروجين (0.01 ملليجرام/كيلوجرام/يوم) وجد أنهم يوقفون الزيادة في الإفراز البولي في الجسد الممتص لها (هيدروكسي- برونين (Hydroxyproline)، بيريدينولين(Pyridinoline) وديوكسيبيريدينولين (Dexopyridoline)) كما يعملون على تقليل الكثافة المعدنية في الجسم والذي يسببه استئصال المبيض عندما يعطى تحت الجلد لمدة أسبوعين¹⁰. في عام 1993، أثبت الباحث ميكسيسيك (Miksicek) أن العديد من مركبات الفلافونويد تمتلك أنشطة أوستروجينية أكثر من

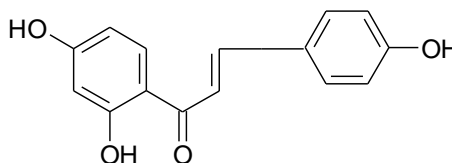
السابقة¹¹، وربما أنهم أقل فعالية من 17- بيتا- استراديول (β -17- estradiol)، ولكنه يظهر فعالية عقاقيرية، عند التراكيز الأمثل، والتي تتكافأ مع الهرمون الطبيعي. كل الفلافونويدات الفعالة تحتوي على هيدروكسيولات تأخذ موقع 7 و4 في نواة فلافون أو 4،4 لجزيء شالكون، كل من أبيجينين و4،4- ثنائي هيدروكسي شالكون (مركب- 3) أظهر نشاطاً مشابهاً لـ 17- بيتا- استراديول عندما اختبرت مقدرتهم لتحفيز تكاثر خلايا أوستروجين المتوقفة على الخلايا الورمية في صدر الإنسان. ووجود مثل هذه الفلافونويدات في الغذاء الطبيعي للإنسان عادةً يعد غير ضار بسبب عدم تواجد أي أوستروجين نباتي في كمية كافية من الطعام للحصول على نتيجة فسيولوجية منطقية. ومع ذلك، فإن هذا ربما لا يمكن تطبيقه على الأشخاص المقتصرين في طعامهم على الخضر والحبوب والفاكهة، وخاصة الذين يتناولون البقوليات في طعامهم التي تحتوي على نسبة عالية من أيسوفلافونويد، مثل فول الصويا والحبوب. وفي الواقع فإن إضافة مطولة لغذاء 25 امرأة من ذوات سن اليأس (سن انقطاع الطمث بين 45- 50) ليس لديهم أي أعراض مرضية من فول الصويا وبزر الكتان ويرعم البرسيم الأحمر وجد أن له تأثير أوستروجيني ملحوظ على نضج مهبلية وعلى قوة الجريب (كيس أو تجويف صغير) المثير للهرمون¹².



1. genistein



2. 8 – isopentenylaringenin



3. 4, 4' – dihydroxy chalcone

رابعاً: مفعول الفلافونويدات المضادة للأورام عن طريق تسمم الخلايا:

يوجد العديد من الأبحاث الإحيائية لمعالجة عوامل السرطان بالنباتات، وخصوصاً تلك المعرفة والمستخدمة في الطب الشعبي، وأدى ذلك إلى عزل ومعرفة عدد كافٍ من كل أنواع الفلافونويدات ذات المكونات الفعالة، مثلاً كاتشينات، فلافانات، شالكونات، فلافانونات، فلافونات، فلافونويدات ثنائية وفلافونولات. على أي حال، فإن اختيار عدد من خطوط الخلايا المستخدمة في الاختبارات الإحيائية كانت متنوعة. وهنا سوف نعطي فقط أمثلة للمقارنة الحديثة بين كل أنواع الفلافونويدات المختلفة.

في البحث عن المكونات السامة للخلايا في الأجزاء الهوائية لنبات البصل فصيلة القرنبي أو البقل¹³، وجد أن 6،2،4- ثلاثي هيدروكسي- 4- ميثوكسي ثنائي هيدروشالكون (مركب- 4)، 6،2- ثنائي هيدروكسي- 4- ميثوكسي ثنائي هيدروشالكون (مركب- 5) و4،2- ثنائي اسيتوكسي شالكون (مركب- 6) لها فعاليات نشطة حديثة ضد سرطان

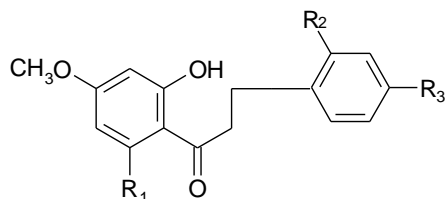
الدم وسرطان خلايا الرئوية غير الصغيرة وسرطان القولون. وعلى أي حال، فالمركب الأقوى والفعال كان 6،2- ثنائي اسيتوكسي- 4،4- ثنائي ميثوكسي ثنائي هيدروشالكون (مركب- 7)، اذ لوحظ أن له فعالية مختارة لخطوط خلية سرطان الدم. حيث تم عزل شالكون وبيديسين (5،2- ثنائي هيدروكسي- 6،4،3- ثلاثي ميثوكسي شالكون) (مركب- 8) من أوراق نبات *Fissistigma languinosum*¹⁴. ومن نفس النبتة تم عزل مركبين جديدين من الشالكونات هما: فيسستين (مركب- 9) وأيسوفيسستين (مركب- 10) حيث أوضحنا السمية مضاد لخلايا كب (KB) (خط الخلية المستمدة من سرطان الإنسان من الباعوم الانفي، وتستخدم كمقايضة لعامل مضاد الأورام. وقد تم الإبلاغ عن خلايا كب لاحتوائها فيروس الورم الحليمي البشري). وقد تم عزل اثنا عشر مركبا من مركبات الفلافونويدات السامة للخلايا، سبعة فلافونات، ثلاثة فلافونات واثان فلافونات ثنائية، من جذور *Muntingia calabura*¹⁵. وعلى سبيل المثال، 3،8- ثنائي هيدروكسي- 5،4،7- ثلاثي ميثوكسي فلافون (مركب- 11) حيث أظهر فعالية أكثر ضد خلايا سرطان الدم من الفلافونات المماثلة. وفي عام 1997 قام الباحث سيو (Seo) وآخرون بعزل سلسلة من مشتقات برينيل غير المألوفة والمعزولة من نبات *Monotes engleri*¹⁶ والتي تعد من الأمثلة على الفلافونويدات السامة للخلايا، والتي بدورها أظهرت فعالية قوية ضد صفيحة خطوط خلايا الإنسان (panel of human cell). وعلى سبيل المثال، مركب 8،6- ثنائي برينيل اريوديكتيول (6،8- Diprenyleriodyol) ومركب هيرافانون (Hiravanone) (8،6- ثنائي برينيل- 3- مثيل أريوديكتيول)، كلاهما يحتوي على سلسلتين جانبيتين من برينيل، ووجد أن لهما فعالية قوية ضد صفيحة خطوط خلايا الإنسان أقوى من أي مركب أخر له 2،1- ثنائي مثيل الليل كمجموعة مستبدلة عند ذرة الكربون السادسة. أما مركب- 12 ومركب- 13، فيعتبران من المركبات الفلافونويدات ذو خماسية الحلقة المعزولة من أوراق نبات *Baekea frutescens*، حيث تبين أن لهما فعالية سامة قوية ضد خلايا سرطان الدم في عينة النسيج الانستباتي البكتيري¹⁷. ومن ساق نبات *Cudrania tricuspidata* تم عزل ثلاثة مركبات سامة للخلايا محتوية على مجموعة بنزيل ثنائي هيدروفلافونات: 8،6- ثنائي- بارا- هيدروكسي بنزيل تكسيفولين¹⁸ (مركب- 14) و8- بارا- هيدروكسي بنزيل تكسيفولين (مركب- 15) و6- بارا- هيدروكسي بنزيل تكسيفولين (مركب- 16). وهذه المركبات كانت سامة لخطوط خلايا الإنسان الورمية مثل، الجلد، دم، القولون، والكروي.

إن العديد من الفلافونويدات السامة للخلايا تم عزلها من نوع *Scutellaria*. وأحد هذه الاكتشافات المبكرة مركب سكيلوكاب فلافون- II (2،5- ثنائي هيدروكسي- 6،8،7،6- رباعي ميثوكسي فلافون) (مركب- 17) المعزولة من جذور *Scutellaria baicalensis*، والذي أبدى فعالية ضد خلايا سرطان الدم¹⁹. وفي أغلب الدراسات الحديثة لمستخلصات جذور *Scutellaria indica* تم التعرف على اثنين من مركبات الفلافونويدات وثلاثة من مركبات فلافونويدات²⁰، ولكن اثنين منهم أظهر أهمية تجاه الفعاليات السامة وهما: وجونين (Wogonin) (7،5- ثنائي هيدروكسي- 8- ميثوكسي فلافون) و5،2،5- ثلاثي هيدروكسي- 8،7- ثنائي ميثوكسي فلافون، مع العلم أن المركب الثاني أظهر فعالية أكثر ضد خلايا سرطان الدم.

إن التركيب الكيميائي لهذه الفلافونويدات متشابهة وذلك بأن كلاهما يحتويان على 2- هيدروكسيل ولهذا ربما يعدان من المركبات السامة للخلايا. ومن الاكتشافات المبكرة الجديدة في الأبحاث الأحيائية أيضاً مركبات الفلافونويدات الثنائية (باي- فلافونويدات)، مثل هينوكيفلافون²¹، حيث تم عزله من نبات *Rhus succedanea* سنة 1989. وبمقارنة سمية هينوكيفلافون مع فلافونويدات الثنائية المتقاربة، وجد أن الارتباط 6،4 بين جزئيين من أبيضين يكون أهمية تجاه السمية. وعلى أية حال، من بين مركبات فلافونويدات الثنائية الثلاثة السامة المعزولة من نوع *Selaginella*، واحدة فقط، وهو كريبتوميرين (مركب- 18) تحتوي على هذا الارتباط، أما المركبات الأخرى: 7،4- ثنائي- O- مثل أمينتوفلافون و7- O- مثل روبوستافلافون (7- O- methylroboflavone)، كانت ذات سمية ضد

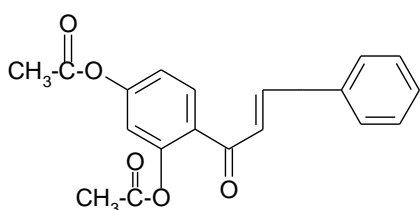
خطوط خلايا الإنسان متضمنة الثدي، الرئة، سرطان القولون، سرطان البروستات، ورم لحمي ليفي، سرطان الفم الجلدي وسرطان الدم²²، وثلاثة فلافونونات ثنائية: كاليكوبتيرون (مركب- 19)، أيسوكاليكوبتيرون (مركب- 20) و4-مثيل كاليكوبتيرون (مركب- 21) و5،5-ثنائي هيدروكسي-3،7،6،3 رباعي ميثوكسي فلافون (مركب- 22)، عزلت من زهور *Calycopteris floribunda* أوضحت فعالية سميتها ذات النطاق الواسع ضد صفيحة خطوط خلايا الإنسان²³. من بين الفلافونولات، مركب كوبرسيتاجيتين-3،7،6،3، 4-رباعي مثيل إيثر (مركب- 23)، المعزول من الجزء الخضري لنبات *Artemisia annua* وجد أن له فعالية سامة ضد سرطان الدم وسرطان الخلايا الرئوية غير الصغيرة وسرطان القولون والخلايا الأستروجينية المتوقفة على الخلايا الورمية في صدر الإنسان²⁴.

وفي استخلاص البراعم من نبات *Platanus orientalis*، أغلبية المكونات السامة كانت تحتوي على فلافونول جليكوسيد وكامفيرول-3-(3،2-ثنائي-E-بارا-كويومارويل رامنوسيد) (kaempferol-3-(2',3'-di-e-p-coumaroyl rhamnoside). كما يوجد أثنان من الفلافونونات التي تخضع لعمليات المثلة، تانجريت (4،8،7،6،5-خماسي ميثوكسي فلافون) (مركب- 24) ونوبيليتين (4،3،8،7،6،5-سداسي ميثوكسي فلافون) (مركب- 25) إذ تثبط من تكاثر الخلايا المحرقة السرطانية الضمامية (ورم خبيث في الصمام يحتوي على خلايا مغزلية) وفلافون آخر، فيتيكسيكاربين (5،3-ثنائي هيدروكسي-4،7،6،3 رباعي ميثوكسي فلافون) (مركب- 26) تم عزله من ثمار *Vitex rotundifolia*، وجد أن له فعالية تثبيطية ضد تكاثر كريات الدم البيضاء والتي تنتج من الغدة التيموسية وليس ضد كريات الدم البيضاء ذات الوظيفة الدفاعية لإنتاج أجسام مضادة²⁵. كما يوجد أبحاث أخرى تطبيقية على الفلافون البسيط أبيجينين، وتأثيرها الكيميائي على الأورام الجلدية في الفأر. وقد وجد أن أبيجينين تثبط فعال لسرطان اورنيثين بَشْرَوِي (*epidermal ornithine*)، كما أظهر قابليته في تقليل تحويل الورم الحليمي إلى ورم سرطاني²⁶. وفي اختبار السمية لواحد وعشرين مركبا من مركبات الفلافونويدات المعزولة من نبات نوع *Arnica* ضد خلية سرطان القولون المستقيمي وضد خلية سرطان الرئة الصغير، الفلافون، جاسوسيديين (4،7،5-ثلاثي هيدروكسي-3،6-ثنائي ميثوكسي فلافون) (مركب- 27) وجد أنه يعد من أكثر المكونات سمية²⁷. ويوجد اثنان من الفلافونويدات المعزولة من نبات *Scutellaria baicalensis* وهما: 2،7،5-ثلاثي ميثوكسي فلافون (مركب- 28) و3،2،7،5-رباعي هيدروكسي فلافون (مركب- 29) لهما فعالية تثبيطية قوية ضد الأورام المنشئة²⁸. والروتينويدات المتمثلة في امورسفيسبيرونون (مركب- 30) وتيفروسين (مركب- 31) المعزولة من نبات *Amorpha fruticosa* أيضاً لها فعالية تثبيطية ضد الأورام المنشئة ومثبط للأورام الجلدية في جسم الفئران²⁹. مركب 7،3-ثنائي ميثوكسي فلافون أظهر فعاليته ضد الاجتياح المعاكس ضد اجتياح اوستروجن التابع لخلية سرطان الثدي الإنسان في أجزاء قلب الجنين عند تركيز يتراوح ما بين 1 إلى 100 ميكرومول.

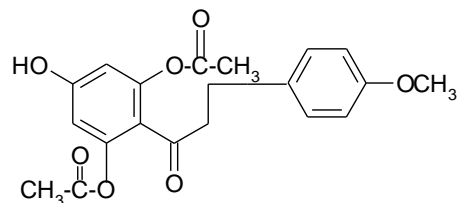


4. $R_1 = OH; R_2 = H; R_3 = OH$ 4,2',6'-trihydroxy-4'-dimethoxy-dihydrochalcone

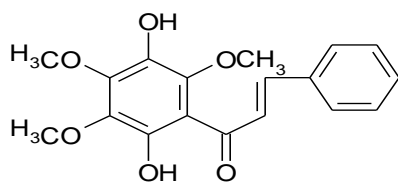
5. $R_1 = H; R_2 = OH; R_3 = H$ 2',6'-dihydroxy-4'-methoxy-dihydrochalcone



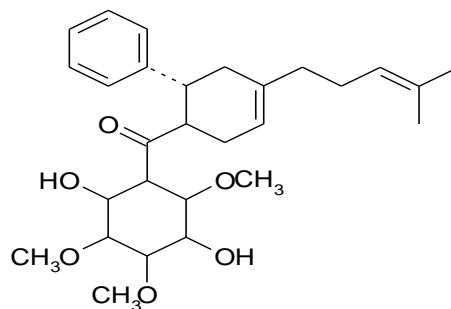
6. 2',4'-diacetoxychalcone



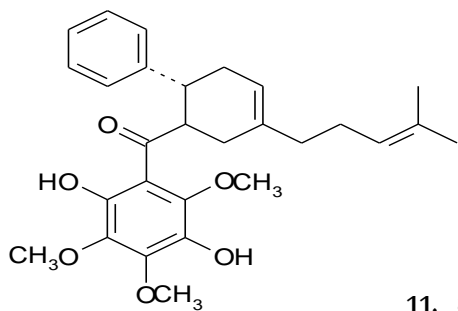
7. 2',6'-diacetoxy-4,4'-dimethoxydihydrochalcone



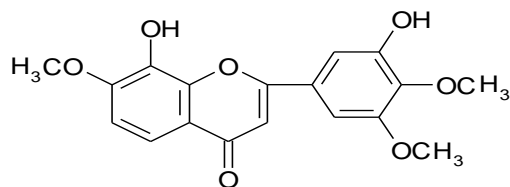
8. pedicin



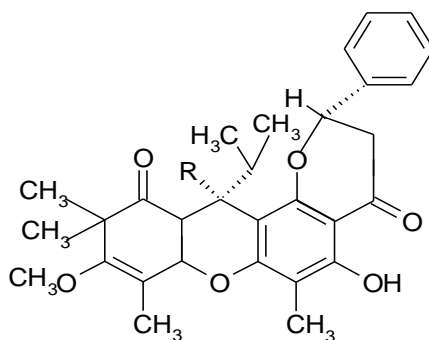
9. Fissionin



10. isofissionin

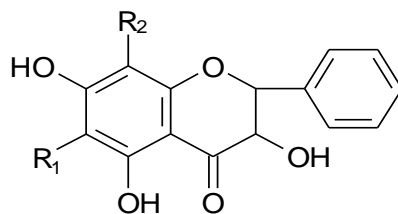


11. 8,3'-dihydroxy-7,4',5'-trimethoxyflavone



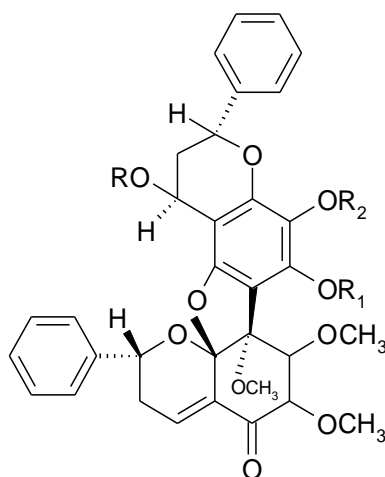
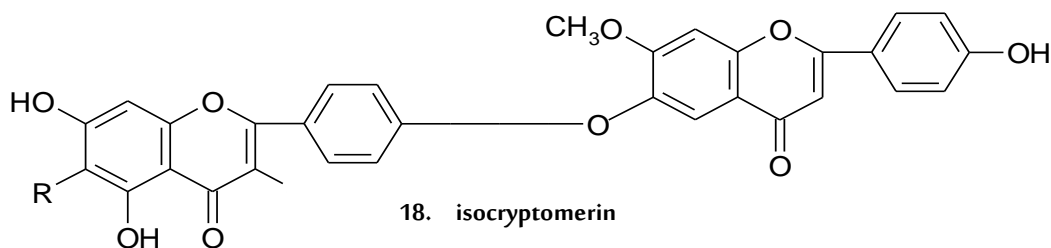
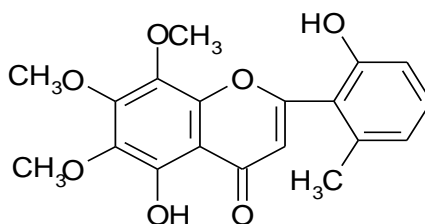
12. $R = \alpha-H$

13. $R = \beta-H$

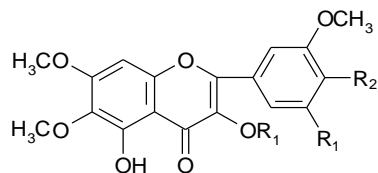


14. $R = R_2 = \text{HO-ph-CH}_2-$ 6,8-di-p-hydroxybenzyl taxifolin
 15. $R_1 = \text{H} ; R_2 = \text{HO-ph-CH}_2-$ 8-p-hydroxybenzyl taxifolin
 16. $R_1 = \text{HO-ph-CH}_2- ; R_2 = \text{H}$ 6-p-hydroxybenzyl taxifol

17. skullcapflavone-II

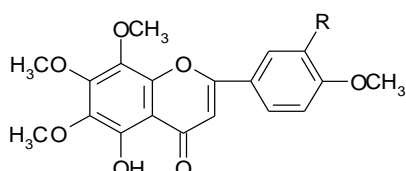


19. $R = R_2 = \text{CH}_3 ; R_1 = \text{H}$ calycopterone
 20. $R = R = \text{CH}_3 ; R_2 = \text{H}$ iso-calycopterone
 21. $R = R_1 = \text{H} ; R_2 = \text{CH}_3$ 4-dimethyl calycopterone



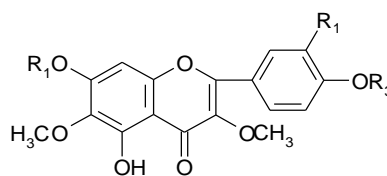
22. $R_1 = CH_3$; $R_2 = H$; $R_3 = OH$ 5, 5' - dihydroxy- 3, 6, 7, 3', - tetramethoxy flavone

23. $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OCH_3$ quercetagenin- 6, 7, 3', 4', - tetramethyl ether



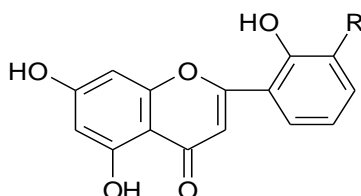
24. $R = H$ tangeretin

25. $R = OCH_3$ nobiletin



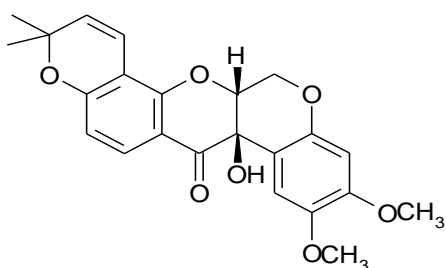
26. $R_1 = R_3 = CH_3$; $R_2 = OH$ vitexicarpin

27. $R_1 = R_2 = R_3 = H$ Jaceosidin

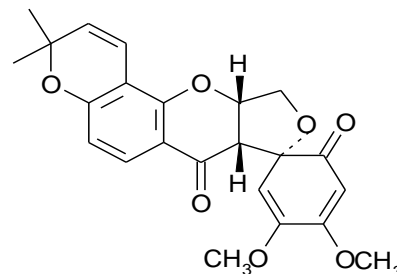


28. $R = H$ 5, 7, 2' - trihydroxy flavone

29. $R = OH$ 5, 7, 2', 3' - tetrahydroxy flavone



30. amorphispironone



31. tephrosin

خمساً: بعض النشاطات البيولوجية الأخرى للفلافونويدات:

من المعروف أن بعض الفلافونويدات تعمل كمضادات للتقلصات، وذلك عن طريق استرخاء الأمعاء الدقيقة لمختلف الثدييات⁸. وفي الأبحاث الحديثة على النباتات الطبية المستعملة تقليدياً في أوروبا لعلاج أمراض الجهاز التنفسي، توجد أربعة فلافونولات لها نشاط ضد التقلصات والتي تم استخلاصها من الأجزاء الهوائية لنبات³⁰ *Artemisia abrotanum*. وهي كويرسيتاجيتين- 4, 7, 6, 3- رباعي مثيل أيثر (مركب- 32) و 4, 6, 3- ثلاثي مثيل أيثر (مركب- 33) وكويرسيتين- 4, 3- ثنائي مثيل أيثر (مركب- 34)، حيث تبدي هذه المركبات الثلاثة تأثيراً استرخائياً على القصبة الهوائية في الخنزير الهندي، بينما المركب الرابع، كويرسيتين- 3, 7- ثنائي مثيل أيثر (مركب- 35) فهو أقل تأثيراً. وكذلك كويرسيتين- 3- جلوكوسيد وروتين المستخلصان من الأجزاء الهوائية لنبات *Conzya filaginoides* يحثان على تركيز

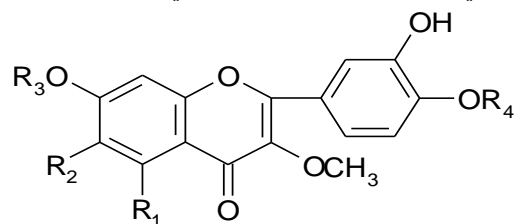
معتمد لتثبيت الانقباضات التلقائية في الجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة للجرذ³¹. كما تم الاستدلال على أن روتين يحث على استرخاء العضلات الملساء في مختلف الأجزاء الأخرى مثل قولون الخنزير الهندي ومعني الاثنا عشر في الجرذ³².

إن الفلافونويدات تظهر أيضاً نشاطاً ضد البكتريا، فنبات *Euphorbia hirta* وجد أنه يستعمل لعلاج الإسهال وبعض الأمراض المعدية الأخرى³². حيث قام العالم غالفز (Galvez) وآخرون عام 1933 بإثبات أن المادة الفعالة في نبات *Euphorbia hirta* هي كويرسيتين-3- رامنوسيد (كويرسيتين) لها نشاط مضاد للإسهال، وذلك بالتجفيف التام للمادة المستخلصة من كامل النبتة والمستخدمه ضد الإسهال الذي يحدثه زيت الخروع، وحامض أراشيدونك للمادة $[CH_3(CH_2)_3(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_3COOH]$ وبروستاجلاندين- E_2 (وهي مجموعة كبيرة من مشتقات الأحماض الدهنية التي لها نطاق واسع من الانتشار البيولوجي ذات طبيعة تنظيمية حيث تعمل كمؤثرات بسيطة في الفعل الهرموني ولكنها لا تعمل كهرمونات كما أنها تعمل على تنظيم والتحكم في عمل ATP). واستعمال نبات *Microtea debilis* في الطب التقليدي أو الشعبي في علاج وجود البروتين في البول قد تم توضيحه بواسطة تأثير الأدينوسين- A_1 (أي قاعدة نيروجينية تدخل في تركيب DNA وجريئة ATP) المضاد باستخدام مركب سيرسيمارين [سكويوتيلارين-6-7 ثنائي مثيل أثير-4- جلوكوسيد] (مركب-36)، وهو الفلافون الرئيسي في نبات *Microtea debilis*³³.

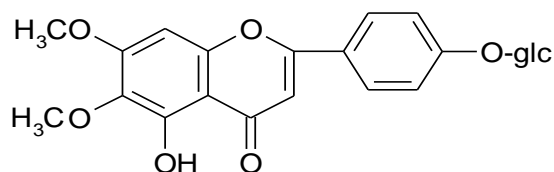
إن العديد من الفلافونويدات أظهرت خاصية التحفيز غير المتوقع كمواد حامية للكبد¹⁰، وفي الأبحاث الحديثة التي أجريت على استخلاص الجذمار (ساق أرضية شبيهة بالجذر) لنبات *Smilax glabra* وجد أنه يحسن بشكل واضح الكبد المتضرر والمسبب للحساسية المفرطة تجاه كلوريد بيكريل وذلك عند إعطائها في مرحلة التأثير وليس في مرحلة التحفيز، وأحد هذه المركبات الفعالة تم التعرف عليها ك فلافانول، ثنائي هيدروكويرسيتين-3- رامنوسيد³⁴ (مركب-37)، واثنين آخرين من الفلافانولولات، ثنائي هيدروكامفيرول-3- رامنوسيد (مركب-38) و5،3،7،5- رباعي هيدروكسي فلافانول-3- رامنوسيد (مركب-39)، استخلصت من نفس النبتة، أيضاً أظهرت نشاطاً في حماية الكبد، ولكن لم تكن المركبات الفينولية نشطة³⁵. وقد تم استخلاص ثلاث أيسوفلافونات، 6،8- ثنائي برينيل جينيستين، 3،6- ثنائي برينيل جينيستين وديريس أيسوفلافون (مركب-4) (من نبات *Derris scandens*، حيث وجد أنها مضادة للفطريات ضد الكائن الممرض (المسبب للمرض كالجرثوم الخ) عند البشر³⁶. ويوجد العديد من الأعشاب الطبية التي تعطى في حالة القلق أو الخوف. وفي الوقت الحاضر اتضح التأثير المضاد للقلق باستخدام نبات *Passiflora coerulea* لوجود فلافون بسيط وهو شريسين³⁷ (6،7- ثنائي هيدروكسي فلافون) (مركب-41)، والذي يعمل كمطروحات تنافسية للعقار البنزوديازيبين³⁸ (Benzodiazepine). كما اظهر مركب أبيجينين المعزول من زهور نبات *Matricaria recutita* نفس النشاط في الفأر مع قليل من التأثير المهدئ³⁹. والفلافونويدات مثل جوسيبين⁴⁰ (مركب-42)، أبيكاتشين⁴¹، مورين وروتين⁴² وجد أن لها تأثيراً مسكناً ملحوظاً. وفي الدراسات السابقة، على الفعاليات المسكنة للفلافون المصنع التي تم مقارنتها مع فلافانول⁴³، وكل الفحوصات التي أجريت على فلافونويدات أظهرت تأثيراً مسكناً يعتمد على الجرعة ماعدا فلافانول، والاستبدال في موضع 5- هيدروكسيل قد زاد من تأثير المسكن في الغالب إلى ثمانية أضعاف بينما مجموعة الميثوكسيل في موضع ذرة الكربون-3 قد قللت من تأثير الفلافون، أما وجود الميثوكسي عند ذرة الكربون-6 أو ذرة الكربون-4 أدت إلى زيادة في التأثير إلى ضعفين ولكن الإحلال عند ذرة الكربون-7 أو ذرة الكربون-2 قللت القوة نسبياً.

وفي الصين يستعمل تقليدياً نبات *Artemisia annua* للوقاية من الملاريا، حيث تم التعرف على المادة الرئيسية الفعالة ك سيسكوتربين (Sesquiterpene)، لاكتون وأرتيمييسينين (Artemisinin). ولكن في عام 1987 أثبت العالم الفوردي (Elford) وآخرون أن الفلافونول، كاستيسين (3،5- ثنائي هيدروكسي-6،3،7،4- رباعي ميثوكسي فلافون) (مركب-

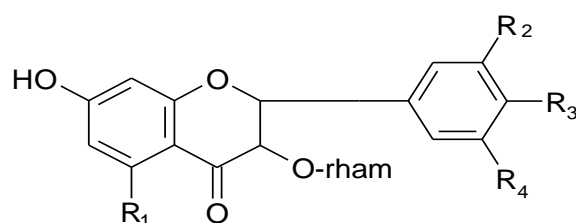
(43) ، يتواجد في كل أجزاء النبتة *Artemisia annua*، بينما أرتيمييتين (5- هيدروكسي - 3، 6، 7، 3، 4- خماسي هيدروكسي فلافون) (مركب- 44)، يتواجد في الخلايا المستنبطة (البكتريا أو الأنسجة الحية) وهذا يعزز من نشاط مركب أرتيمييسينين ضد الملاريا⁴⁴. في حين أظهرت تجارب سابقة نفس التأثير باستخدام 5 ميكرومول من كويرسيتاجيتين- 3، 6، 7- ثلاثي مثيل إيثر، مع العلم أن هذا التركيز غير سام⁴⁵. وهذا يوضح أن هناك تأثيرا تعاونيا على الأقل بين بعض الفلافونويدات وأرتيمييسينين في هذه النبتة. وفي النباتات الأفريقية الطبية وجد أن مضادات الملاريا مكونة من الفلافونويدات نفسها. وبالتالي، وجد أن المركبات الفعالة في نبات من نوع *Uvaria* هي: يوفاريتين (مركب- 45) ومشتقاته، دايوفاريتين (مركب- 46) وشاميوفاريتين⁴⁶ (مركب- 47).



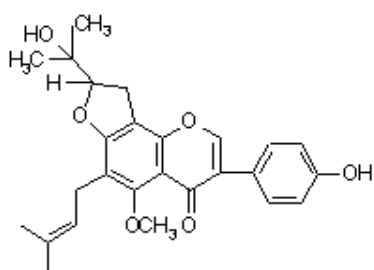
32. R₁ = H ; R₂ = OCH₃ ; R₃ = R₄ = CH₃ quercetagenin- 3 , 6 , 7 , 4'- tetramethyl ether
 33. R₁ = R₃ = H ; R₂ = OCH₃ ; R₄ = CH₃ quercetagenin- 3 , 6 , 4'- trimethyl ether
 34. R₁ = OH ; R₂ = R₃ = H ; R₄ = CH₃ quercetin- 3 , 4'- dimethyl ether
 35. R₁ = OH ; R₂ = R₄ = H ; R₃ = CH₃ quercetin- 3 , 7- dimethyl ether



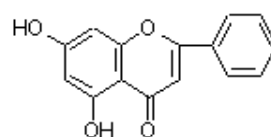
36. cirsimarin



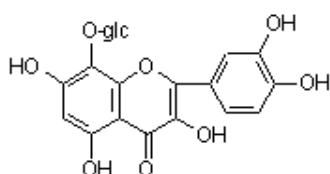
37. R₁ = R₂ = R₃ = OH ; R₄ = H dihydroquercetin- 3 – rhamnoside
 38. R₁ = R₃ = OH ; R₂ = R₄ = H dihydrokaempferol- 3- rhamnoside
 39. R₁ = R₃ = H ; R₂ = R₄ = OH 5, 7, 3¹, 5¹- tetrahydroxy flavanonol- 3- rhamnoside



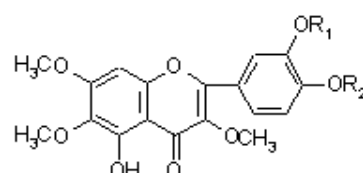
40. derrisisoflavone



41. chrysin

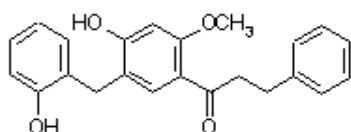


42. gossypin

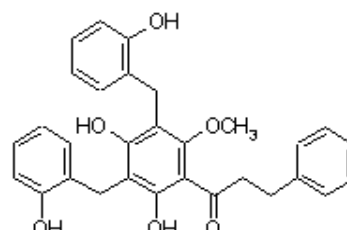


43. $R_1 = H$; $R_2 = CH_3$ casticin

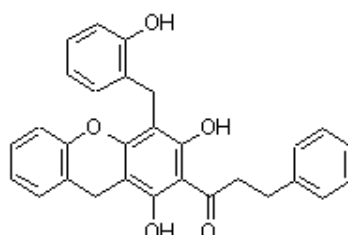
44. $R_1 = R_2 = CH_3$ artemitin



45. uvaretin



46. diuaretin



47. chamuvaritin

سادساً: الفلافونويدات والصحة البشرية:

تتواجد الفلافونونات في المأكولات والمشروبات النباتية، لذلك فان كميات مهمة منها تستهلك في طعامنا اليومي، وبالتالي فهي مرتبطة مع الطبيعة الغذائية والحسية المتنوعة في طعامنا النباتي. ومنذ عقود اكتشف أن الفلافونونات لها نشاطات مضادة للأكسدة في خارج الجسم الحي، ولكن لا يزال غير واضح ما إذا كانت تتواجد لها تأثيرات مفيدة داخل الجسم الحي. كما أن هناك العديد من النشاطات البيولوجية الأخرى للفلافونونات تم ذكرها سابقاً، حيث لم يتم التأكد من طبيعة تأثير الفلافونونات على الطبيعة البشرية، ولكن بعض التجارب الحديثة أثبتت أن لها تأثيراً كمضادات للأورام.

وفي سنة 1970 افترض أن متوسط ما نستهلكه من الفلافونيات الموجودة في الغذاء يقارب 1 جم في اليوم⁴⁷، وهذه الصورة كانت مبحثاً للتساؤل في الفحوصات الحديثة للفلافونيات الموجودة في بعض الخضروات والفواكه التي نعتد علمها في أكلنا⁴⁸. والقياسات المعتمدة على التحليل الحامضي لمستخلصات النبات الخام كانت في الغالب تحتوي على كميات مختلفة من كويرسيتين وكامفيرول، وعلى سبيل المثال، مستوى كويرسيتين في الخضروات المأكولة أقل من 10 ملليجرام/كيلوغرام ماعدا البصل واللفت والبركولي (نوع من القنبيط) والفاول السوداني فإنها تحتوي على 486 ملليجرام/كيلوغرام، وفي معظم الفواكه يبلغ مستوى الكويرسيتين إلى 15 ملليجرام/كيلوغرام ماعدا التفاح الذي يحتوي ما بين 21-72 ملليجرام/كيلوغرام، وفي الغالب هذه القيم ربما تكون في الجانب الأدنى لأنه قد يكون هناك فقد للفلافونيات أثناء التحلل الحامضي. وقد أثبتت التجارب أن الكويرسيتين على وجه التخصيص يخضع لتحليل أكسدي في المحلول الحامضي الساخن.

أما الدراسات المتعلقة لمحتوى الفلافونيات في المشروبات الشائعة فتدل على أن عصائر الفواكه تحتوي على أقل من 5 ملليجرام/لتر، ماعدا عصير الليمون فإنه يحتوي على 7 ملليجرام/لتر، وعصير الطماطم يحتوي على 13 ملليجرام/لتر. وبالمقارنة مع مشروبات الشاي فإن الشاي يحتوي على 50 ملليجرام/لتر من الفلافونيات الثلاثة الشائعة.

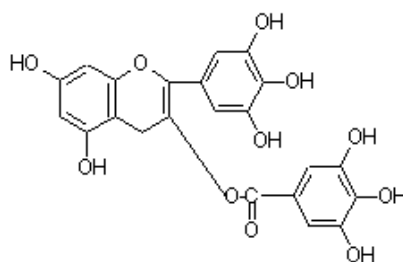
وعلى ما تقدم أعلاه فإن هناك تراكيز عالية من الفلافونيات موجودة في الغالب كالجليكوسيدات في الخضروات مثل البصل والفاكهة مثل التفاح، وفي المشروبات مثل الشاي، ولكنها لا تشير بشكل مباشر لتأثير مضاد للسرطان. والدراسات الحديثة الثلاثة للفلافونيات في فول الصويا والشاي تشير بشكل مباشر إلى أن الفلافونيات الموجودة في الغذاء تستخدم لعلاج الأورام.

وأول دراسة ركزت على جينيسيتين ألييسوفلافوني وهو أوستروجين نباتي الموجود في فول الصويا، الذي وجد أنه يوقف عمل عامل الاستنساخ الذي يعرف بعامل ككات (CCAAT)، وبذلك فإن خلية السرطان تجوع وتموت، حيث يعد جينيسيتين المتواجد غالباً في فول الصويا من الفلافونيات التي لها القدرة على إيقاف نمو الأورام وتكوين الأوعية الدموية الجديدة ليس لها آثار ضارة على الخلايا الطبيعية⁴⁹.

أما الدراسات الأخرتان فقد اهتمت بالفلافونيات الموجودة في الشاي وميزات شرب العديد من أكواب الشاي، كلا الدراستين تجذب الانتباه للتركيز النسبي العالي للكاتشينات (3- فلافونول) وعلى وجه التخصيص إبيجالوكاتشين-3- جاليت (مركب-48) والذي يرمز له ب (EGCG) والمتواجد في الشاي⁵⁰. فالأورام البشرية تحتاج إلى إنزيمات بروتينية محللة لهاجم الخلايا، وأحد هذه الأنزيمات إنزيم يوروكيناز (urokinase) حيث لوحظ أن تثبيط هذا الأنزيم يقلل من حجم الورم، وقد يؤدي إلى اختفائه كلياً في الفأر. في الدراسة الأولى، يرتبط مركب EGCG مع إنزيم يوروكيناز بحجب الحمض الأميني هيسيتيدين وسيرين في موقع الحفاز. وعلى الرغم من ذلك فإنه يعد مثبطاً للأنزيم يوروكيناز مقارنة بالأدوية المصنوعة مثل إميلوريد (Amiloride)، حيث يستهلك مركب EGCG من قبل البشر بمستويات عالية، وشرب كوب واحد من الشاي يحتوي على 150 جرام من مركب EGCG بينما أقصى جرعة محتملة من دواء إميلوريد تساوي 20 ملليجرام في اليوم. وبذلك فإن وجود مركب EGCG في الشاي يعترض النشاط الكيميائي للأنزيم يوروكيناز وبذلك يكون من الأغذية المهمة في تقليل الأورام البشرية⁵¹⁻⁵² (السرطان).

أما الدراسة الثانية لمركب EGCG فتدل على أنه قادر على تثبيط تكوين الأوعية الدموية الجديدة (العملية الأساسية في نمو الأوعية الدموية اللازمة لنمو الأورام وانتشارها)، لأن نمو كل الأورام يعتمد على تكوين الأوعية الدموية الجديدة وهذه الظاهرة تشرح من جديد أن شرب الشاي مفيد في تجنب ظهور العديد من الأورام البشرية⁵⁵.

وبناء على ما تقدم اعلاه، فإن الشاي يعتبر مصدر غذائي رئيسي للفلافونويدات ويحتوي على نسبة عالية من فلافان-3- أول كاتشينات في اوراق الشاي الجافة (الأخضر أو الأسود)⁵⁶. ومع ذلك، فإن نتائج التحاليل الوصفية لاستهلاك الشاي لم تنتج أدلة ثابتة على الوقاية من السرطان (الجدول-3). في حين أن الشاي الأخضر تم توثيق قدرته على انخفاض مخاطر أو الوقاية من مرض السرطان البروستات⁵⁷⁻⁵⁸، والثدي⁵⁹⁻⁶⁰، والرئة⁶¹، والمبيض⁶²⁻⁶³، والكبد⁶⁴، والمعدة⁶⁵. كما يوجد دراسات أخرى توضح أنه لا يوجد علاقة بين استهلاك الشاي وخطر سرطان المبيض⁶⁶⁻⁶⁸، المعدة⁶⁹⁻⁷⁰، والقولون⁷¹، وعلى سبيل المثال، وثقت بعض الدراسات تأثير شرب الشاي (18-25% = 2 كوب = يوم) على الوقاية من سرطان الرئة⁶¹ وسرطان بطانة الرحم⁷²، حيث لوحظ أن استهلاك 5 اكوب من الشاي الأخضر او اكثر يوميا يعمل على الوقاية ضد سرطان المعدة⁶⁵.



48. epigallocatechin-3-gallate

جدول (3) التحاليل الوصفية لتأثيرات الفلافونويدات على مخاطر السرطان.

رقم المرجع	النتيجة	نوع الورم
57	الشاي الأخضر له تأثير وقائي ضد سرطان البروستات في تجربة واحدة ذات تحكم عشوائي	البروستات
73	امتصاص مركب جينيستين ومركب ديدزين لهما علاقة بانخفاض خطر الإصابة بسرطان البروستات	
58	تأثير وقائي للشاي الأخضر وليس للشاي الأسود في السكان الآسيويين	
74	الحد من مخاطر السرطان الثدي عند النساء الآسيويات وبعد سن اليأس باستخدام الايسوفلافون المعزول من فول الصويا	ثدي
75	زيادة كثافة الثدي عند النساء قبل انقطاع الطمث باستخدام الايسوفلافون المعزول من فول الصويا	
76	انخفاض صغير لخطر السرطان مع تناول فول الصويا	
77	تقليل خطر السرطان مع زيادة تناول فول الصويا	
59	الحد من مخاطر السرطان مع استهلاك الشاي الأخضر	
60	الحد من مخاطر السرطان باستهلاك 5 اكواب من الشاي الأخضر	رئة
78	الحد من مخاطر السرطان في بعض السكان	
61	انخفاض نسبة خطر السرطان الى 18% بزيادة استهلاك الشاي الأخضر (2 كوب يوميا)	
66	لا علاقة بين استهلاك القهوة والشاي وخطر السرطان في دراسة إبيك	المبيض
62	الشاي الأخضر وتأثيره الوقائي ضد السرطان	
63	دور وقائي للشاي الأخضر على سرطان المبيض وسرطان بطانة الرحم	

رقم المرجع	النتيجة	نوع الورم
67	لا علاقة بين استهلاك الشاي وخطر الإصابة بسرطان المبيض	
68	لا علاقة بين شرب الشاي والقهوة وسرطان المبيض	
72	تناول 2 كوب من الشاي الأخضر يؤدي الى خفض نسبة الاصابة بالسرطان الى 25%	بطانة الرحم
64	تأثير وقائي للشاي الأخضر على الأورام الأولية	الكبد
65	تناول 5 اكوب من الشاي الأخضر لع مفعول وقائي ضد السرطان.	معدي
69	لا علاقة بين استهلاك الشاي الأخضر وخطر السرطان	
71	لا يوجد ارتباط بين استهلاك الشاي الأخضر والأسود	القولون

سابعاً: الخاتمة:

ان الفلافونويدات تؤلف مجموعة واسعة من المركبات البيولوجية النشطة التي توجد بوفرة في المملكة النباتية والمتناول الغذائي، حيث تؤثر بشكل حاسم على العديد من العمليات المناعية الخلوية المرتبطة بتطور وتقدم السرطان. حيث يوجد الكثير من الأدلة على أن مركبات الفلافونويد لها تأثيرات مهمة على تثبيط التسرطن. لذلك لاقت الفلافونويدات الكثير من الاهتمام في المؤلفات على مدى عشر السنوات الماضية، حيث، أصبحت هذه الفئة من المنتجات الطبيعية موضوع البحث المضاد للعدوى؛ لهذا تم عزل واكتشاف العديد من المجموعات المحتوية على تركيبة الفلافونويدات المضادة للورم. وقد عززت التجارب فكرة أن مركبات الفلافونويد يمكن أن تكون عوامل مفيدة مضادة للسرطان. وتجدر الإشارة إلى أن معظم مجال الأبحاث الفعالة للفلافونويدات في الوقت الحاضر تكمن في إمكانية الإسهام الطبي لجعل الفلافونويدات في خدمة صحة البشرية. وقد نشر عن الممارسات الواسعة للفعالية البيولوجية للفلافونويدات، وهي: المضادة للتقلصات، مضاد للبكتيريا، حماية الكبد، مضاد للفطريات، علاج للملاريا.

شكر وتقدير

لا أجد الكلمات المناسبة للتعبير عن شكري وتقديري للدكتور عمر أحمد باسودان، كلية الصيدلة، جامعة الملك سعود- السعودية، والدكتور عاطف عبد العزيز، كلية العلوم والآداب بشرورة، جامعة نجران- السعودية لمواظبتهما على تقديم العون خلال فترة تحرير البحث وكتابته. كما اشكر جامعة نجران، المملكة العربية السعودية لتقديم الدعم المادي والمعنوي اثناء عمل هذا البحث.

المصادر والمراجع

- 1- Tripoli, E., Guardia, ML., Giammanco, S., Majo, D.D., Giammanco, M., (2007). "Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties": A review. Food Chemistry; 104: 466- 479.

- 2- Fernandez, S.P., Wasowski, C., Loscalzo, L.M., Granger, R.E., Johnston, G.A.R., Paladini, A.C, Marder, M., (2006). "Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides". *European Journal of Pharmacology*; 539: 168- 176.
- 3- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobliya, D.J., (2002). "Flavonoids antioxidants: Chemistry, metabolism and structure- activity relationships". *The Journal of Nutritional Biochemistry*; 13: 572- 584.
- 4- Muhaisen, H.M., (2017). "Antimicrobial flavonoids and their role in plant animal interactions". *Arab journal of sciences and research publishing (journal of medicinal and pharmaceutical sciences)*; Vol.4(1):13- 30.
- 5- محيسن حسن محمود، " الفلافونويدات المضادة للميكروبات ودورها في تفاعلات النبات والحيوان"، *مجلة العلوم الطبية والصيدلانية، المجلد الاول، العدد الرابع، 13- 30، 2017*
- 6- Cushnie, T.P.T., Lamb, A.J., (2005). "Antimicrobial activity of flavonoids". *International Journal Of Antimicrobial Agents*; 26: 343- 356.
- 7- Prey, J.O., Brown, J., Fleming, J., Harrison, P.R., (2003)." Effect of dietary flavonoids on major signal transduction pathways in human epithelial cells". *Biochemical Pharmacology*; 66: 2075- 2088.
- 8- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L., (2003)."Flavonoids: Promising Anticancer agents". *Medicinal Research Reviews*; 23: 519- 534.
- 9- Hari, K.N., Kesava, V. K. R., Ravikumar, A., Supriya, M., Ram, C., Stanley, A. S..(2004). "Inhibition of Prostate Cancer Cell Colony Formation by the Flavonoid Quercetin Correlates with Modulation of Specific Regulatory Genes".*Clin Diagn Lab Immunol*;11(1):63- 9.
- 10- Kitaoka, M., Kdokawa. H., Sugano. M., Ichikawa, k., Taki, M., Takaishi, S., Lijima, Y., Tsutsumi, S., Boriboon, M., Akiyama. T., (1998). "Prenylflavonoids:: Anew class of non- steroidal Phytoestrogen (part). Isolation of 8- isopentenylnaringenin and an initial study on its structure- activity relationships". *Planta Medica*; 64: 511- 515.
- 11- Bolca, S., Wyns, C., Possemiers, S., Depypere, H., De Keukeleire, D., Bracke, M., Verstraete, W., Heyerick, A..(2009). "Cosupplementation of isoflavones, prenylflavonoids, and lignans alters human exposure to phytoestrogen- derived 17beta- estradiol equivalents".*J Nutr.* ;139(12):2293- 300.
- 12- Sylwia, G., Iwona, S., Iwona, Ł., Artur, G..(2014). "Are naringenin and quercetin useful chemicals in pest- management strategies". *J Pest Sci.* ; 87(1): 173–180.
- 13- Wilcox, G., Wahlquist, M.L., Burger, H.G., Medley, G., (1990). "Oestrogenic effects of plant foods in menopausal women". *British Journal of Medicine*; 301: 905±906.
- 14- Sak, K..(2014). "Characteristic features of cytotoxic activity of flavonoids on human cervical cancer cells".*Asian Pac J Cancer Prev.* ;15(19):8007- 19.
- 15- Alias, Y., Awing, K., Hadi, H.A., Thoson, O., Sevenet, T., Pais, M., (1995). "An animitotic and cytotoxic chalcone from *fissistigma lanuginosum*". *Journal of Natural Product*; 58: 1160- 1166.

- 16- Su, B.N., Jung, P. E., Vigo, J.S., Graham, J.G., Cabieses, F., Fong, H.H., Pezzuto, J.M., Kinghorn, A.D..(2003). "Activity- guided isolation of the chemical constituents of *Muntingia calabura* using a quinone reductase induction assay". *Phytochemistry* ;63(3):335- 41.
- 17- Seo, E.K., Silva, G.L., Chai, H.B., Chagwedera, T.E., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., Pezzuto, J.M., Kinghorn, A.D., (1997). "Cytotoxic prenylated flavanones from *Monotes engleri*". *Phytochemistry*; 45: 509- 515.
- 18- Goutam,B..(2015). "Goutam Brahmachari green synthetic approaches for biologically relevant heterocyclic". Elsevier inc.; 185- 208.
- 19- Lee, I. K., Kim, C. J., Song, k. S., Kim, H. M., Koshino, H., Uramoto, M., Yoo. I. D., (1996). "Cytotoxic benzylflavonols from *Cudania tricuspidata*". *Phytochemistry*; 41: 213- 216.
- 20- Li, C., Lin ,G., Zuo, Z..(2011). "Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix Scutellariae* and its bioactive flavones". *Biopharm Drug Dispos* ;32(8):427- 45.
- 21- Kowalczyk, E., Krzesiński, P., Kura, M., Niedworok, J., Kowalski, J., Błaszczuk, J..(2006). "Pharmacological effects of flavonoids from *Scutellaria baicalensis*". *Przeł Lek*;63(2):95- 6.
- 22- Lin, L.C., Kuo, Y.C., Chou, C.J..(2000). "Cytotoxic biflavonoids from *Selaginella delicatula*". *J. Nat. Prod.* ;63(5):627- 30.
- 23- Lin, L.C., Kuo, Y.C., Chou, C.J..(2000). "Cytotoxic biflavonoids from *Selaginella delicatula*". *Journal of Natural products*; 63(5):627- 30.
- 24- Sreekanth, P., Narayana, K., Shridhar, N.B., Bhat, A..(2006). "Toxicity studies of *Calycopteris floribunda* Lam. in calf, rabbit and rat". *J. Ethnopharmacol*;107(2):229- 33.
- 25- Tang, H.Q., Hu, J., Yang, L., Tan, R.X..(2000). "Terpenoids and flavonoids from *Artemisia species*". *Planta Med.* ;66(4):391- 3.
- 26- Haejin, K., Jin- Mu, Y., No, S. K., You, J. L., Jinhee, K., Dal- Seok, O., Se- Mi, O., Ok- Sun, B., Jun, L..(2012). "Cytotoxic compounds from the fruits of *Vitex rotundifolia* against human cancer cell lines". *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*; 55: 3: 433–437.
- 27- Judith, B. J. O., Prey, P.R. H..(2003). "Enhanced sensitivity of human oral tumours to the flavonol, morin, during cancer progression: involvement of the Akt and stress kinase pathways". *Carcinogenesis*; 24: 2: 171–177.
- 28- Kriplani, P., Guarve, K., Baghael, U.S.. (2017). "*Arnica montana* L.- a plant of healing: review". *J. Pharm Pharmacol* ;69(8):925- 945.
- 29- Iwase, Y., Takemura, Y., Ju- ichi, M., Mukainaka, T., Ichiishi, E., Ito, C., Furukawa, H., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H..(2001). "Inhibitory effect of flavonoid derivatives on Epstein- Barr virus activation and two- stage carcinogenesis of skin tumors". *Cancer Lett.* ;173(2):105- 9.

- 30- Mingshan, J., Yaping, L., Zumin, G., Xiuwei, L..(2015). "Inhibitory Effects of Amorphigenin on the Mitochondrial Complex I of *Culex pipiens pallens* Coquillett (Diptera: Culicidae)". *Int. J. Mol. Sci.*; 16(8): 19713–19727.
- 31- Ola, B., Olov, S..(2006). "Spasmolytic Flavonols from *Artemisia abrotanum*". Georg Thieme Verlag Stuttgart ; New York, DOI: 10.1055/s- 2006- 958106.
- 32- Mata, R., Rojas, A., Acevedo, L., Estrada, S., Calzada, F., Rojas, I., Bye, R., Linares, E..(2006). "Smooth Muscle Relaxing Flavonoids and Terpenoids from *Conyza filaginoides*". Georg Thieme Verlag Stuttgart; New York, DOI: 10.1055/s- 2006- 957598.
- 33- Atta, A.H., Mouneir, S.M..(2005). "Evaluation of some medicinal plant extracts for antidiarrhoeal activity". *Phytother Res.* ;19(6):481- 5.
- 34- Hasrat, J.A., Pieters, L., Claeys, M., Vlietinck, A. (1997). "Adenosine- I- active ligands: Cirsimaritin. A flavone glycoside from *Micro tea debilis*". *Journal of Natural products*; 60: 638- 641.
- 35- 34) Xu, L., Zhao, Y., Qin, Y., Xu, Q..(2006). "A novel model of acute liver injury in mice induced by T cell- mediated immune response to lactosylated bovine serum albumin". *Clin. Exp. Immunol.*; 144(1): 125–133.
- 36- Chen, L., Yin, Y., Yi, H., Xu, Q., Chen, T..(2007). "Simultaneous quantification of five major bioactive flavonoids in *Rhizoma smilacis glabrae* by high- performance liquid chromatography". *J. Pharm Biomed Anal.* ;43(5):1715- 20.
- 37- Sittiwet, C., Puangpronpitag, D..(2009). "Antimicrobial Properties of *Derris scandens* Aqueous Extract". *Journal of Biological Sciences*; 9: 6: 607- 611.
- 38- Przegaliński, E., Tatarczyńska, E., Chojnacka- Wójcik, E.,(2000). "The influence of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil on the anxiolytic- like effects of CGP 37849 and ACPC in rats". *Neuropharmacology* ;39(10):1858- 64.
- 39- Liu, Z., Lindemeyer, A.K., Liang, J., Wallner, M., Shao, X.M., Shao, Y., Tao, Y., Olsen, R.W..(2018). "Flavonoids isolated from Tibetan medicines, binding to GABA_A receptor and the anticonvulsant activity". *Phytomedicine* ;50:1- 7.
- 40- Viola, H., Wasowski, C., Levi de Stein, M., Wolfman, C., Silveira, R., Dajas, F., Medina, J.H., Paladini, A.C., (2006). "Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors- ligand with anxiolytic effects". Georg Thieme Verlag Stuttgart ; New York ,DOI: 10.1055/s- 2006- 958058.
- 41- Viswanathan, S., Thirugnanasambantham, P., Reddy, M.K., Kameswaran, L., (1984). "Gossypetin- induced analgesia in mice". *European Journal of Pharmacology*; 98: 289±291.
- 42- Viswanathan, S., (1984). "Pharmacological investigation on certain bioflavonoids". PhD Thesis, University of Madras, India.

- 43- Thirugnananasamambantham, P., Viswanthan, S., Reddy, M.K., Ramachandran, S., Kameswaran, L., (1985). "Analgaic activity of certain bioflavonoids". *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 47: 230- 231.
- 44- Shanmugasundaram, J., Subramanian, V., Nadipelly, J.S., Kathirvelu, P., Sayeli, V., Cheriyan, B.V..(2018). "Sedative–hypnotic like effect of 5–methoxyflavone in mice and investigation on possible mechanisms by in vivo and in silico methods". *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 08.117.
- 45- Mueller, M.S., Karhagomba, I.B., Hirt, H.M., Wemakor, E..(2001). "The potential of *Artemisia annua* L. as a locally produced remedy for malaria in the tropics: Agricultural, chemical and clinical aspects". *Journal of Ethnopharmacology*; 73(3):487- 93
- 46- Eric, Y., ND, R.H..(2015). "Synergy in Herbal Medicines: Part 1". *J. Restorative Medicine*;4:1:60- 73
- 47- Nkunka, M.H.H., (1992). "Progress in the search for antimalarials". Addis Ababa University, NAPRECA Monography Series No. 4, Ethiopia; pp. 1- 36.
- 48- Harborne, J.B., Williams, C.A..(2000). "Advances in flavonoid research since 1992". *Phytochemistry*;55(6):481- 504.
- 49- Hertog, M.G.L., Hollmann, P.C.H., Katan, M.B., (1992). "Content of anticarcinogenic flavonoids in 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed". *Journal of agriculture and food chemistry*; 40: 2379- 2383.
- 50- Mark, M..(2016). "Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature". *Nutrients*; 8(12): 754.
- 51- Yang, C.S., Wang, H., (2011). "Mechanistic issues concerning cancer prevention by tea Catechins". *Mol. Nutr. Food Res.*; 55(6): 819–31.
- 52- Jankun, J., Selman. S.H., Sweieroz, R., Jankun, E.S., (1997). "why drinking green tea could prevent cancer". *Nature*; 387- 561.
- 53- Orner, G.A., Dashwood, W.M., Blum, C.A., Diaz, G.D., Li Q., Dashwood, R.H.,(2003). "Suppression of tumorigenesis in the *Apc(min)* mouse: down- regulation of betacatenin signaling by a combination of tea plus sulindac". *Carcinogenesis*; 24(2):263–7.
- 54- Cao, Y., Cao, R., (1999). "Angiogenesis inhibited by drinking tea". *Nature*; 398- 381.
- 55- Whitsett, T., Carpenter, M., Lamartiniere, C.A.,(2006). "Resveratrol, but not EGCG, in the diet suppresses DMBA- induced mammary cancer in rats". *J Carcinog*; 15:5–15.
- 56- Kim, M., Murakami, A., Miyamoto, S., Tanaka, T., Ohigashi, H., (2010). "The modifying effects of green tea polyphenols on acute colitis and inflammation- associated colon carcinogenesis in male ICR mice". *Biofactors*; 36(1):43–51.
- 57- US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, (2007). USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 2.1. Nutrient Data Laboratory Home Page, (2012). Accessed at <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata> on 17 June.

- 58- Boehm, K., Borrellim F., Ernst E., Habacherm G., Hung, S.K., Milazzo, S., et al., (2009). "Green tea(Camellia sinensis) for the prevention of cancer". *Cochrane Database Syst Rev.*; (3):CD005004.
- 59- Zheng, J., Yang, B., Huang, T., Yu, Y., Yang, J., Li, D., (2011). "Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta- analysis of observational studies". *Nutr Cancer*; 63(5):663–72.
- 60- Sun, C.L., Yuan, J.M., Koh, W.P., Yu, M.C., (2006). "Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies". *Carcinogenesis*; 27(7):1310–5.
- 61- Seely, D., Mills, E.J., Wu, P., Verma, S., Guyatt, G.H., (2005). "The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta- analysis". *Integr Cancer Ther*; 4(2):144–55.
- 62- Tang, N., Wu, Y., Zhou, B., Wang, B., Yu, R., (2009). "Green tea, black tea consumption and risk of lung cancer: a meta- analysis". *Lung Cancer*; 65(3):274–83.
- 63- Nagle, C.M., Olsen, C.M., Bain, C.J., Whiteman, D.C., Green, A.C., Webb, P.M., (2010). "Tea consumption and risk of ovarian cancer". *Cancer Causes Control*; 21(9): 1485–91.
- 64- Butler, L.M., Wu, A.H., (2011). "Green and black tea in relation to gynecologic cancers". *Mol Nutr Food Res*; 55(6):931–40.
- 65- Sing, M.F., Yang, W.S., Gao, S., Gao, J., Xiang, Y.B., (2011). "Epidemiological studies of the association between tea drinking and primary liver cancer: a meta- analysis". *Eur J Cancer Prev*; 20(3):157–65.
- 66- Kang, H., Rha, S.Y., Oh, K.W., Nam, C.M., (2010). "Green tea consumption and stomach cancer risk: a meta- analysis". *Epidemiol Health*; 26;32:e2010001.
- 67- Braem, M.G., Onland- Moret, N.C., Schouten, L.J., Tjonneland, A., Hansen, L., Dahm, C.C., et al., (2012). "Coffee and tea consumption and the risk of ovarian cancer: a prospective cohort study and updated meta- analysis". *Am J Clin Nutr.* 95(5):1172–81.
- 68- Zhou, B., Yang, L., Wang, L., Shi, Y., Zhu, H., Tang, N., Wang, B., (2007). "The association of tea consumption with ovarian cancer risk: a metaanalysis". *Am J Obstet Gynecol*; 197(6):594.e1–6.
- 69- Steevens, J., Schouten, L.J., Verhage, B.A., Goldbohm, R.A., van den Brandt, P.A., (2007). "Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta- analysis". *Br J Cancer*; 5;97(9):1291–4.
- 70- Zhou, Y., Li, N., Zhuang, W., Liu, G., Wu, T., Yao, X., et al., (2008). "Green tea and gastric cancer risk: meta- analysis of epidemiologic studies". *Asia Pac J Clin Nutr*; 17(1):159–65.
- 71- Myung, S.K., Bae, W.K., Oh, S.M., Kim, Y., Ju, W., Sung, J., et al., (2009). "Green tea consumption and risk of stomach cancer: a meta- analysis of epidemiologic studies". *Int J Cancer*; 1;124(3):670–7. Erratum in, (2009). *Int J Cancer*; 15;124(6):1496.
- 72- Sun, C.L., Yuan, J.M., Koh, W.P., Yu, M.C.,(2006). "Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta- analysis of epidemiologic studies". *Carcinogenesis*; 27(7): 1301–9.

- 73- Tang, N.P., Li, H., Qiu, Y.L., Zhou, G.M., Ma, J., (2009). "Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis". *Am J Obstet Gynecol*; 201(6):605.e1–8.
- 74- Hwang, Y.W., Kim, S.Y., Jee, S.H., Kim, Y.N., Nam, C.M., (2009). "Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta- analysis of observational studies". *Nutr Cancer*; 61(5):598–606.
- 75- Dong, J.Y., Qin, L.Q., (2011). "Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta- analysis of prospective studies". *Breast Cancer Res Treat*; 125(2):315–23.
- 76- Hooper, L., Madhavan, G., Tice, J.A., Leinster, S.J., Cassidy, A., (2010). "Effects of isoflavones on breast density in pre- and post- menopausal women: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials". *Hum Reprod Update*; 16(6):745–60.
- 77- Trock, B.J., Hilakivi- Clarke, L., Clarke, R., (2006). "Meta- analysis of soy intake and breast cancer risk". *J Natl Cancer Inst*; 98(7):459–71
- 78- Wu, A.H., Yu, M.C., Tseng, C.C., Pike, M.C., (2008). "Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk". *Br J Cancer*; 98(1):9–14.
- 79- Tang, N.P., Zhou, B., Wang, B., Yu, R.B., Ma, J., (2009). "Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta- analysis". *Jpn J Clin Oncol*; 39(6):352–9.

Antitumor Activities of Flavonoids and Their Biological Activities on Human Health

Abstract: Flavonoids are ubiquitous in photosynthesising cells and are commonly found in fruit, vegetables, nuts, seeds, stems, flowers, tea, wine, propolis and honey. Therefore, a significant quantity is consumed in our daily diet. These flavonoids are variously associated with the sensory and nutritional quality of our plant foods. For centuries, preparations containing these compounds as the principal physiologically active constituents have been used to treat human diseases. There have been many bioassay guided searches for cytotoxic antitumour agents in plants especially those known to be used in folk medicine for this purpose. This has led to the isolation and identification of quite a large number of active constituents from all the different flavonoid classes, e.g. catechins, flavans, dihydrochalcones, chalcones, flavanones, dihydro- flavonols, flavones, biflavonoids and flavonol.

The purpose of the present review is to discuss recent developments in the biochemistry and medicinal aspects of the flavonoids. It is already well established that flavonoids make some contribution to disease resistance. Perhaps the most active area of flavonoid research at the present time is in the possible medicinal contribution that flavonoids make to human health, It is well known that some flavonoids can act as anti-spasmodic agents, antibacterial activity, hepatoprotective agents and prevention of malaria. Recent research on the biological properties of flavonoids will therefore be a further subject of the present review. The activity of 17- β - estradiol, for example, have a pharmacological efficacy, at optimal concentrations, which is equivalent to the natural hormone. The compounds: 4',7''- di- O- methylamentofavone and 7''- O- methylrobustafavone, were significantly cytotoxic against human cell lines including breast, lung, colon and prostate cancer, fibrosarcoma, glioblastoma, oral epidermoid carcinoma and leukemia. Amongst the flavonols, quercetin 6,7,3',4'- tetramethyl ether, was found to show significant cytotoxicity against murine leukaemia, human non- small cell lung cancer, human colon cancer, and KB tumour cells.

Keywords: flavonoids, antitumor, health