

Mangiferyna – naturalnie występujący polifenol o właściwościach antyoksydacyjnych

Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: prof. dr hab. J. Renata Ochocka

MANGIFERIN A NATURAL POLYPHENOL WITH ANTIOXIDANT PROPERTIES

SUMMARY

Mangiferin is a natural C-glucosylxanthone widely distributed in unrelated angiosperm families and ferns. The main source of mangiferin is mango tree (*Mangifera indica*, L. Anacardiaceae), where occurs in different organs with the highest concentration in stem bark and leaves. Plants with significant mangiferin content are traditionally used for medicinal purposes in tropical and subtropical regions. Mangiferin as a strong antioxidant, is probably responsible for many pharmacological activities which may support its numerous regional uses in folk medicine. According to researches from last years, mangiferin is highly reactive metabolite with mechanism of action similar to most flavonoids, which is based on defense of cells and its macromolecules against oxidative stress. Reported health-promoting properties of mangiferin include: antioxidant, radioprotective, antitumor, immunomodulatory, anti-allergic, anti-inflammatory, antidiabetic, lipolytic, antibone resorption, monoamine oxidase inhibiting, antiviral, antifungal, antibacterial and antiparasitic action. Nowadays, natural products play a dominant role in the modern lifestyle based on fitomedicine. It is proved that systematical use of antioxidants both as dietary supplement and as ingredient to sunscreen lotion, may prevent from cellular high free radicals concentration and slow down progression of diseases related with oxidative stress.

KEYWORDS: MANGIFERIN – XANTHONE – POLYPHENOL – ANTIOXIDANT – FREE RADICALS

W ostatnich latach znacząco wzrosło zainteresowanie naturalnymi związkami o działaniu antyoksydacyjnym. Uwagę naukowców skupiają związki polifenolowe, zdolne do neutralizacji reaktywnych form tlenu. Jednym z takich metabolitów wtórnych jest mangiferyna (ryc. 1), związek polifenolowy, zaliczany do grupy ksantonów. Podczas gdy występowanie ksantonów ogranicza się do kilku rodzin, występowanie mangiferyny jest znacznie szersze i obejmuje kilkanaście rodzin. Mangiferyna często występuje w towarzystwie homo- i izo-mangiferyny, metabolitów również działających antyoksydacyjne.

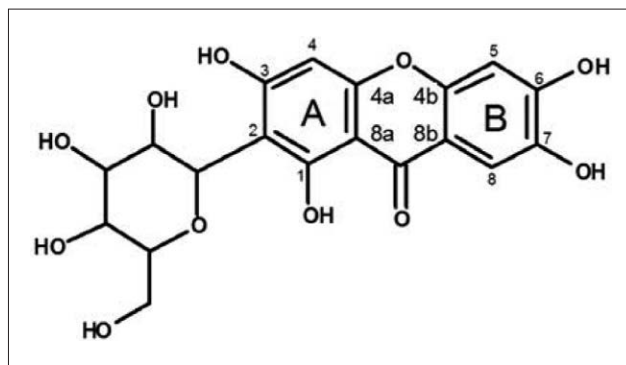
Najwyższe stężenia mangiferyny odkryto w korze i liściach gatunków *Mangifera indica* L., *Mangifera zeylanica*, rodzina *Anacardiaceae* (1, 2), znaczne ilości mangiferyny występują również w gatunkach z rodzaju

Cyclopia, rodzina *Fabaceae* (3). Często spotykana jest w rodzinie *Gentianaceae*, w rodzaju *Swertia*, *Gentiana* oraz w gatunkach *Tripterospermum taiwanense*, *Canscora decussata*, *Fagraea blumei*, *Gentianopsis* i *Hoppea dichotoma* (4-10).

Uznana również została za główny aktywny składnik kłacza *Anemarrhena asphodeloides*, rodzina *Liliaceae* (11). Mangiferyna często spotykana jest w rodzaju *Hypericum* L., rodz. *Hypericaceae*, gdzie została zidentyfikowana w 26 z 36 badanych gatunków (12). Kolejnym przedstawicielem rodz. *Hypericaceae* zawierającym mangiferynę jest *Cratoxylum cochinchinense* (13).

W rodzinie *Melianthaceae*, w rodzaju *Bersama*, obejmującym cztery gatunki, mangiferyna obecna jest w trzech: *B. abissinica*, *B. engleriana* i *B. yangambiensis* (14-16). Interesującym faktem jest obecność mangiferyny w dzikim gatunku kawy *Coffea pseudozanguebarie*, który jest jedynym gatunkiem z rodziny *Rubiaceae* zawierającym w swoim składzie ten związek (17).

Stwierdzono występowanie mangiferyny w gatunkach endemicznych, występujących w różnych rejonach świata; w *Iris nigricans* (*Iridaceae*), występującym w Palestynie (18); w *Hibiscus liliastrum* (*Malvaceae*), endemicznie występującym na Madagaskarze (19); w endemicznych gatunkach z rodzaju *Polygala*, np. *Polygala*



Ryc. 1. Struktura mangiferyny: (C-2 β-D-glukopyranozyli-1, 3, 6, 7-tetrahydroksantonu).

hongkongensis Hemsl (*Polygalaceae*), występujących w Chinach (20).

Obecność mangiferyny odnotowano również w rodzinach: *Thymelaeaceae* w *Gnidia involucrata* (21), w *Aphloiaceae*, w *Aphloia theiformis* (22), w *Bombacaceae*, w *Bombax ceiba* L. (23), w *Hippocrateaceae*, w *Salacia reticulata* (24) i w *Bignoniaceae*, w rodzaju *Arrabidaea* (25).

Występowanie mangiferyny w gatunkach znacznie odległych od siebie taksonomicznie, wskazuje na fakt, że ten wtórny metabolit najprawdopodobniej pełni u roślin funkcję adaptacyjną do warunków środowiskowych (26-28). Doniesienia wskazują, że mangiferyna odpowiedzialna jest za ochronę gatunków przed różnymi formami statycznego i dynamicznego stresu, m.in. uodparnia roślinę na patogeny oraz chroni przed promieniowaniem UV (29, 30).

Właściwości chemiczne mangiferyny

Mangiferyna (ryc. 1), C₁₉H₁₈O₁₁, C-2 β-D-glukopyranozyl-1,3,6,7-tetrahydroksykan-ton, występuje w postaci C-glikozydu z glukozą w pozycji 2. Masa molowa tego związku wynosi 422,33 g/mol. W stanie stałym jest bezbarwnym amorficznym proszkiem.

Mangiferynę charakteryzują dwie funkcje jonizujące (pKa, 7,5 oraz 12,2), spektrum UV jest zależne od pH i przy pH 4 występują maksima: λ_{max} 317 i 364 nm, a przy pH 9 – λ_{max} 309 nm (31).

Toksyczność magniferyny wynosi: LD₅₀ – 365 mg/kg (dootrzewnowo, na szczurach) (32).

Mangiferyna, uznawana za bardzo aktywny metabolit, wykazuje podobny do większości flawonoidów mechanizm działania oparty na zdolności ochrony komórki i jej makrocząsteczek przed stresem oksydacyjnym (9). Mangiferyna wykazuje również właściwości przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne oraz przeciw pasożytnicze. To wielorakie działanie może uzasadniać fakt, że surowce roślinne zawierające mangiferynę są stosowane od wieków w tradycyjnej medycynie ludowej w regionach tropikalnych (9, 33).

Mechanizm bioaktywności mangiferyny

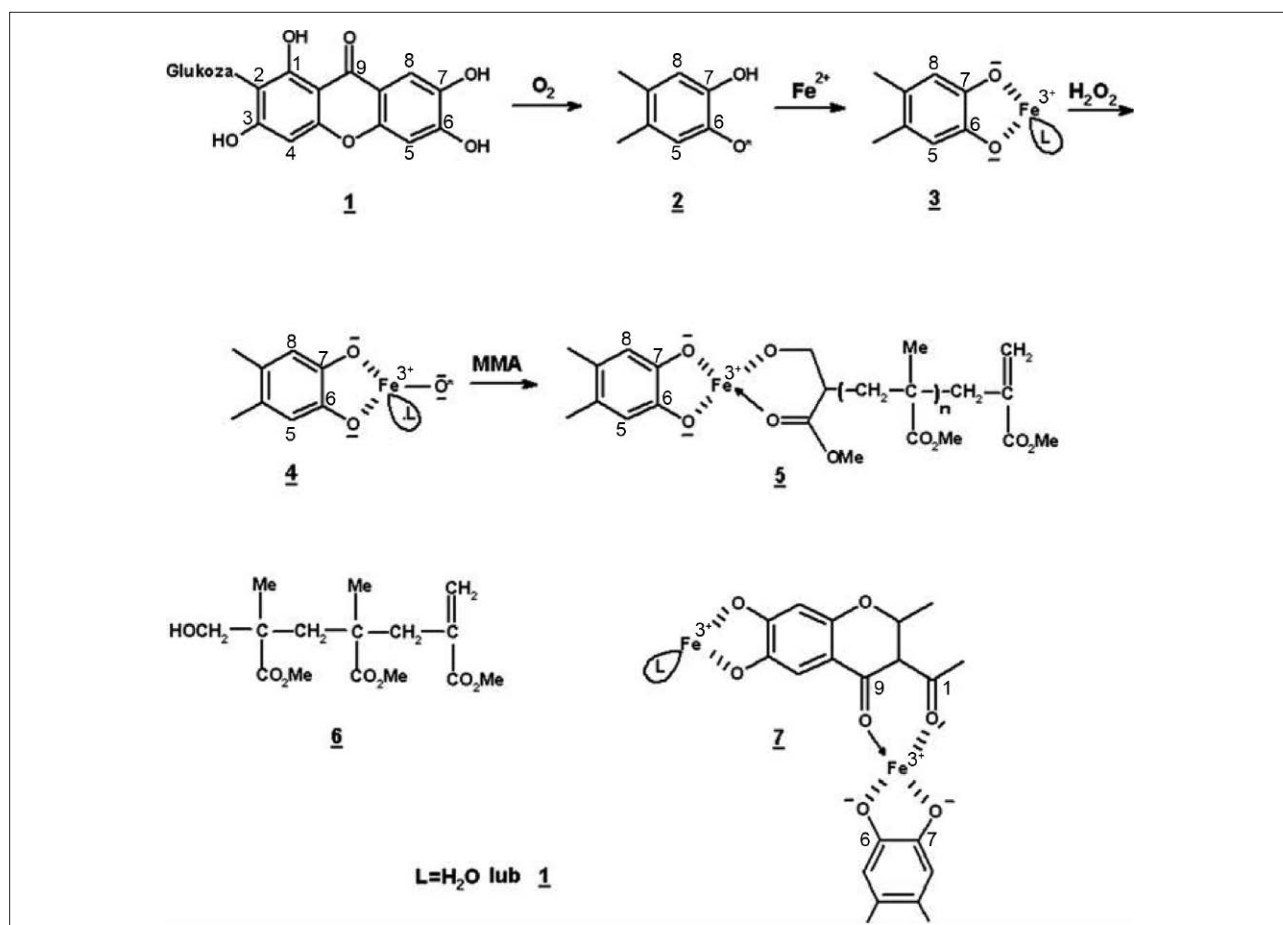
Bioaktywność mangiferyny jest w znacznej mierze uzależniona od jej zdolności do zapewnienia ochrony komórek przed stresem oksydacyjnym. Zasugerowany przez Ghosal i Rao (34) mechanizm działania mangiferyny, opiera się na prawdopodobnej zdolności akceptorowej dla wolnych rodników (ang. *radical captodative agent*). Biologicznie aktywny antyoksydant obecny nawet w niskim stężeniu, znacząco opóźnia lub całkowicie zapobiega oksydacji istotnych biologicznie makrocząsteczek, takich jak DNA, czy lipidy błon komórkowych. Mangiferyna (1) (ryc. 2) wykazuje

działanie antyoksydacyjne na wielu poziomach cyklu oksydacyjnego. W przypadku peroksydacji lipidów błon komórkowych:

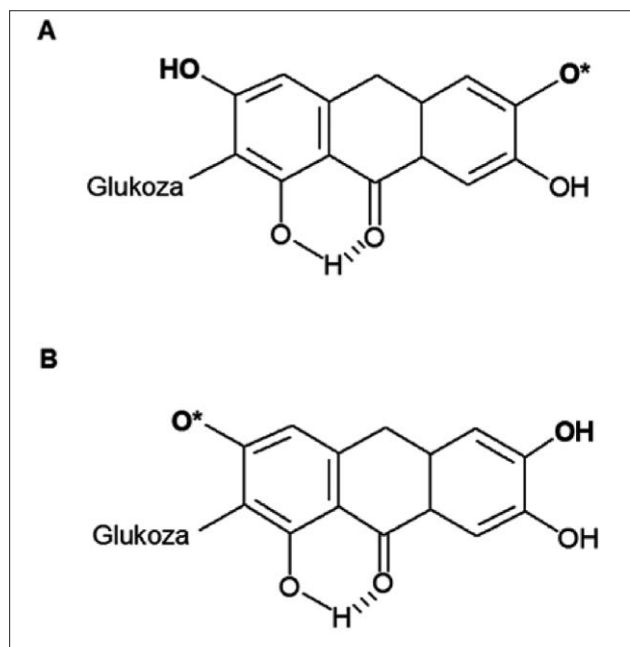
- obniża stężenie nagromadzonego O₂, generując rodniki fenoksyłowe w obrębie pierścienia katecholowego (2) (ryc. 2);
- wiąże jony metali (Fe^{2+/3+}) formując z nimi kompleksy mangiferyna-żelazo, zwanymi także kompleksami metal-ligand (3) (ryc. 2), są one na tyle stabilne, że zapobiegają generacji wysoko szkodliwego dla tkanek rodnika ·OH oraz/lub grup oksy-żelazowych;
- wpływa na rozpoczęcie łańcuchowej polimeryzacji poprzez interakcję z reaktywnymi formami tlenu (RTF), co prowadzi do utworzenia słabo reaktywnego rodnika oksy-żelazowego „zamykającego” rodnik tlenowy (4) (ryc. 2). Rodnik oksy-żelazowy działa jako słaby induktor polimeryzacji monomeru winylowego metylometakrylanu (MMA). Tak wygenerowany kompleks rodnikowy zawiera polarną grupę kończącą (mangiferyna -Fe³⁺-O-) działającą jako terminator łańcuchowy przez oksydację drugiej grupy końcowej polimeru z rodnikiem węglowym, generując polimer o niskim ciężarze cząsteczkowym mangiferyna-Fe-PMMA (mangiferyna-Fe-polimetylometakrylan) (5) (ryc. 2);
- zmiata lipidowe rodniki (peroksy/alkoksy), dzięki czemu zabezpiecza przed ciągłym uwalnianiem wodoru z lipidów komórkowych;
- podtrzymuje komórkową równowagę oksydant – antyoksydant (via 1↔2) (ryc. 2) (34).

W prawidłowo funkcjonującym organizmie występuje równowaga pomiędzy reakcjami redoks. Mangiferyna i jej stabilizowany rezonansem rodnik fenoksyłowy (2) (ryc. 2), może wspomagać utrzymanie *in vivo* pożądanej równowagi oksydant ↔ antyoksydant poprzez reakcje zachodzące pomiędzy związkami 3 i 4 (ryc. 2). Warunkuje to formowanie się kompleksu mangiferyna-Fe-PMMA – polimer (5) (ryc. 2) (34). Ponadto, efektem aktywności mangiferyny są jej niskocząsteczkowe kompleksy, przedstawiane jako związki 6 i 7 (ryc. 2) (34).

Dodatkowo reakcje mangiferyny zbadano za pomocą pulsacyjnej radiolizy z różnymi rodnikami, zarówno utleniającymi, jak i redukującymi: ·OH, N₃· i CCl₃O₂·. Pod wpływem badanych rodników (ryc. 3), mangiferyna ulega przemianie do dwóch rodników fenoksyłowych (odpowiednio λ_{max} = 390 oraz λ_{max} = 470 nm), podlegającym wzajemnym przemianom rodnik-rodnik. Drugi rodnik reaguje z askorbinatem, dzięki czemu dochodzi do regeneracji mangiferyny (31).



Ryc. 2. Mechanizm działania mangiferyny (34).

Ryc. 3. Rodniki fenoksylowe obserwowane po reakcji pomiędzy mangiferyną a N_3^* . Rodniki fenoksylowe: A – $\lambda_{max} = 390 \text{ nm}$, B – $\lambda_{max} = 470 \text{ nm}$ (31).

Działanie antyoksydacyjne mangiferyny

Ochronne, antyoksydacyjne właściwości mangiferyny zostały zbadane i przyrównane do znanych antyoksydantów: witaminy C, witaminy E oraz β -karotenu w badaniu *in vivo* prowadzonym na myszach (35).

Po podaniu myszom ($0,1 \mu\text{g}$) 13-octanu-12-O-tetradekanoiloforbolu (TPA), który indukuje oksydacyjne zmiany w surowicy, wątrobie i mózgu oraz dodatkowo stymuluje produkcję RFT w makrofagach otrzewnowych, oceniono aktywność antyoksydacyjnych enzymów: dysmutazy ponadtlenkowej – SOD, peroksydazy glutationowej – GPx oraz poziom biomarkerów: oksydacji protein, całkowitej zawartości białkowych grup sulfhydrylowych-TSH, markerów peroksydacji lipidów – LP, malondialdehydu – MDA, oraz 4-hydroksyalckenów – 4HA. Dodatkowo obserwowano stopień fragmentacji nuklearnego DNA oraz poziomy redukcji H_2O_2 i cytochromu c. W zależności od podanej dawki, wykazano, że mangiferyna ma wartość ochronną porównywalną do β -karotenu oraz w większości przypadków wyższą w porównaniu do pozostałych badanych antyoksydantów, względem TSH,

LP, fragmentacji DNA, poziomu redukcji cytochromu c, a także H_2O_2 . Mangiferyna nie wykazała natomiast wpływu na aktywność GPx (35).

Mangiferyna wykazuje siłę działania antyoksydacyjnego bardzo zbliżoną do rutyny. Wyraźnie zauważalne jest również w obu związkach podobieństwo mechanizmu działania antyoksydacyjnego, uwarunkowane udziałem w reakcjach redoks fragmentu katecholowego. Te podobieństwa, rutyny (flawonoid) oraz mangiferyny (ksanton), mogą wskazywać na biogenezę mangiferyny bardziej zbliżoną do flawonoidów niż do ksantonów (16, 34). Potwierdzeniem powyższej teorii może być znacznie szerszy zakres występowania mangiferyny w porównaniu do ksantonów, o czym wspomniano we wstępie.

W badaniu na szczurach Muruganandan i wsp. (36) wykazali, że mangiferyna znacząco obniża poziom malonaldehydu (MDA), markera peroksydacji lipidów, którego stężenie pod wpływem stresu oksydacyjnego gwałtownie wzrasta w różnych tkankach, np. sercu, nerkach, erytrocytach. Autorzy (36) dowiedli, że zastosowanie mangiferyny stanowi skuteczną ochronę tych tkanek przed zniszczeniami spowodowanymi przez RFT.

RFT oraz reaktywne rodniki azotowe RNS (ang. *Reactive Nitrogen Species*) odgrywają główną rolę w przebiegu wielu procesów komórkowych, wpływają na aktywność leukocytów, zaangażowane są również w niszczenie drobnoustrojów patogennych. Równowaga pomiędzy NO i O^{2-} jest niezwykle istotna w etiologii stanów patologicznych, takich jak: miażdżyca, choroba niedokrwienna, zmiany neurodegeneracyjne oraz w chorobach nowotworowych (37). Dowiedziono, że mangiferyna jest zdolna do modulacji funkcjonowania szczurzych makrofagów poprzez częściową inhibicję chemotaktynej migracji, aktywności fagocytotycznej oraz produkcji RFT i RNS (38).

Na generację rodników wewnątrzkomórkowych wpływa znacząco aktywność oksydazy ksantynowej – XO (*xanthine oxidase*) enzymu, który katalizuje formowanie się O^{2-} i H_2O_2 z tlenu i ksantyny/hipoksantyny (39, 40). Leiro i wsp. (39) dowiedli, że mangiferyna nie wpływa bezpośrednio na aktywność XO, co potwierdza, że polifenol ten likwiduje generację RFT głównie poprzez zmiatanie O^{2-} . Wynikać to może z faktu, że mangiferyna ma właściwości nie tylko antyoksydacyjne lecz także kompleksujące jony Fe^{3+} (41). Powstały kompleks mangiferyna- Fe^{3+} zabezpiecza tym samym jon Fe^{3+} przed redukcją do Fe^{2+} , dzięki czemu ochrania lipidy przed ich peroksydacją oraz ogranicza straty potencjałów w błonie mitochondrialnej. W efekcie ograniczeniu ulega ucieczka elektronów w mitochondriach i generacja RFT na skutek

rozprzęgnięcia łańcucha oddechowego (oksydatywnej fosforylacji substratów).

Proces generacji wolnych rodników jest potęgowany przez wyżej wspomnianą aktywację oksydazy ksantynowej XO, uaktywnionej przez obecność Ca^{2+} w cytozolu i rosnące stężenie ksantyny powstającej w wyniku gwałtownego katabolizmu ATP do adenozyiny. Mangiferyna redukuje wewnątrzkomórkowy wpływ Ca^{2+} poprzez ograniczenie zwiększonej aktywności receptorów glutaminowych (42) i hamowanie napływu jonów wapnia do komórki na skutek aktywacji ekscytotoksycznych stymulatorów indukujących formowanie się RFT poprzez aktywację fosfolipaz, syntazy tlenu azotu oraz przez zaburzenie normalnego funkcjonowania mitochondriów (43). Mangiferyna wykazuje zdolność zmiatania rodnika O^{2-} , za którego produkcję w komórce są odpowiedzialne nie tylko procesy oddychania mitochondrialnego, lecz także aktywność oksydaz – NADH–NADPH związanych z błoną. Rajendran i wsp. (44), udowodnili również, że mangiferyna odpowiada za utrzymanie równowagi pomiędzy enzymami SOD, katalazą oraz GSH, które mają kluczową rolę w komórkowych mechanizmach obronnych w walce z uszkodzeniami spowodowanymi przez RFT.

Opisane działanie mangiferyny wskazuje, że ten polifenol działa protekcyjnie na tkanki poddawane stresowi oksydacyjnemu.

Wpływ na generację tlenu azotu

Tlenek azotu NO jest krótko żyjącym rodnikiem gazowym, pełniącym różnorodne funkcje, m.in. rozszerza naczynia, bierze udział w neurotransmisji, ma zdolność niszczenia komórek nowotworowych oraz bakteryjnych (45). NO jest wytwarzany w znacznej ilości przez makrofagi. Mangiferyna wykazuje zdolność do hamowania wytwarzania NO w szczurzych makrofagach (38) poprzez mechanizm hamowania ekspresji genu odpowiedzialnego za aktywność syntazy NO (iNOS). Do głównych czynników mających wpływ na indukcję ekspresji iNOS w makrofagach i innych komórkach należą lipopolisacharydy i cytokiny, takie jak IL-1(interleukina-1), IFN- γ (interferon-gamma) i TNF- α (czynnik martwicy nowotworu). Dowiedziono, że mangiferyna jest jednym z inhibitorów produkcji TNF- α (39). Pozostałymi inhibitorami iNOS jest wiele cytokin, m.in. TGF- β , której izoforny hamują iNOS w makrofagach, nerkach oraz komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. TGF- β działa w aktywnych makrofagach jako czynnik immunomodulujący oraz hamujący ich zdolności do wytwarzania NO (46). Mangiferyna podnosi poziom TGF- β mRNA w obwodowych makrofagach (39). Interakcje pomiędzy

iNOS i TGF- β mogą stanowić główny mechanizm odpowiedzialny za homeostazę u ssaków, co może mieć duże znaczenie w leczeniu chorób związanych z długotrwałą nadprodukcją NO. Wiele badań wskazuje na TGF- β jako na czynnik hamujący rozwój nowotworów tkanki nabłonkowej oraz jako na supresor powstawania miażdżycy w naczyniach krwionośnych. Zmiany w ekspresji genu TGF- β mogą powodować stany patologiczne, takie jak choroby autoimmunologiczne, czy choroba wieńcowa (46-48).

Mangiferyna jest cząsteczką o silnych właściwościach zmiatających rodnik O^{2-} bez wpływu na aktywność enzymu oksydazy ksantynowej, odpowiedzialnego za generację O^{2-} . Wyniki te wskazują na znaczenie mangiferyny w leczeniu zmian o podłożu immunopatologicznym, charakteryzujących się nadprodukcją NO/ O^{2-} , takich jak stany zapalne, miażdżycy lub szok septyczny (39). Z punktu widzenia działania antyoksydacyjnego, mangiferyna może być też użyteczna w zapobieganiu kancerogenezie. Jej stymulujący efekt na TGF- β , hamujący generację cytokin (49), może znaleźć zastosowanie w blokowaniu rozwoju nowotworu oraz w ochronie przed chorobami autoimmunologicznymi.

Kompleksowanie żelaza

Aktywność antyoksydacyjna mangiferyny *in vitro* jest związana nie tylko ze zmiataniem wolnych rodników, lecz także z jej właściwościami kompleksującymi żelazo. Zdolność ta, uznana została za jeden z podstawowych mechanizmów chroniących mitochondria wątrobowe przed cytrynianem żelaza (Fe^{2+}), indukującym peroksydację lipidów (41). Związki chelatujące żelazo, takie jak mangiferyna, mogą mieć znaczenie w walce z oksydacyjnymi uszkodzeniami spowodowanymi nadmierną dystrybucją żelaza. Metabolizm mangiferyny prowadzi do rozpadu wiązań C-C w fragmencie glukozy, w efekcie czego powstaje aktywny metabolicznie norantyril o silnych właściwościach kompleksujących żelazo (34, 50). Ponadto mangiferyna ochrania błonę mitochondrialną przed peroksydacją lipidów poprzez utrwalanie i wzmacnianie ich struktury, najprawdopodobniej poprzez usunięcie Fe^{2+} z kompleksu Fe^{2+} z cytrynianem, formując niestabilny kompleks pomiędzy nimi. Dochodzi do utlenienia Fe^{2+} do Fe^{3+} i powstania bardziej stabilnego związku Fe^{3+} , który nie jest już zdolny ani do zapoczątkowania, ani do kontynuacji peroksydacji lipidów mitochondrialnych. Kompleks mangiferyna- Fe^{3+} ogranicza redukcję Fe^{3+} do Fe^{2+} , jednocześnie powstrzymując nagromadzenie się Fe^{2+} w organizmie (41).

Na skutek oksydacji mangiferyny powstają jej pochodne uwrażliwiające błonę mitochondrialną na

indukowaną wapniem, tzw. przejściową przepuszczalność. Proces ten kojarzony jest ze śmiercią komórki na skutek apoptozy lub nekrozy (51). W związku z tym produkty oksydacji mangiferyny byłyby bardzo skuteczne, gdyby kumulowały się w komórkach zmienionych nowotworowo, w których dochodzi do nadprodukcji RFT i gdzie apoptoza spowodowana zwiększoną, przejściową przepuszczalnością mitochondrialną, mogłaby stanowić obronę komórkową organizmu przed nadmierną generacją RFT (52).

Działanie radioochronne

Promieniowanie jonizujące oddziałujące na żywe komórki i tkanki powoduje absorpcję energii przez biocząsteczki, co może doprowadzić do rozrywania wiązań chemicznych oraz jonizacji innych biocząsteczek. Mangiferyna, która jest składnikiem wielu surowców roślinnych stosowanych w lecznictwie i dietetyce, m.in. powszechnie stosowanych produktów z mango, wykazała działanie ochronne w stosunku do hodowli tkankowych ludzkich limfocytów obwodowych – HPBLs (ang. *Human Peripheral Blood Lymphocytes*), narażonych na ekspozycję promieniowania jonizującego. Mangiferyna nie tylko zmniejszała wpływ promieniowania jonizującego, lecz także zwiększała przeżywalność limfocytów w trakcie ekspozycji. Podobne działanie uzyskano w przypadku naświetlania szpiku kostnego (53). Zastosowanie związków o właściwościach neutralizujących RFT, takich jak mangiferyna, przed ekspozycją na działanie promieniowania jonizującego, może zmniejszyć jego szkodliwe działanie na zdrowe komórki. Jest to szczególnie istotne w przypadku użycia promieniowania jonizującego w celach diagnostycznych oraz w terapii nowotworowej, w celu destrukcji komórek rakowych charakteryzujących się zdolnością do niekontrolowanych podziałów. Mencovic i wsp. (54) w badaniach *in vitro* oraz *ex vivo* przeprowadzonych na grupie ochotników dowiódł, że mangiferyna hamuje cytotoksyczne działanie promieniowania jonizującego (w dawce 6 i 8 Gy) tylko w przypadku ludzkich komórek PBMC (ang. *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) będących w stanie spoczynku, nie pobudzonych do proliferacji. Dodatkowo autorzy analizując wpływ promieniowania na przeżywalność naświetlanych komórek stwierdzili, że działanie ochronne było widoczne po zastosowaniu wyższych dawek promieniowania.

Biodostępność

Spełnienie poniższych czterech warunków chemicznej struktury mangiferyny warunkuje jej wysoką biodostępność po spożyciu doustnym (55):

1. Masa cząsteczkowa poniżej 500 Da ($C_{19}H_{18}O_{12}$);
2. Mniej niż 5 donorowych grup funkcyjnych dla wiązań wodorowych;
3. Mniej niż 10 akceptorowych grup funkcyjnych dla wiązań wodorowych;
4. Wartość $\log P$ wynosząca mniej niż + 5 ($\log P_{\text{mangiferin}}: + 2,73$) (52).

Oprócz opisanego powyżej działania mangiferyny, wykazano również jej aktywność: radioochronną (53), przeciwnowotworową (8), przeciwalergiczną (56), heptoochronną (57), przeciwzapalną (58), immunomodulującą, immunostymulującą (39), przeciwkurczycową (59, 60) oraz lipolityczną (61). Dodatkowo mangiferyna zapobiega resorpcji kostnej (62, 63), a także hamuje oksydację monoamin (64). Stwierdzono także zdolność mangiferyny do przenikania przez barierę krew – mózg (65), przez co działa ona ochronnie na komórki mózgowo.

Piśmiennictwo

1. Yoshimi N, Matsunaga K, Katayama M i wsp. The inhibitory effects of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone, in bowel carcinogenesis of male F344 rats. *Cancer Lett* 2001; 163:163-170.
2. Masibo M, He Q. Major mango polyphenols and their potential significance to human health. *Compr Rev Food Sci Food Safety* 2008; 7:309-19.
3. De Nysschen AM, Van Wyk BE, Van Heerden F i wsp. The major phenolic compounds in the leaves of *Cyclopia* species (Honeybush tea). *Biochem Syst Ecol* 1996; 24:243-6.
4. Struwe L, Albert V A. *Gentianaceae*: systematics and natural history. Cambridge University Press 2002; 652.
5. Šavikin-Fodulovic K, Bulatovic V. Xanthenes from *Swertia punctata*. *Phytochem* 2002; 61(4):415-20.
6. Lin C, Chang C, Arisawa M i wsp. A xanthone glycoside from *Tripterospermum taiwanense* and rutin from *Gentiana flavo-maculata*. *Phytochem* 1982; 21(4):948-9.
7. Ghosal S, Chaudhuri RK. Chemical constituents of *Gentianaceae* XVI: Antitubercular activity of xanthenes of *Canscora decussata* Schult. *J Pharm Sci* 1975; 64(5):888-9.
8. Cuedet M, Hostettmann K, Potterat O i wsp. Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. *Helv Chim Acta* 1997; 80(4):1144-52.
9. Massias M, Carbonnier J, Molho D. Chemotaxonomy of *Gentianopsis*: xanthenes, C-glycosylflavonoids and carbohydrates. *Biochem Syst Ecol* 1982; 10(4):319-27.
10. Ghosal S, Jaiswal D K, Biswas K. New glycoxanthenes and flavanone glycosides of *Hoppea dichotoma*. *Phytochem* 1978; 17(12):2119-23.
11. Wang J, Lou Z, Zhu Z i wsp. A rapid high-performance liquid chromatographic method for quantitative analysis of antidiabetic-active components in *Anemarrhena asphodeloides* rhizomes. *Chromatogr* 2005; 61(11-12):633-6.
12. Kitanov G M, Nedialkov PT. Mangiferin and isomangiferin in some *Hypericum* species. *Biochem Syst Ecol* 1998; 26:647-53.
13. Bennett GJ, Lee H-H. Xanthenes from *Guttiferae*. *Phytochem* 1989; 28(4):967-98.
14. Vanhaelen M, Indeherberg J, Bauduin J. Further chemical and pharmacological characterisation of *Bersama yangambiensis* Toussaint (*Meliantaceae*). *J Pharm Sci* 1971; 61:1165-7.
15. Ian HB, Betty PJ, Hemaia MIM. An investigation of the stem bark of *Bersama abyssinica*. *Planta Med* 1985; 51:483-7.
16. Djemgou PC, Hussien TA, Hegazy M-E F i wsp. C-Glucoside xanthone from the stem bark extract of *Bersama engleriana*. *Pharmacogn Res* 2010; 2(4):229-32.
17. Talamond P, Mondolot L, Gardannec A i wsp. First report on mangiferin (C-glucosyl-xanthone) isolated from leaves of a wild coffee plant, *Coffea pseudozanguebariae* (*Rubiaceae*). *Acta Bot Gallica* 2008; 155(4):513-9.
18. Al-Khalil S, Tosa H, Iinuma M. A xanthone C-glycoside from *Iris nigricans*. *Phytochem* 1995; 38(3):729-31.
19. Cafferty S, Greenham J, Williams CA. Isolation of mangiferin and iso-mangiferin from leaf material of *Hibiscus liliastrum* (*Malvaceae*). *Biochem Syst Ecol* 1996; 24(2):173-4.
20. Wu JF, Chen SB, Gao JC i wsp. Xanthone glycosides from herbs of *Polygala hongkongensis* Hemsl and their antioxidant activities. *J Asian Natur Prod Res* 2008; 10(7):665-70.
21. Ferrari J, Terreaux C, Sahpaz S i wsp. Benzophenone glycosides from *Gnidia involucrata*. *Phytochem* 2000; 54:883-9.
22. Danthu P, Lubrano C, Flavet L i wsp. Biological factors influencing production of xanthenes in *Aphloia theiformis*. *Chem Biodivers* 2010; 7:140-50.
23. Dar A, Faizi S, Naqvi S i wsp. Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: The structure activity relationship. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(4):596-600.
24. Karunanayake EH, Sirimanne SR. Mangiferin from the root bark of *Salacia reticulata*. *J Ethnopharmacol* 1985; 13(2):227-8.
25. Mendonça Pauletti P, Castro-Gamboia I, Siqueira Silva DH i wsp. New antioxidant C-glycosylxanthenes from the stems of *Arrabidaea samydoidea*. *J Nat Prod* 2003; 66(10):1384-7.
26. Hostettmann K, Wagner H. Xanthone glycosides. *Phytochem* 1977; 16:821-9.
27. Richardson PM. The taxonomic significance of C-glycosylxanthenes in flowering plants. *Biochem Syst Ecol* 1983; 11:371-5.
28. Richardson PM. The taxonomic significance of xanthenes in ferns. *Biochem Syst Ecol* 1984; 12:1-6.
29. Danthu P, Lubrano C, Flavet L i wsp. Biological factors influencing production of xanthenes in *Aphloia theiformis*. *Chem Biodivers* 2010; 7:140-50.
30. Ghosal S, Chakrabarti DK, Kumar Y. Toxic substances produced by *Fusarium* concerning malformation disease of mango. *Experientia* 1979; 35:1633-4.
31. Mishra B, Indira Priyadarsini K, Sudheerkumar M i wsp. Pulse radiolysis studies of mangiferin: A C-glycosyl xanthone isolated from *Mangifera indica*. *Radiat Phys Chem* 2006; 75:70-77.
32. Bhattacharya SK, Ghosal S, Chaudhuri RK i wsp. *Canscora decussata* (*Gentianaceae*) xanthenes III: Pharmacological studies. *J Pharm Sci* 1972; 61:1838-40.
33. Wauthoz N, Balde A, Balde ES i wsp. Ethnopharmacology of *Mangifera indica* L. bark and pharmacological studies of its main C-glycosylxanthone, mangiferin. *Int J Biomed Pharm Sci* 2007; 1: 112-9.
34. Ghosal S, Rao G. A plausible chemical mechanism of the bioactivities of mangiferin. *Indian J Chem* 1996; 35B:561-6.
35. Sanchez GM, Re L, Giuliani A i wsp. Protective effects of *Mangifera indica* L. extract, mangiferin and selected antioxidants against TPA-induced biomolecules oxidation and peritoneal macrophage activation in mice. *Pharmacol Res* 2000; 42:565-73.
36. Muruganandan S, Gupta S, Kataria M i wsp. Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats. *Toxicol* 2002; 176(3):165-74.
37. Darley-Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369:131-5.
38. García D, Delgado R, Ubeira FM i wsp. Modulation of rat macrophage function by the *Mangifera indica* L. extracts Vimang and mangiferin. *Int Immunopharmacol* 2002; 2:797-806.
39. Leiro JM, Alvarez E, Arranz JA i wsp. *In vitro* effects of mangiferin on superoxide concentrations and expression of the inducible nitric oxide synthase, tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β genes. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:1361-71.
40. Forman HJ, Torres M. Redox signaling in macrophages. *Mol Aspects Med* 2001; 22:189-216.
41. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys* 1986; 246(2):501-14.
42. Gottlieb M, Leal-Campanario R, Campos-Esparza MR. Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia. *Neurobiol Dis* 2006; 23(2):374-86.
43. Atlante A, Calissano P, Bobba A i wsp. Glutama-

- te neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. FEBS Lett 2001; 497:1-5. **44.** Rajendran P, Ekambaram G, Sakthisekaran D. Cytoprotective effect of mangiferin on benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in swiss albino mice. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 103(2):137-42. **45.** Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase: roles, tolls and control. Cell 1994; 78:915-8. **46.** Vodovotz Y, Bogdan C, Paik J i wsp. Mechanisms of suppression of macrophage nitric oxide release by transforming growth factor beta. J Exp Med 1993; 178:605-13. **47.** Markowitz SD, Roberts AB. Tumor suppressor activity of the TGF-beta pathway in human cancers. Cytokine Growth Factor Rev. 1996; 7:93-102. **48.** McCaffrey TA, Du B, Consigli S i wsp. Genomic instability in the type II TGF-beta1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells. J Clin Invest 1997; 100:2182-8. **49.** Mandriota SJ, Menoud PA, Peppers MS. Transforming growth factor β 1 down-regulates vascular endothelial growth factor receptor 2/flk-1 expression in vascular endothelial cells. J Biol Chem 1996; 271:11500-5. **50.** Andreu G, Delgado R, Velho J i wsp. Iron complexing activity of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone, inhibits mitochondrial lipid peroxidation induced by Fe²⁺-citrate. Eur J Pharmacol 2005a; 513:47-55. **51.** Andreu G, Delgado R, Velho J, i wsp. Mangiferin, a natural occurring glucosyl xanthone, increases susceptibility of rat liver mitochondria to calcium-induced permeability transition. Arch Biochem Biophys 2005; 439:184-93. **52.** Nunez Selles AJ, Vilez Castro HT, Agóero-Agóero J i wsp. Isolation and quantitative analysis of phenolic antioxidants, free sugars, and polyols from Mango (*Mangifera indica* L.) stem bark aqueous decoction used in Cuba as a nutritional supplement. J Agric Food Chem 2002; 50:762-6. **53.** Jagetia GC, Baliga MS. Radioprotection by mangiferin in DBAxC57BL mice: a preliminary study. Phytomed 2005; 12:209-15. **54.** Menkovic N, Juranic Z, Stanojkovic T i wsp. Radioprotective activity of *Gentiana lutea* extract and mangiferin. Phytother Res 2010; 24(11):1693-6. **55.** Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW i wsp. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting (review). Adv Drug Deliv Rev 1997; 23:3-25. **56.** Rivera DG, Balmaseda IH, Leon AA. Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin. J Pharm Pharmacol 2006; 58:385-92. **57.** Li H, Wu YH, Zhou PL i wsp. A review on pharmacological effects of mangiferin. J Northwest Forestry Univ 2004; 19(4):146-9. **58.** Beltran AE, Alvarez Y, Xavier FE i wsp. Vascular effects of the *Mangifera indica* L. extract (Vimang®). Europ J Pharmacol 2004; 499:297-305. **59.** Saxena A, Vikram NK. Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review. J Altern Complement Med 2004; 10:369-78. **60.** Yoshikawa M, Nishida N, Shimoda H i wsp. Polyphenol constituents from *Salacia* species: quantitative analysis of mangiferin with glucosidase and aldose reductase inhibitory activities. Yakugaku Zasshi 2001; 121:371-8. **61.** Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S i wsp. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. J Ethnopharmacol 2005; 97(3):497-500. **62.** Li H, Miyahara T, Tezuka Y i wsp. The effect of *kampo formulae* on bone resorption *in vitro* and *in vivo*. Active constituents of Tsu-Kan-gan. Biol Pharm Bull 1998; 21:1322-6. **63.** Qin L, Han T, Zhang Q i wsp. Antiosteoporotic chemical constituents from Er-Xian decoction, a traditional Chinese herbal formula. J Ethnopharmacol 2008; 118:271-9. **64.** Bhat-tacharya SK, Sanyal AK, Ghosal S. Monoamine oxidase-inhibiting activity of mangiferin isolated from *canscora decussate*. Naturwissenschaften 1972; 59:651-2. **65.** Martinez G, Candelario E, Giuliani A i wsp. *Mangifera indica* L. extract (Qf808) reduces ischaemia-induced neuronal loss and oxidative damage in the gerbil brain. Free Radic Res 2001; 35:465-73.

otrzymano/received: 05.01.2012
zaakceptowano/accepted: 28.01.2012

Adres/address:
*J. Renata Ochocka
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
tel.: +48 (58) 349-13-29
e-mail: renata@gumed.edu.pl