

*Katarzyna Antoniak¹, Marlena Dudek-Makuch^{1, 2}, Wiesława Bylka¹

Lukrecja – czy tylko słodka? Związki chemiczne, aktywność biologiczna

Liquorice – is sweet only? Chemical compounds, biological activity

¹Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Judyta Cielecka-Piontek

²Pion Badań i Rozwoju, Curtis Health Caps Sp. z o.o., Przeźmierowo

SUMMARY

Licorice has been used in medicine from ancient times. Licorice preparations are applied in infectious diseases of the respiratory tract, peptic and duodenal ulcers, as well as in skin diseases and cosmetology. Sweet taste of root has appointed licorice role of corrigens. Licorice root contains active compounds with different activities: saponins, flavonoids, coumarins and essential oil. In vitro and in vivo studies have shown that extracts of licorice and its active compounds have different properties, such as expectorant, antitussive, antibacterial, anti-inflammatory and hepatoprotective.

Keywords: licorice root, chemical compounds, biological activity

STRESZCZENIE

Lukrecja jest stosowana w medycynie od najdawniejszych czasów. Przetwory z lukrecji znajdują dziś zastosowanie w chorobach infekcyjnych dróg oddechowych, owrzodzeniach żołądka i jelit, a także w chorobach skóry i w kosmetologii. Słodki smak korzenia wyznaczył lukrecji rolę corrigensu smakowego. Korzeń lukrecji zawiera związki czynne o różnorodnej aktywności biologicznej: saponiny, flawonoidy, kumaryny i olejek eteryczny. Wyciągi z korzeni oraz otrzymane związki charakteryzują zróżnicowane właściwości biologiczne oceniane badaniami w warunkach in vitro i in vivo, m.in. wykrztuśne, przeciwkaszlowe, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwzapalne i hepatoprotekcyjne.

Słowa kluczowe: korzeń lukrecji, skład chemiczny, aktywność biologiczna

Wstęp

Zastosowanie lukrecji w medycynie sięga czasów starożytnych. Wzmianki o leczniczym wykorzystaniu korzenia lukrecji znaleziono w grobowcu faraona Tutanchamona oraz na sumeryjskich tabliczkach z Nippur sprzed około 3 tysięcy lat. Leczniczy potencjał lukrecji znali także Chińczycy (około 2800 r. p.n.e.), u których *gancao* (lukrecja) do dziś stanowi integralną część receptur Tradycyjnej Medycyny Chińskiej. Starożytni Rzymianie i Grecy z lukrecji najczęściej przygotowywali ulepki przeciwkaszlowe i ziółka na przeziębienie. Obecnie w tradycyjnej medycynie szeroko stosowane są różne gatunki lukrecji.

Nazwa *Glycyrrhiza* pochodzi od dwóch greckich słów: *glykys* (słodki) i *rhiza* (korzeń), łacińskie określenie *glaber* odnosi się do gładkich owoców (strąków) lukrecji. Rodzaj *Glycyrrhiza* należy do rodziny

motylkowatych (bobowatych) *Papilionaceae* (*Fabaceae*, *Leguminosae*) i obejmuje 30 gatunków, m.in.: *Glycyrrhiza glabra* L., *G. inflata* Batalin, *G. lepidota* Pursh i *G. uralensis* Fisch. (www.theplantlist.org/browse/A/Leguminosae/Glycyrrhiza). Naturalne stanowiska lukrecji gładkiej występują nad Morzem Śródziemnym i w Azji, w Europie jest także uprawiana. *G. glabra* rośnie w południowej i centralnej części Europy (var. *typica*), w centralnych i południowych rejonach Rosji (var. *glandulifera*) oraz w Iranie i Iraku (var. *violacea*). We wschodniej Azji (Chiny, Japonia, Syberia) występują gatunki *G. uralensis* Fisch. i *G. inflata* Batalin (1).

Lukrecja gładka (*G. glabra*) jest wieloletnią byliną lub małym krzewem rosnącym do 2 m wysokości, kwitnie od czerwca do lipca. Ze zdrewniałej łodygi wyrastają nieparzystopierzaste, lancetowate liście,

8-15 cm długości, pokryte lepkiemi włoskami gruczołowymi. Kwiatostan wyrasta z ogonka liściowego i mieni się licznymi niebiesko-liliowymi lub fioletowo-różowymi płatkami. Strąki lukrecji gładkiej zawierają od 3 do 6 nasion. Roślinę można rozmnażać przez sadzonki rozłogowe lub z nasion. Rozległy system korzeniowy składa się z korzenia palowego, korzeni bocznych i długich rozłogów, osiagających około 1 m długości i rozciągających się do 10 m szerokości. Przepuszczalna, zasobna w wapń, lekka i bogata w próchnicę gleba sprzyja zbiorowi korzeni, który przypada na jesień trzeciego lub czwartego roku uprawy. Korzeń i rozłogi charakteryzują się żółtą barwą, szorstką powierzchnią, słodkim, lekko palącym smakiem oraz anyżowym zapachem.

Skład chemiczny

Korzeń lukrecji gładkiej (*Liquiritiae radix*, syn. *Glycyrrhizae radix*) zawiera liczne związki o różnej budowie chemicznej, m.in. saponiny, flawonoidy, kumaryny, polisacharydy, sterole i olejek eteryczny. Dotychczas z lukrecji wyizolowano około 400 składników, wśród których dominują saponiny i flawonoidy. Korzenie i kłącza lukrecji zawierają od 4 do 20% saponin triterpenowych o budowie pięciocyklicznej, typu oleananu. Głównymi aktywnymi związkami saponinowymi korzeni są glicyryzyna – mieszanina soli potasowych i wapniowych kwasu 18 β -glicyryzynowego (znana także jako kwas glicyryzynowy i glikozyd kwasu glicyretynowego) – a także kwas likwirytynowy, kwas likwirycyjowy, kwas glabrykowy, glicyretol, glabrolid i izoglabrolid (1). Glicyryzyna jest monodesmocydem hydrolizującym w jelicie cienkim do dwóch cząsteczek kwasu glukuronowego i aglikonu – kwasu 18 β -glicyretynowego (enoksolonu), któremu przypisuje się właściwości immunomodulujące (2). W korzeniu lukrecji może znajdować się od 2 do 15% glicyryzyny w zależności od gatunku, warunków geograficznych i klimatycznych (3). Glicyryzyna posiada szeroką aktywność farmakologiczną, jest również stosowana jako naturalna substancja słodząca (ok. 50 razy słodsza od sacharozy).

Flawonoidy stanowią liczną grupę związków w różnych gatunkach lukrecji, z których wyizolowano ponad 300, należących do różnych typów: flawanonów, chalkonów, izoflawanonów, izoflawenów, flawonów, flawonoli, izoflawonów, izoflawanonów, spośród których dominują flawanony (4); odpowiedzialne są one za żółtą barwę korzeni. Flawanony są reprezentowane przez: likwirytynę, likwirytygeninę, ramnolikwirytynę, neolikwirytynę; chalkony to: izolikwirytyna, izolikwirytygenina, neozolikwirytyna, likurazyd, glabrolid i likoflawonol (5), flawony:

7-*O*- β -glukuronid 5,8-dihydroksyflawonu (glichionidu A) i 7-*O*- β -glukuronid 5-hydroksy-8-metoksyflawonu (glichionidu B) (6). Do izoflawonów obecnych w lukrecji należą: glabrydyna, glabren, glabron, szinopterokarpina, likoizoflawony A i B, formononetyna, glizaryna i kumatakenina, a także hispaglabrydyna A, hispaglabrydyna B, 4'-*O*-metyloglabrydyna, 3'-hydroksy-4'-*O*-metyloglabrydyna oraz glabroizoflawanon A i B (6-8). W *G. uralensis* zawartość izolikwirytyny, likwirytyny, likwirytygeniny jest wyższa niż w *G. glabra*.

Frację kumaryn występującą w lukrecji reprezentują: herniaryna, umbeliferon, glikokumaryna, likofuranokumaryna, likopiranokumaryna, glabrokumaryna, glabrokumarony A i B, likumaryna i glicyryna (8). W olejku eterycznym z korzenia *G. glabra* otrzymanym z surowców rosnących na terenie Afganistanu, Egiptu i Syrii metodą destylacji z parą wodną i mikroekstrakcji do fazy stałej HS-SPME oznaczono dwa fenole – tymol i karwakrol, a ponadto α -mircen, *p*-cymen, 1,8-cyneol, aldehyd kuminowy, karwon, piperyton, anetol, nonanal, wozdian pinenu, terpinen-4-ol, metylochawikol, decenal, aldehyd cynamonowy i β -kariofyllen (9). Analiza GC-MS olejku uzyskanego z korzeni *G. glabra* pochodzącej z Egiptu wykazała obecność: α - i β -pinenu, oktanolu, γ -terpinenu, estragonu, izofenochonu, β -kariofyllenu, tlenku kariofyllenu, octanu cytronyli i heksanolanu geranylu; dominował heksanolan geranylu (34%), a najniższą zawartość oznaczono dla β -pinenu (1,7%) (10). Z liści *G. glabra* rosnącej na Sycylii wyizolowano dihydrostylbenoidy: dihydro-3,5-dihydroksy-4'-acetoksy-5'-izopentenylostylben, dihydro-3,3',4'-trihydroksy-5-*O*-izopentenylo-6-izopentenylostylben, dihydro-3,5,3'-trihydroksy-4'-metoksystylben i dihydro-3,3'-dihydroksy-5- β -*O*-glukopiranozylo-4'-metoksystylben (11). Ponadto w lukrecji występują kwasy tłuszczowe (C2-C16), fenole (fenol, gwajakol) oraz γ -laktony nasycone o budowie liniowej (C6-C14), m.in.: 4-metylo- γ -laktony i 4-etylo- γ -laktony (12). Pozostałe składniki to: asparagina, glukoza, sacharoza, skrobia, polisacharydy (arabinozylolaktany) i sterole (β -sitosterol, dihydrostigma-sterol) (13).

Surowcem farmaceutycznym jest *Liquiritiae radix* – korzeń lukrecji, który stanowią wysuszone nieokorowane lub okorowane, całe lub rozdrobnione korzenie i rozłogi *Glycyrrhiza glabra* L. i/lub *Glycyrrhiza inflata* Batalin i/lub *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. zawierające zgodnie z Farmakopeą Polską XI nie mniej niż 4,0% kwasu 18- β -glicyryzynowego (C₄₂H₆₂O₁₆; m. cz. 823) (wysuszona substancja roślinna) (14).

Aktywność biologiczna

Od najdawniejszych czasów *G. glabra* była stosowana w celu łagodzenia kaszlu, kataru oraz w bólu gardła, astmie i zapaleniu oskrzeli (15).

Wykazano, że lukrecja zmniejsza podrażnienie gardła i ułatwia odkrztuszanie dzięki zdolności do stymulowania sekrecji śluzu w tchawicy (www.ema.europa.eu, 2013) (16).

Badania farmakologiczne potwierdziły taką aktywność dla niektórych składników korzenia lukrecji. Apiozyd likwirytyny, likwirytyna i likwirytygenina w dawce 50 mg/kg znacznie zmniejszały częstość występowania kaszlu u myszy, podczas gdy wyciągi wodne i etanolowe z lukrecji, zawierające apiozyd likwirytyny i likwirytynę, wywierały ten efekt w dawce 200 mg/kg. Właściwości przeciwkaszlowe badanych składników są związane z mechanizmami obwodowymi i ośrodkowymi. Apiozyd likwirytyny odgrywał istotną rolę na początku kaszlu, podczas gdy likwirytygenina (metabolit apiozydu likwirytyny i likwirytyny) wykazywała większą aktywność w kolejnych jego etapach (17, 18). Kaszel u świnek morskich, wywołany w doświadczeniu kwasem cytrynowym, był redukowany przez doustne podanie arabinogalaktanu z *G. glabra* w dawce 50 mg/kg (19).

Glycyrrhizae radix jest szeroko stosowany ze względu na działanie przeciwzapalne. Wyniki badań farmakologicznych wyciągu metanolowego z *G. glabra* i wyekstrahowanych z niego składników, takich jak: glicyryzyna, kwas glicyryzynowy, likwirytyna i likwirytygenina, wskazywały na zmniejszanie produkcji mediatorów prozapalnych (iNOS, COX-2, TNF- α , IL-1 β i IL-6) w różnych modelach *in vitro* i *in vivo* (20-22). Likoflawon wpływał korzystnie na leczenie wrzodów żołądka wywołanych kwasem octowym u szczurów przez regulację mediatorów zapalnych i wpływ na metabolizm aminokwasów (23). Glicyryzyna znacznie zmniejszała u myszy stan zapalny okrężnicy wywołany kwasem trójnitrobenzenosulfonowym (TNBS) przez regulację wytwarzania cytokin pro- i przeciwzapalnych. W okrężnicy zaobserwowano zmniejszenie prozapalnych IFN- γ , IL-12, TNF- α i IL-17 oraz zwiększenie poziomu cytokiny IL-10 (24). W celu wyjaśnienia mechanizmu działania przeciwzapalnego i przeciwreumatycznego poddano badaniom składniki rozpuszczalne w wodzie oraz flawonoidy i saponiny otrzymane z *G. glabra*. Stosując analizę metabolomiczną metodą UPLC-Q-TOF-MS, oceniano produkty metabolizmu wymienionych substancji w moczu szczurów, u których indukowano zapalenie stawów. Działanie przeciwzapalne wynikało z obecności flawonoidów,

a mechanizm ich aktywności związany był z wpływem na: metabolizm puryn, tauryny, hipotauryny, tryptofanu i fenyloalaniny, przebieg cyklu Krebsa oraz biosyntezę pantotenianu i koenzymu A (25).

Wyniki badań nad właściwościami przeciwbakteryjnymi, przeciwgrzybiczymi i przeciwwirusowymi korzenia lukrecji potwierdzają tradycyjne zastosowanie surowca w zakażeniach różnego typu. Frakcje z *G. glabra* (wodna, chloroformowa, etanolowa i heksanowa), zawierające kwas elagowy, 6-aldehydo-izoofiofopogonon (homoizoflawonoid) i likwirytygeninę, charakteryzowały się aktywnością przeciwbakteryjną wobec patogenów wykazujących wielooporność lekową, takich jak: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* (26). Polisacharydy z surowca wykazywały silne właściwości antyadhezyjne wobec *Helicobacter pylori* i *Porphyromonas gingivalis* (27), natomiast wyciąg etanolowy z korzenia *G. glabra* działał przeciwbakteryjnie na szczepy wywołujące próchnicę i infekcje stomatologiczne: *Streptococcus mutans*, *Actinomyces viscosus*, *Str. anguis*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* i *E. coli*, bez skłonności do indukowania rozwoju oporności (28). Wyciągi alkoholowe silniej niż wodne i chlorheksydynowe hamowały wzrost szczepów *Str. mutans* i *Lactobacillus acidophilus* (29).

Ekstrakty z korzeni i liści lukrecji były także aktywne wobec *Candida albicans* (30), m.in. dzięki zawartości w surowcu flawonoidów i saponin. Likochalkon A redukował *in vitro* i *in vivo* tworzenie biofilmu drożdżaka *C. albicans* (MYA 2876) oraz wykazywał aktywność proteolityczną wobec wydzielanych przez niego proteinaz i fosfolipaz, natomiast glabrydyna i likochalkon A zapobiegały przekształceniu drożdży w strzępki i, wraz z nystatyną, hamowały synergistycznie jego wzrost (31, 32). Ponadto, glabrydyna hamowała rozwój grzybów strzępkowych i modyfikowała oporność lekoopornych szczepów bielnika białego (33). Kwas 18 β -glicyretynowy redukował *in vitro* wzrost szczepów *C. albicans*, izolowanych od pacjentek z nawracającymi kandydozami sromu i pochwy (34).

W badaniach *in vitro* zaobserwowano ponadto hamujący wpływ korzeni *G. glabra* na rozwój *Plasmodium falciparum*, przeciwarzodźcową aktywność glabrydyny i przeciwmalaryczne właściwości kwasu 18 β -glicyretynowego (35, 36).

W doświadczeniach *in vitro* wykazano przeciwwirusową aktywność lukrecji wobec: wirusa HIV-1, koronawirusa związanego z SARS, syncytialnego wirusa oddechowego (RSV), arbowirusów, wirusa *Vaccinia* i wirusa pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej (VSV). Mechanizm przeciwwirusowego

działania gatunków *Glycyrrhiza* spp. przejawia się na różnych etapach zakażenia komórkowego, a także w reakcjach immunologicznych organizmu po wniesieniu wirusa do ustroju. Dotyczy to transportu wirusa do błony i sialylacji antygeny powierzchniowego wirusa HBV, zmniejszenia płynności błony komórkowej, utrudnionego zlewania się osłonki wirusa HIV-1 z błoną komórką, indukowania interferonu gamma w komórkach T, hamowania fosforylacji enzymów podczas infekcji (wirusem VSV) oraz zdolności do ograniczenia okresu utajenia wirusa (37). Gatunki z rodzaju *Glycyrrhiza* są stosowane w chińskiej medycynie w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C. W badaniu składników wyciągów z korzeni lukrecji aktywność przeciwwirusową wobec wirusa zapalenia wątroby typu C wykazywały kumaryny izolowane z *G. uraliensis*, a także obecne w *G. glabra* glabrydyna, likochalkon A i izolikwirytygenina, podczas gdy glicyryzyna miała niewielką aktywność przeciwko HCV (38).

Istnieją doniesienia o immunomodulujących właściwościach flawonoidów lukrecji. Likwirytygenina chroniła myszy przed kandydozą rozsianą, prawdopodobnie przez regulację odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami Th1 CD4+. W ten sposób zabezpieczała organizm przed zakażeniami ogólnoustrojowymi oraz infekcjami miejscowymi, takimi jak zapalenie pochwy i pleśniawki (39).

Obecność formononetyny, glabrydyny i kwasu 18 β -glicyryzynowego stwarza możliwość zastosowania lukrecji w leczeniu lub zapobieganiu osteoporozie. Formononetyna, ze względu na podobieństwo strukturalne do 17 β -estradiolu, uznawana jest za fitoestrogen. W doświadczeniu na szczurach hamowała osteoporozę wywołaną owariektomią (40).

Glabrydyna, wykazując działanie estrogenne, mogłaby znaleźć zastosowanie w profilaktyce osteoporozy i stanów zapalnych kości. Glabrydyna u myszy zwiększała ilość osteoblastów, a także produkcję miejscowych czynników wzrostu i kolagenu oraz wydzielanie osteokalcyny w tych komórkach, ponadto obniżała w osteoblastach produkcję PGE₂ i NO, indukowaną przez TNF- α (41). Również po podaniu myszom kwasu 18 β -glicyryzynowego zaobserwowano mniejszą utratę masy kostnej oraz redukcję osteoklastogenezy w preosteoklastach, wywołanej owariektomią i ligandem RANKL. Mechanizm tego działania związany jest z hamowaniem ekspresji receptora RANK w preosteoklastach, a następnie blokowaniem połączenia RANK z TRAF6, co prowadzi do zahamowania ścieżki sygnałowej NF- κ B i MAPK (42).

W literaturze naukowej opisany jest także potencjał antyagregacyjny lukrecji. Pojedynczy bolus glicyryzyny

podany myszom dożylnie w dawce 200 mg/kg redukował akumulację płytek krwi w płucach i intensywność wstrząsu wywołanego przez LPS oraz zapobiegał skutkom śmiertelnym w jego wcześniejszych i późniejszych etapach (43).

Na działanie hepatoprotekcyjne wskazują wyniki badania wodnego wyciągu z lukrecji u szczurów intoksykowanych CCl₄. Wyciąg obniżał podwyższoną przez CCl₄ aktywność AST, ALP i ALT oraz zwiększał aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GSH-Px), reduktazy glutationowej (GR), S-transferazy glutationowej (GST) oraz poziom glutationu (GSH) (44). W innym badaniu, w którym toksyczność wywołano podaniem lipopolisacharydu w połączeniu z D-galaktozaminą N (GalN/LPS), izolikwirytygenina wykazywała silniejsze właściwości hepatoprotekcyjne niż likwirytygenina i jej półsyntetyczne pochodne, takie jak: 7,4'-dioctan likwirytygeniny, 4'-octan likwirytygeniny i 7,4'-dibenzoestan likwirytygeniny (45).

Ponadto izolikwirytygenina i likwirytygenina, wyizolowane z korzeni *G. glabra*, a także ich szereg półsyntetycznych pochodnych charakteryzowały się aktywnością przeciwcukrzycową (46).

Likwirytynę uznaje się za czynnik neuroprotekcyjny. W badaniach prowadzonych w tym kierunku związek powodował zwiększenie przeżywalności linii komórkowej neuroblastomy B65 pochodzącej z neuronów serotonergicznym i zwiększał poziom ekspresji białek dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (47). Korzystny wpływ likwirytygeniny w leczeniu zaburzeń uczenia się i zapamiętywania może wynikać także z pośredniczenia w nasileniu sygnalizacji cholinergicznej i wpływu na aktywację kinazy, czynnik transkrypcyjny oraz neurotroficzny pochodzenia mózgowego CREB (48).

Przeprowadzone badania sugerują możliwość zastosowania kwasu glicyryzynowego jako środka przeciwalergicznego w zapobieganiu i leczeniu reakcji alergicznych, w których pośredniczy IgE (49).

Wyniki badań na liniach komórek nowotworowych wskazują na potencjał przeciwnowotworowy lukrecji i jej składników. Glabrydyna indukowała apoptozę komórek nowotworów jamy ustnej (raka płaskonabłonkowego SCC-9) przez regulację ścieżki JNK1/2 (50). Formononetyna wywierała efekt przeciwnowotworowy w komórkach szpiczaka mnogiego, pośrednicząc w hamowaniu ścieżek sygnałowych STAT3 i STAT5 regulowanych przez ROS. Rezultaty tych badań znalazły odzwierciedlenie w mysim modelu przeszczepu szpiczaka mnogiego. Zaobserwowano wówczas, że po dootrzewnowym

podawaniu związku następowało hamowanie wzrostu guza bez znaczących działań niepożądanych (51). Wyniki kolejnego badania wskazują, że flawonoidy wyizolowane z *G. glabra* ograniczały rozwój raka piersi i stan zapalny na skutek zdolności hamowania iNOS (52). Ponadto, izolikwirytygenina powodowała apoptozę komórek ludzkiego raka prostaty (komórki linii PC-3 i 22RV1) w wyniku regulacji Bax/Bcl-2 (53), a likochalkon A indukował aktywację kaspazy-3 oraz rozszczepienie polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w niedrobnokomórkowym raku płuc (NSCLC) (54). W kolejnym doświadczeniu likwirytygenina, jako agonista receptora β -estrogenowego, hamowała rozwój komórek raka jajnika w wyniku aktywności przeciwzapalnej i proapoptotycznej (55).

Wyciągi z lukrecji gładkiej są stosowane w leczeniu chorób skóry. Miejscowo aplikowane preparaty są zalecane w leczeniu egzem, łuszczycy, stanów zapalnych skóry ze względu na ich właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, oczyszczające, przeciwzapalne, przeciwalergiczne, antyoksydacyjne, seostatyczne i rozjaśniające skórę. Udowodniono pozytywny wpływ pochodnych kwasu 18 β -glicyretynowego na proliferację fibroblastów skóry, migrację keratynocytów oraz ekspresję akwaporyny 3 w fibroblastach

i keratynocytach (56). Kosmetyki zawierające wyciągi z lukrecji gładkiej ze względu na właściwości rozjaśniające stosuje się w zmianach barwnikowych skóry. Głównymi składnikami wyciągu lukrecyjowego, które hamują melanogenezę, są glabrydyna, glabren i izolikwirytygenina (57-59).

Podsumowanie

Korzeń lukrecji zawiera liczne związki z różnych grup chemicznych (dotąd zidentyfikowano około 400 składników). Najważniejsze to saponiny triterpenowe, głównie glicyryzyna, kwas 18 β -glicyryzynowy oraz flawonoidy o bardzo zróżnicowanej budowie chemicznej, z grupy flawanonów: likwirytyna, likwirytygenina, chalkony: izolikwirytyna, izolikwirytygenina, izoflawony: glabrydyna, formononetyna. Wyniki badań farmakologicznych dostarczają dowodów aktywności przeciwkaszlowej, przeciwzapalnej, hepatoprotekcyjnej, przeciwbakteryjnej, przeciwgrzybiczej, przeciwwirusowej, przeciwnowotworowej, estrogennej (profilaktyka osteoporozy), neuroprotekcijnej oraz świadczących o wpływie na proliferację fibroblastów skóry, migrację keratynocytów, ekspresję akwaporyny 3 w fibroblastach i keratynocytach, a także wskazujących na hamowanie melanogenezy.

Piśmiennictwo

1. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Regul Toxicol Pharmacol 2006; 46:167-92.
2. Claude B, Morin P, Lafosse M i wsp. Selective solid-phase extraction of a triterpene acid from a plant extract by molecularly imprinted polymer. Talanta 2008; 75:344-50.
3. Sabbioni C, Mandrioli R, Ferranti A i wsp. Separation and analysis of glycyrrhizin, 18 β -glycyrrhetic acid and 18 α -glycyrrhetic acid in liquorice roots by means of capillary zone electrophoresis. J Chromatogr 2005; 1082:65-71.
4. Zhang Q, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice). J Chromatogr A 2009; 1216:1954-69.
5. Williamson EM. Liquorice. [W:] Daniels CW. (red.). Potter's cyclopedia of herbal medicines. Saffron Walden, UK 2003; 269-71.
6. Li JR, Wang YQ, Deng ZZ. The new compounds from *Glycyrrhiza glabra*. J Asian Nat Prod Res 2005; 7:677-80.
7. Hayashi H, Ikeshiro Y, Hiraoka N i wsp. Organ specific localization of flavonoids in *Glycyrrhiza glabra* L. Plant Sci 1998; 116:233-8.
8. Kinoshita T, Tamura Y, Mizutani K. The isolation and structure elucidation of minor isoflavonoids from licorice of *Glycyrrhiza glabra* origin. Chem Pharm Bull 2005; 53:847-9.
9. Farag MA, Wessjohann LA. Volatiles profiling in medicinal licorice roots using steam distillation and solid-phase microextraction (SPME) coupled to chemometrics. J Food Sci 2012; 77:C1179-84.
10. Ali EM. Phytochemical composition, antifungal, antiaflatoxinogenic, antioxidant, and anticancer activities of *Glycyrrhiza glabra* L. and *Matricaria chamomilla* L., essential oils. J Med Plants Res 2013; 7:2197-207.
11. Biondi DM, Rocco C, Ruberto G. Dihydrostilbene derivatives from *Glycyrrhiza glabra* leaves. J Nat Prod 2005; 68:1099-102.
12. Näf R, Jaquier A. New lactones in licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.). Flavour Frag J 2006; 21:193-7.
13. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A i wsp. The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, TX, American 1998.
14. Farmakopea Polska XI, 2017. Liquiritiae radix. Urząd Rejestracji Leków, Warszawa 2017.
15. Asl MN, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. Phytother Res 2008; 22:709-24.
16. www.ema.europa.eu, 2013; Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. radix.
17. Kamei J, Saitoh A, Asano T i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antitussive principles of *Glycyrrhizae radix* (licorice), a main component of the Kam-

- po preparation Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang). Eur J Pharmacol 2005; 507:163-8.
18. Kuang Y, Li B, Fan J i wsp. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. Bioorg Med Chem 2018; 26:278-84.
 19. Nosalova G, Fleskova D, Jurecek L i wsp. Herbal polysaccharides and cough reflex. Respir Physiol Neurobiol 2013; 187:47-51.
 20. Li C, Eom T, Jeong Y. *Glycyrrhiza glabra* L. extract inhibits LPS-induced inflammation in RAW macrophages. J Nutr Sci Vitaminol 2015; 61:375-81.
 21. Yu JY, Ha JY, Kim KM i wsp. Anti-inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver. Molecules 2015; 20:13041-54.
 22. Wang XR, Hao HG, Chu L. Glycyrrhizin inhibits LPS-induced inflammatory mediator production in endometrial epithelial cells. Microb Pathog 2017; 109:110-3.
 23. Yang Y, Wang S, Bao YR i wsp. Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism. J Ethnopharmacol 2017; 199:175-82.
 24. Sun Y, Cai TT, Shen Y i wsp. Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, and its active ingredient glycyrrhizin ameliorate experimental colitis through regulating cytokine balance. Int Immunopharmacol 2009; 9:1437-43.
 25. Wei M, Ma Y, Liu Y i wsp. Urinary metabolomics study on the anti-inflammation effects of flavonoids obtained from *Glycyrrhiza*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2018; 1086:1-10.
 26. Rahman H, Khan I, Hussain A i wsp. *Glycyrrhiza glabra* HPLC fractions: identification of aldehydo-isoochloretin and liquiritigenin having activity against multidrug resistant bacteria. BMC Complement Altern Med 2018; 18:140.
 27. Wittschier N, Lengsfeld C, Vortheims S i wsp. Large molecules as anti-adhesive compounds against pathogens. J Pharm Pharmacol 2007; 59:777-86.
 28. Sedighinia F, Safipour Afshar A i wsp. Antibacterial activity of *Glycyrrhiza glabra* against oral pathogens: an *in vitro* study. Avicenna J Phytomed 2012; 2:118-24.
 29. Ajagannanavar SL, Battur H, Shamarao S i wsp. Effect of aqueous and alcoholic licorice (*Glycyrrhiza glabra*) root extract against streptococcus mutans and lactobacillus acidophilus in comparison to chlorhexidine: an *in vitro* study. J Int Oral Health 2014; 6:29-34.
 30. Irani M, Sarmadi M, Bernard F i wsp. Leaves antimicrobial activity of *Glycyrrhiza glabra* L. Iran J Pharm Res 2010; 9:425-8.
 31. Messier C, Grenier D. Effect of licorice compounds licochalcone A, glabridin and glycyrrhizic acid on growth and virulence properties of *Candida albicans*. Mycoses 2011; 54 (6):e801-6.
 32. Seleem D, Benso B, Noguti J i wsp. *In vitro* and *in vivo* antifungal activity of licochalcone-a against *Candida albicans* biofilms. PLoS ONE 2016; 11(6):e0157188.
 33. Fatima A, Gupta VK, Luqman S i wsp. Antifungal activity of *Glycyrrhiza glabra* extracts and its active constituent glabridin. Phytother Res 2009; 23:1190-3.
 34. Pellati D, Fiore C, Armanini D i wsp. *In vitro* effects of glycyrrhetic acid on the growth of clinical isolates of *Candida albicans*. Phytother Res 2009; 23:572-4.
 35. Kalani K, Agarwal J, Alam S i wsp. In silico and *in vivo* anti-malarial studies of 18 β -glycyrrhetic acid from *Glycyrrhiza glabra*. PLoS ONE 2013; 8(9):e74761.
 36. Cheema HS, Prakash O, Pal A i wsp. Glabridin induces oxidative stress mediated apoptosis like cell death of malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Parasitol Int 2014; 63:349-58.
 37. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R i wsp. Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. Phytother Res 2008; 22:141-8.
 38. Adianti M, Aoki C, Komoto M i wsp. Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species. Microbiol Immunol 2014; 58:180-7.
 39. Lee JY, Lee JH, Park JH. Liquiritigenin, a licorice flavonoid, helps mice resist disseminated candidiasis due to *Candida albicans* by Th1 immune response, whereas liquiritin, its glycoside form, does not. Int Immunopharmacol 2009; 9:632-8.
 40. Kaczmarczyk-Sedlak I, Wojnar W, Zych M i wsp. Effect of formononetin on mechanical properties and chemical composition of bones in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. Evid Based Compl Altern Med 2013; 457052.
 41. Choi EM. The licorice root derived isoflavan glabridin increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. Biochem Pharmacol 2005; 70:363-8.
 42. Chen CT, Chen YT, Hsieh YH i wsp. Glabridin induces apoptosis and cell cycle arrest in oral cancer cells through the JNK1/2 signaling pathway. Environ Toxicol 2018; 33:679-85.
 43. Yu Z, Ohtaki Y, Kai K i wsp. Critical roles of platelets in lipopolysaccharide-induced lethality: effects of glycyrrhizin and possible strategy for acute respiratory distress syndrome. Int Immunopharmacol 2005; 5:571-80.
 44. Huo HZ, Wang B, Liang KL i wsp. Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCl₄-induced oxidative damage in rats. Int J Mol Sci 2011; 12:6529-43.
 45. Gaur R, Kumar S, Trivedi P i wsp. Liquiritigenin derivatives and their hepatoprotective activity. Nat Prod Commun 2010; 5:1243-6.
 46. Gaur R, Yadav KS, Verma RK. *In vivo* anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin. Phytomed 2014; 21:415-22.
 47. Nakatani Y, Kobe A, Kuriya M. Neuroprotective effect of liquiritin as an antioxidant via an increase in glucose-6-phosphate dehydrogenase expression on B65 neuroblastoma cells. Eur J Pharmacol 2017; 815:381-90.
 48. Ko YH, Kwon SH, Lee SY. Liquiritigenin ameliorates memory and cognitive impairment through cholinergic and BDNF pathways in the mouse hippocampus. Arch Pharm Res 2017; 40:1209-17.
 49. Han S, Sun L, He F i wsp. Anti-allergic activity of glycyrrhizic acid on IgE-mediated allergic reaction by regulation of allergy-related immune cells. Sci Rep 2017; 7:7222.
 50. Chen X, Zhi X, Yin Z i wsp. 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits osteoclastogenesis *in vivo* and *in vitro* by blocking RANKL-mediated RANK-TRAF6 interactions and NF- κ B and MAPK signaling pathways. Fron. Pharmacol 2018; 9:647.
 51. Kim C, Lee SG, Yang WM i wsp. Formononetin-induced oxidative stress abrogates the activation of STAT3/5 signaling axis and suppresses the tumor growth in multiple myeloma preclinical model. Cancer Lett 2018; 431:123-41.
 52. Jiang YX, Dai YY, Pan YF. Total flavonoids from radix *Glycyrrhiza* exert anti-inflammatory and antitumorogenic effects by inactivating iNOS signaling pathways. Evid Based Compl Altern Med 2018; 22:6714282.

53. Zhang B, Lai Y, Li Y i wsp. Antineoplastic activity of isoliquiritigenin, a chalcone compound, in androgen-independent human prostate cancer cells linked to G2/M cell cycle arrest and cell apoptosis. *Eur J Pharmacol* 2018; 821:57-67.
54. Qiu C, Zhang T, Zhang W i wsp. Licochalcone A inhibits the proliferation of human lung cancer cell lines A549 and H460 by inducing G2/M cell cycle arrest and ER stress. *Int. J Mol Sci* 2017; 18.
55. Liu J, Viswanadhapalli S, Garcia L i wsp. Therapeutic utility of natural estrogen receptor beta agonists on ovarian cancer. *Oncotarget* 2017; 8:50002-14.
56. Hung CF, Hsiao CY, Hsieh WH i wsp. 18 β -glycyrrhetic acid derivative promotes proliferation, migration and aquaporin-3 expression in human dermal fibroblasts. *PLoS ONE* 2017; 12(8):e0182981.
57. Yokota T, Nishio H, Kubota Y i wsp. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res* 1998; 11:355-61.
58. Nerya O, Vaya J, Musa R i wsp. Glabrene and isoliquiritigenin as tyrosinase inhibitors from licorice roots. *J Agric Food Chem* 2003; 51:1201-7.
59. Chen J, Yu X, Huang Y. Inhibitory mechanisms of glabridin on tyrosinase. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2016; 168:111-7.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 04.05.2020

zaakceptowano/accepted: 25.05.2020

Adres/address:

*mgr farm. Katarzyna Antoniak
Katedra i Zakład Farmakognozji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań
e-mail: antoniakkatarzyna@wp.pl