

GABRIELA SOKOŁOWSKA, AGATA JABŁOŃSKA-TRYPUC,
MONIKA NAUMOWICZ

BERBERYNA – ZWIĄZEK BIOAKTYWNY POZYSKIWANY Z ROŚLIN LECZNICZYCH

Streszczenie

Wprowadzenie. Berberyna jest metabolitem roślinnym należącym do grupy alkaloidów izochinolinowych o silnej aktywności biologicznej i farmakologicznej. Szeroko obecna jest w roślinach leczniczych, zwłaszcza z rodzaju *Berberis*. Obecnie berberyna cieszy się dużym zainteresowaniem ze względu na działanie przeciwnowotworowe wynikające z inhibicji/stymulacji wielu szlaków biochemicznych.

Wyniki i wnioski. Badania wykazały, że berberyna ma również działanie przeciwcukrzycowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe. Jest to naturalny lek do zastosowań klinicznych w różnych chorobach i stanach patologicznych, takich jak miażdżycy, rak, choroba Alzheimera, cukrzyca, PCOS, infekcje bakteryjne i wirusowe itp. Dlatego też rosnąca liczba prac na temat berberyny wymaga podsumowania wiedzy i trendów badawczych. Wiele prac koncentruje się na nowych strategiach terapeutycznych opartych na nowych formułach lub poszukiwaniu nowych aktywnych pochodnych. Aktywność berberyny jest bardzo ważna w odniesieniu do uwrażliwiania i wspomagania terapii przeciwnowotworowej w połączeniu z dobrze znanymi, ale w niektórych przypadkach nieskutecznymi terapeutykami. W obecnych czasach obserwuje się ciągły wzrost liczby naturalnych produktów pochodnych i zainteresowanie nimi, dlatego berberyna może być potencjalnym źródłem przyszłych odkryć i rozwoju leków. Wciąż jednak potrzebne są dalsze badania. Obecnie związek ten jest oceniany w wielu ważnych badaniach klinicznych i jest jedną z najbardziej obiecujących i intensywnie badanych substancji naturalnych. Głównym celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie wiedzy dotyczącej berberyny – mało znanego składnika roślin, ale o szerokim zakresie właściwości farmakologicznych. W niniejszej pracy omówiona została berberyna z uwagi na jej występowanie, tradycyjne wykorzystanie, właściwości farmakologiczne i antyoksydacyjne.

Słowa kluczowe: berberyna, bioaktywność, alkaloid

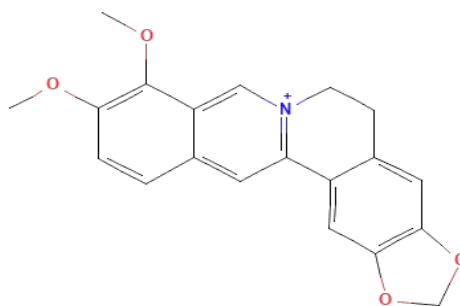
Wprowadzenie

Rośliny wytwarzają wiele różnych produktów metabolizmu – wtórnych metabolitów – takich jak alkaloidy, terpenoidy i polifenole [25]. Alkaloidy o silnej aktywności

*Mgr inż. G. Sokolowska ORCID: 0009-0007-6263-8893; dr hab. A. Jabłońska-Trypuc ORCID: 0000-0002-7711-3017, Wydział Budownictwa i Nauk o Środowisku, Politechnika Białostocka, ul. Wiejska 45E, 15-351 Białystok; dr hab. M. Naumowicz 0000-0001-5229-1805, Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku, ul. K. Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok.
Kontakt: email: gabriela.sokolowska@sd.pb.edu.pl*

biologicznej od wieków były stosowane w medycynie tradycyjnej jako ekstrakty roślinne. Obecnie, dzięki nowym metodom badawczym, aktywne związki w ekstraktach mogą być identyfikowane i projektowane do nowych zastosowań. Jednym z nich jest berberyna, która obecnie cieszy się dużym zainteresowaniem ze względu na niezwykle obiecującą aktywność biologiczną i farmakologiczną [21].

Berberyna jest zaliczana do alkaloidów protoberberynowych (lub tetrahydroprotoberberyn), które składają się z tetracyklicznego szkieletu pierścieniowego opartego na układzie dibenzo[a.g]chinolizydyny, jak pokazano na ryc. 1. Mają podstawowy szkielet benzyloizochinoliny pochodzący z utleniania fenolu i sprzęgania z grupą N-metylową izochinoliny, tworząc „mostek berberynowy”. Pod względem chemicznym definiuje się ją jako 5,6-dihydro-9,10-dimetoksy-benzo[g]-1,3-benzodioskso[5,6-a]chinolizynę [25].



Ryc. 1. Chemiczna struktura berberyny [PubChem]

Fig. 1. Chemical structure of berberine [PubChem]

Berberyna jest organicznym związkiem chemicznym należącym do grupy alkaloidów benzyloizochinolinowych, występującym w wielu roślinach leczniczych, które są szeroko stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej od setek lat [5, 20]. Rośliny lecznicze, takie jak kłącze *Coptidis* i berberysu, są głównymi naturalnymi źródłami berberyny. Rośliny te występują w Ameryce Północnej Południowej, Europie, Afryce i Azji, i od dawna są stosowane i cenione przez wiele cywilizacji za ich właściwości lecznicze. Berberyna występuje głównie w korzeniach, korze i łodygach, ale również w kwiatach i gorzkich owocach tych roślin. Berberyna jest badana od ponad ośmiu dekad, a pierwszy przegląd na temat jej izolacji i właściwości chemicznych został opublikowany w 1926 roku [26]. Berberyna może być pozyskiwana zarówno na drodze ekstrakcji z naturalnych źródeł tego alkaloidu lub otrzymywana na drodze syntezy chemicznej. Do tej pory do ekstrakcji alkaloidów stosuje się różne techniki ekstrakcji, takie jak: ekstrakcja Soxhleta, ekstrakcja rozpuszczalnikiem na gorąco, ekstrakcja płynem w stanie nadkrytycznym czy też ekstrakcja wspomagana ultradźwiękami lub promieniowaniem mikrofalowym [20]. Oferowane na rynku suplementy berberyny to

przede wszystkim naturalne ekstrakty, w których stosując odpowiednie rozpuszczalniki, uzyskuje się berberynę w postaci soli [32]. Możliwe jest otrzymanie berberyny m.in. w postaci soli chlorkowych i siarczanowych. Obie formy berberyny wykazują taką samą aktywność, jeśli chodzi o właściwości głównej części cząsteczki, czyli berberyny, gdyż w organizmie po rozpuszczeniu cząsteczka – zarówno siarczan, jak i chlorowodurek berberyny – dysocjuje na dwie niezależne części: berberynę – główna część związku wykazująca aktywność oraz chlorek lub siarczan. Berberyna w czystej postaci ma niską biodostępność, natomiast sole (zwłaszcza siarczan berberyny) są rekomendowane jako łatwiej biodostępne. Pojawiają się również badania dotyczące zwiększania biodostępności berberyny poprzez np. wytwarzanie nowych pochodnych [8, 19]. Sól chlorkowa lub siarczanowa berberyny jest powszechnie stosowana do celów klinicznych [31]. Alkaloidy są zwykle zasadowe i bezbarwne, a berberyna to intensywnie żółty, bezwonny proszek o kwaśnym odczynie. Wyróżnia ją charakterystyczny alkaloidowy gorzki smak [20]. Jest bardzo słabo rozpuszczalna w wodzie, etanolu i metanolu, jednak jej sole są stosunkowo lepiej rozpuszczalne [13].

Naturalne źródła berberyny

Berberyna została wykryta, wyizolowana i oznaczona ilościowo z różnych rodzin i rodzajów roślin, w tym Annonaceae (*Annickia*, *Coelocline*, *Rollinia* i *Xylopia*), Berberidaceae (*Berberis*, *Caulophyllum*, *Jeffersonia*, *Mahonia*, *Nandina* i *Sinopodophyllum*), Menispermaceae (*Tinospora*), Papaveraceae (*Argemone*, *Bocconia*, *Chelidonium*, *Corydalis*, *Eschscholzia*, *Glaucium*, *Hunnemannia*, *Macleaya*, *Papaver* i *Sanguinaria*), Ranunculaceae (*Coptis*, *Hydrastis* i *Xanthorhiza*) oraz Rutaceae (*Evo dia*, *Phellodendron* i *Zanthoxyllum*). Rodzaj *Berberis* jest dobrze znany jako najbardziej rozpowszechnione naturalne źródło berberyny. Kora *B. vulgaris* zawiera ponad 8 % alkaloidów, w tym berberyna stanowi około 5 %. Berberyna jest również szeroko obecna w korze, liściach, gałązkach, kłęczach, korzeniach i łodygach kilku gatunków roślin leczniczych, w tym *Argemone mexicana* (argemon meksykański), *Berberis aristata* (berberys indyjski), *B. aquifolium* (mahonia pospolita), *B. heterophylla*, *B. beani*, *Coscinium fenestratum*, *C. chinensis*, *C. japonica*, *C. rhizome*, *Hydrastis canadensis* (gorzknik kanadyjski), *Phellodendron amurense* (korkowiec amurski), *P. chinense* (korkowiec chiński), *Tinospora cordifolia* (guduchi), *Xanthorhiza simplicissima* (żółcień amerykański) [20].

Badania wykazały, że kora i korzenie są bogatsze w berberynę w porównaniu z innymi częściami roślin [29]. W rodzinie *Papaveraceae*, *Chelidonium majus* (glistnik jaskółcze ziele) jest kolejnym ważnym ziołowym źródłem berberyny. *Coptidis rhizoma* i berberys, są natomiast naturalnymi źródłami o największej zawartości berberyny. Berberysy, takie jak *Berberis aristata*, *B. aquifolium*, *B. asiatica*, *B. croatica*, *B. thunbergii* i *B. vulgaris*, to krzewy uprawiane głównie w Azji i Europie, a ich kora, owoce,

liście i korzenie są często szeroko stosowane w medycynie ludowej. Dane literaturowe wskazują, że maksymalne stężenie berberyny zidentyfikowano w korzeniach (1,6 ÷ 4,3 %) i w większości gatunków *Berberis*. Rośliny, które rosną na niskich wysokościach, zawierają więcej berberyny w porównaniu z roślinami rosnącymi na wyższych wysokościach. Jednak nie można w pełni ustalić korelacji między zawartością berberyny w poszczególnych gatunkach a pora roku. Badania porównawcze dotyczące stężenia berberyny zawartej w różnych gatunkach tego samego rodzaju wykazały np. wyższą zawartość ogólną berberyny w *B. asiatica* (4,3 %) w porównaniu z *B. lycium* (4,0 %), i *B. aristata* (3,8 %). Badania wykazały wyższą zawartość berberyny w korzeniu *B. aristata* (2,8 %) w porównaniu z *B. asiatica* (2,4 %). Odnotowano sezonową zmienność stężenia berberyny, np. maksymalna wydajność berberyny dla *B. pseudumbellata* została uzyskana w letnich zbiorach i wynosiła 2,8 % w korzeniach i 1,8 % w korze łodygi, w przeciwieństwie do tej odnotowanej w korzeniach *B. aristata*, gdzie stężenie berberyny (1,9 %) jest wyższe dla zbiorów zimowych. Różnice te mogą być spowodowane wieloma czynnikami, wśród których wyróżniają się: (i) różnice wewnątrzgatunkowe, (ii) lokalizację i/lub (iii) zastosowane techniki analityczne. Jeśli chodzi o zawartość berberyny w owocach berberysu (*Berberis vulgaris* L.) literatura podaje, że wynosi ona 1,18 % (0,49 mg/ml) w ekstrakcie całkowitym [9, 13, 15, 20, 23, 29].

Owoce berberysu jako źródło berberyny w diecie

Owoce *Berberis vulgaris* L. (berberys zwyczajny) były wykorzystywane przez różne grupy etniczne jako żywność. Być może ze względu na ostry, gorzki smak berberyny tylko jagody tych roślin były spożywane jako produkty spożywcze. Owoce berberysu w postaci dżemów i innych przetworów, syropów i win były powszechnie spożywane w czasach średniowiecznych w Anglii i Europie Zachodniej. Berberys był i jest nadal popularnym towarem spożywczym na Bliskim Wschodzie i główną rośliną uprawną w południowym Iranie. W kuchni irańskiej i perskiej całe suszone jagody berberysu, tradycyjnie nazywane Zerešk, dodawane są do gulaszu i świątecznych potraw z ryżu. W Iranie przybliżona ilość suszonych jagód berberysu spożywanych tygodniowo waha się od 0,5 do 1 g. Berberys zwyczajny jest również konserwowany w postaci dżemów i galaretek, podczas gdy sok z berberysu jest spożywany ze względu na jego właściwości oczyszczające i obniżające ciśnienie krwi. Suszone owoce berberysu są również popularnym produktem spożywczym w Gruzji. W tym kraju owoce z *B. vulgaris*, lokalnie znane jako kotsakhuri, są dodawane do potraw mięsnych i używane jako przyprawa. Dzikie jagody *Berberis asiatica* pochodzące z Himalajów, są przetwarzane na różne produkty spożywcze, w tym dżemy oraz soki i stanowią sposób na poprawę lokalnej gospodarki. Jagody *Berberis boliviana* zostały ocenione jako naturalny dodatek barwiący do jogurtu [29].

Tradycyjne wykorzystanie roślin zawierających berberynę w leczeniu

W rodzinie *Berberidaceae* rodzaj *Berberis* obejmuje ok. 450 ÷ 500 gatunków, które stanowią główne naturalne źródło berberyny [29]. Te bogate w berberynę rośliny były stosowane od wieków w tradycyjnych lekach chińskich, ajurwedyjskich i rdzennych Amerykanów [20]. Rośliny z tego rodzaju są stosowane przeciwko stanom zapalnym, chorobom zakaźnym, cukrzycy, zaparciom i innym schorzeniom. Najstarsze dowody na stosowanie owoców berberysu (*Berberis vulgaris*) jako środka oczyszczającego krew zostały zapisane na glinianych tabliczkach w bibliotece asyryjskiego cesarza Asurbanipala w 650 r. p.n.e. W Azji szerokie zastosowanie łądygi, kory, korzeni roślin bogatych w berberynę, w szczególności gatunków *Berberis*, ma ponad 3000 lat historii. Co więcej, były one wykorzystywane jako surowiec lub ważny składnik w medycynie ajurwedyjskiej i tradycyjnej medycynie chińskiej. W Ajurwedzie gatunki *Berberis* były tradycyjnie stosowane w leczeniu infekcji ucha, oka i jamy ustnej, dla przyspieszenia gojenia ran, leczenia hemoroidów, niestrawności i czerwonki lub w leczeniu chorób macicy i pochwy. Były również stosowane w celu zmniejszenia otyłości i jako antidotum na leczenie ukąszenia skorpiona lub węża. Ekstrakty i wywary berberyny są tradycyjnie wykorzystywane przeciwko różnym mikroorganizmom, w tym bakteriom, wirusom, grzybom, pierwotniakom, robakom w ajurwedyjskich, chińskich i bliskowschodnich lekach ludowych [29]. Korzenie *Hydrastis canadensis* L. (rodzina *Ranunculaceae*), znany również jako *goldenseal*, były stosowane przez rdzennych Amerykanów jako silny środek przeciwzapalny, środek gojący rany i leczący biegunkę. W Iranie prawie wszystkie części *B. vulgaris* były używane w medycynie. Na przykład liście były stosowane miejscowo w leczeniu infekcji skóry i otarć. Wywary przygotowane z kory łądygi i korzeni były stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i poprawy motoryki przewodu pokarmowego. Napary przygotowane z suszonych jagód i liści były używane w leczeniu biegunki [18].

W medycynie Yunani *Berberis asiatica* miał wiele zastosowań, takich jak leczenie astmy, żółtaczki, pigmentacji skóry i łagodzenie bólu zębów, a także do eliminacji stanów zapalnych i obrzęków oraz do leczenia wrzodów. Odwary z korzeni i łądygi kory pochodzącej z *Berberis aristata*, *B. chitria* i *B. lycium* (indyjskie gatunki *Berberis*), były stosowane jako domowe sposoby leczenia zapalenia spojówek lub innych chorób oczu, zapalenia wątroby i śledziony, krwotoków, żółtaczki i chorób skóry, takich jak wrzody. Z drugiej strony, wywar z berberysu indyjskiego zmieszanego z miodem był wykorzystywany również w leczeniu żółtaczki. Dodatkowo donoszono o stosowaniu wywaru z berberysu indyjskiego i *Emblic myrobalan* zmieszanego z miodem w leczeniu zaburzeń układu moczowego, takich jak bolesne oddawanie moczu. Co więcej, był on stosowany w leczeniu biegunki i zwalczaniu pasożytów jelitowych od czasów starożytnych. Inne zgłoszone zastosowanie dla roślin zawierających berberynę jest związane z używaniem ich jako środka ściągającego w celu obniżenia napięcia

skóry. Zaobserwowano również pozytywny wpływ na błony śluzowe górnych dróg oddechowych i układu pokarmowego oraz związane z tym dolegliwości. W Ameryce Południowej liście i kora gatunków z rodzaju *Berberis* są stosowane w tradycyjnej medycynie na chorobę wysokogórską, infekcje i gorączkę. Rodzaj *Mahonia* obejmuje kilka gatunków, które zawierają berberynę. Wśród nich *M. aquifolium* był tradycyjnie stosowany na różne schorzenia skóry. Ze względu na obecność głównego alkaloidu (berberyna) gatunek ten jest znany w medycynie azjatyckiej jako przejawiający aktywność przeciwdrobnoustrojową. *Coptidis rhizoma* (kłącza *Coptis chinensis*), kolejna roślina zawierająca berberynę, jest słynnym ziołem bardzo często stosowanym w tradycyjnej medycynie chińskiej do eliminacji toksyn, "zespołów wilgotnego ciepła", "oczyszczania ognia" i "oczyszczania wątroby z gorąca" [20].

Działanie farmakologiczne berberyny

W ostatnich dziesięcioleciach badania nad berberyną nie tylko potwierdziły znaczenie jej stosowania w tradycyjnej medycynie chińskiej, gdzie była stosowana w różnych chorobach, ale także udowodniły jej aktywność przeciwnowotworową i skuteczność w zaburzeniach neurologicznych i metabolicznych [23, 31]. Alkaloid ten ma niezwykle właściwości bioaktywne i farmakologiczne, takie jak działanie przeciwgrzybicze, przeciwzapalne, przeciwutleniające, przeciwhipercholesterolemiczne, przeciwcukrzycowe i przeciwdrobnoustrojowe [2, 26, 30]. Współczesne badania wykazały, że działanie berberyny oparte jest na różnych mechanizmach. Jest to naturalny lek do zastosowań klinicznych w różnych chorobach i stanach patologicznych, takich jak: miażdżyca, rak, choroba Alzheimera, cukrzyca, PCOS (zespół policystycznych jajników), infekcje bakteryjne i wirusowe itp. Berberyna wykazuje szereg dobroczynnych właściwości m.in. na układ nerwowy. Jest uważana środkiem terapeutycznym zapobiegającym chorobie Alzheimera i opóźniający jej rozwój poprzez ograniczenie roli czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia), a także poprawę zespołu metabolicznego związanego z chorobą Alzheimera [6, 7, 15]. Berberyna zmniejsza liczbę przylegających monocytów do komórek śródbłonna i hamuje cytokiny prozapalne indukowane przez hiperglikemię i zaangażowane w rozwój blaszek miażdżycowych [4, 5, 31]. Berberyna również może poprawiać funkcje serca poprzez zwiększenie stężenia wapnia w komórkach mięśnia sercowego [1]. Stwierdzono, że berberyna wpływa na poziom cholesterolu we krwi [13], może również łagodnie obniżać ciśnienie tętnicze krwi i poziom glukozy we krwi. Badania pokazały, że berberyna może być potencjalnym lekiem służącym do leczenia otyłości poprzez zmniejszenie adipogenezy i lipogenezy, jak również zmniejsza liczbę i wielkość kropelek lipidów w adipocytach [1, 11]. Berberyna działa podobnie jak insulina, zwiększa wykorzystanie glukozy w tkankach, powodując spadek jej stężenia we krwi. Co więcej, berberyna oddziałuje na enzym AMPK, który obecny jest w większości komórek. Berberyna aktywuje AMPK w adi-

pocytach i komórkach mięśniowych oraz zmniejsza akumulację tłuszczu i poprawia wrażliwość na insulinę. Ma korzystny wpływ na kontrolę poziomu glukozy we krwi w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i nie ma poważnych działań niepożądanych, z wyjątkiem łagodnego do umiarkowanego dyskomfortu żołądkowo-jelitowego [18]. Berberyna może wpływać na poprawę owulacji u kobiet z PCOS, a także poprawia wskaźnik ciąży w leczeniu IVF (zapłodnienie *in vitro*). Wykazano, że berberyna obniża poziom androgenów, testosteronu i wskaźnika wolnych androgenów u kobiet z PCOS [9, 10]. Berberyna wykazuje działanie antybakteryjne i bakteriobójcze, dlatego nazywana jest czasami roślinnym antybiotykiem. Działa również na niektóre grzyby, m.in. *Penicilium*, *Candida*, *Cryptococcus* i *Aspergillus* oraz przeciw pierwotniakom. Berberyna wspomaga również układ immunologiczny poprzez zapobieganie przyklejaniu się komórek chorobotwórczych do ludzkiego nabłonka. Badania *in vivo* na zwierzętach i badania kliniczne wykazały niską toksyczność i niewiele skutków ubocznych berberyny [10]. Dodatkowo, badania toksyczności *in vitro* wykazały, że nie ma ona znaczącego działania genotoksycznego, mutagennego ani cytotoksycznego [9]. Warto jednak pamiętać, że nie wszystkie skutki uboczne stosowania berberyny zostały w pełni poznane, pomimo że jest ona stosowana od tysięcy lat.

Pomimo słabej biodostępności, ograniczającej jej zastosowanie, berberyna jest obecnie oceniana w wielu ważnych badaniach klinicznych, co zachęca do głębszego zbadania mechanizmów jej działania i poszukiwania nowych zastosowań. Najbardziej obiecujące jest przeciwnowotworowe zastosowanie berberyny. Polega ono głównie na hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych i angiogenezy guza, indukowaniu apoptozy komórek nowotworowych i opóźnieniu transferu komórek nowotworowych. Berberyna nie tylko posiada udokumentowaną aktywność proapoptotyczną, która znajduje się w centrum zainteresowania, ale także wydaje się być bardzo ważnym i obiecującym związkiem w skojarzonym leczeniu nowotworów [34]. Niemniej jednak problem może stanowić dobór odpowiednio dużej dawki, która pozwoli na uzyskanie skutecznego działania berberyny na komórki nowotworowe u ludzi. Uczulenie i eliminacja lekooporności to bardzo obiecujące trendy w badaniach nad berberyną. Co więcej, berberyna wykazuje niską toksyczność wobec zdrowych komórek, co czyni ją bezpieczną do użytku klinicznego i dowodzi jej aktywności w zaburzeniach biochemicznych [14, 20]. Ze względu na niską biodostępność i słabe parametry farmakokinetyczne, rozpoczęto badania nad nowymi formami podawania berberyny i jej nowymi aktywnymi pochodnymi [17, 23]. Trzeba jednak zaznaczyć, że na rynku nie ma leków z berberyną. Wszystkie zarejestrowane preparaty to suplementy diety.

Antyoksydacyjne działanie berberyny

W normalnych warunkach organizm utrzymuje równowagę między czynnikami antyoksydacyjnymi i prooksydacyjnymi (reaktywne formy tlenu – RFT i reaktywne

formy azotu-RFN). Brak równowagi między pro- i przeciwutleniaczami występuje w przypadku zwiększonego stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny narasta poprzez kilka mechanizmów: wzrost produkcji reaktywnych form tlenu, spadek poziomu enzymów (m.in. katalazy, peroksydazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej) zaangażowanych w blokowanie działania związków prooksydacyjnych i/lub zmniejszenie ilości zmiataczy wolnych rodników. Badanie eksperymentalne wykazało wpływ berberyny na peroksydację lipidów po wywołaniu chemicznej kancerogenezy u małych zwierząt (szczurów). Zaobserwowano wzrost peroksydacji lipidów po indukcji kancerogenezy, ale także jego znaczące odwrócenie po podaniu berberyny (30 mg/kg). Berberyna wykazuje zatem właściwości przeciwutleniające ze względu na wpływ na peroksydację lipidów. Inne mechanizmy zaangażowane w antyoksydacyjną rolę berberyny to: zmiatanie RFT/RFN, wiązanie jonów metali katalizujących procesy utleniania niektórych substancji, usuwanie wolnego tlenu, zmniejszanie destrukcyjności jonów ponadtlenkowych i tlenku azotu lub zwiększenie działania przeciwutleniającego niektórych substancji endogennych. Działanie przeciwutleniające berberyny było porównywalne z działaniem witaminy C, silnego przeciwutleniacza. Wzrost poziomu cukru we krwi prowadzi do stresu oksydacyjnego nie poprzez generowanie reaktywnych form tlenu, ale poprzez upośledzenie mechanizmów antyoksydacyjnych. Podawanie berberyny szczurom z cukrzycą zwiększyło aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i obniżyło poziom dialdehydu malonowego, będącego markerem peroksydacji lipidów. Ten przeciwutleniający efekt berberyny może wyjaśnić poprawę funkcji nerek w nefropatii cukrzycowej. Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w patogenezie wielu chorób. Korzystny wpływ berberyny przypuszczalnie wynika głównie z jej roli przeciwutleniającej [20].

Podsumowanie

Berberyna jest czwartorzędową solą amoniową z grupy alkaloidów benzyloizochinolinowych, która jest obecna w wielu roślinach leczniczych, szeroko stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej od setek lat. Współczesne badania wykazały, że berberyna wykazuje szereg efektów farmakologicznych na drodze różnych mechanizmów. Jest to naturalny lek do zastosowań klinicznych w różnych chorobach i stanach patologicznych, takich jak miażdżyca, rak, choroba Alzheimera, cukrzyca, PCOS, infekcje bakteryjne i wirusowe itp. Ma bardzo niską toksyczność w zwykłych dawkach i ujawnia korzyści kliniczne bez większych skutków ubocznych. Może być potencjalnym źródłem przyszłych odkryć i rozwoju leków. W obecnych czasach obserwuje się ciągły wzrost i zainteresowanie naturalnymi produktami pochodnymi. Ponadto łatwo jest wprowadzić naturalne produkty zawierające berberynę do diety, ponieważ są one na tyle powszechne, że można je stosować profilaktycznie. Wciąż jednak potrzebne są

dalsze badania, aby w pełni zrozumieć skuteczność i dawkowanie berberyny w badaniach klinicznych.

Literatura

- [1] Affuso F., Mercurio V., Fazio V., Fazio S.: Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World J. Cardiol.*, 2010, 2(4), 71-77.
- [2] Amritpal S., Sanjiv D., Navpreet K., Jaswinder S.: Berberine: Alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities. *J. Nat. Prod. (India)*, 2010, 3, 64-75.
- [3] Ahmed T., Abdollahi M., Daglia M., Nabavi S. F., Nabavi S. M.: Berberine and neurodegeneration: A review of literature. *Pharmacol. Rep.*, 2015, 67(5), 970-979.
- [4] Bagade A., Tumbigeremutt V., Pallavi G.: Cardiovascular effects of Berberine: A review of the literature. *J. Restor. Med.*, 2017, 6, 37-45.
- [5] Cai Y., Xin Q., Lu J., Miao Y., Lin Q., Cong W., Chen K.: A new therapeutic candidate for cardiovascular diseases: Berberine. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12, 631100.
- [6] Cai Z., Wang C., Yang W.: Role of berberine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2016, 12, 2509-250.
- [7] Cheng Z., Kang C., Che S., Su J., Sun Q., Ge T., Guo Y., Lv J., Sun Z., Yang W., Li B., Li X., Cui, R.: Berberine: a promising treatment for neurodegenerative diseases. *Front. Pharmacol.*, 2022, 13, #845591.
- [8] Cui H. X., Hu Y. N., Li J. W., Yuan K., Guo Y.: Preparation and evaluation of antidiabetic agents of berberine organic acid salts for enhancing the bioavailability. *Molecules*, 2018, 24(1), #103.
- [9] Gan R-Y.: Bioactivities of berberine: An update. *Int. J. Modern Biol. Med* 1.1 2012, 48-81.
- [10] Guamán Ortiz L. M., Lombardi P., Tillhon M., Scovassi A. I.: Berberine, an epiphany against cancer. *Molecules*, 2014, 19(8), 12349-12367.
- [11] Habtemariam S.: Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacol. Res.*, 2020, 155, 104722.
- [12] Hadaruga D. I., Hadaruga N. G., Bandur G. N., Ravis A., Costescu C., Ordodi V. L.: Berberis vulgaris extract/ β cyclodextrin nanoparticles synthesis and characterization. *Revista de Chimie*, 2010, 61(7), 669-675.
- [13] Hu Y., Ehli E. A., Kittelsrud J., Ronan P. J., Munger K., Downey T., bohlen K., Callahan L., Munsin V., Jahnke M., Marshall L. Ll, Nelson K., Huizenga P., Hansen R., Soundy T. J., G. E.: Lipid-lowering effect of berberine in human subjects and rats. *Phytomed.*, 2012, 19(10), 861-867.
- [14] Kheir M. M., Wang Y., Hua L., Hu J., Li L., Lei F., Du L.: Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, 48(4), 1105-1110.
- [15] Kumar A., Chopra K., Mukherjee M., Pottabathini R., Dhull D. K.: Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 761, 288-297.
- [16] Lin X., Zhang, N.: Berberine: Pathways to protect neurons. *Phytother. Res.*, 2018, 32(8), 1501-1510.
- [17] Liu C. S., Zheng Y. R., Zhang Y. F., Long X. Y.: Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*, 2016, 109, 274-282.
- [18] Luo A., Fan Y.: Antioxidant activities of berberine hydrochloride. *J. Med. Plants Res.*, 2011, 5(16), 3702-3707.
- [19] Murakami T., Bodor E., Bodor N.: Approaching strategy to increase the oral bioavailability of berberine, a quaternary ammonium isoquinoline alkaloid: part 2. development of oral dosage formulations. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2023, 19(3), 139-148.

- [20] Neag M. A., Mocan A., Echeverría J., Pop R. M., Bocsan C. I., Crişan G., Buzoianu, A. D.: Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Front. Pharmacol.*, 2018, 9, #557.
- [21] Och A., Podgórski R., Nowak R.: Biological activity of berberine – a summary update. *Toxins*, 2020, 12(11), #713.
- [22] Petrangolini G., Corti F., Ronchi M., Arnoldi L., Allegrini P., Riva A.: Development of an innovative berberine food-grade formulation with an ameliorated absorption: In vitro evidence confirmed by healthy human volunteers pharmacokinetic study. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, 2021, 27, #7563889.
- [23] Petronio G., Cutuli M. A., Magnifico I., Venditti N., Pietrangelo L., Vergalito F., Di Marco, R.: In vitro and in vivo biological activity of berberine chloride against uropathogenic *E. coli* strains using *Galleria mellonella* as a host model. *Molecules*, 2020, 25(21), #5010.
- [24] Prajwala, B., Raghu, N., Gopenath, T. S., Shanmukhappa, B., Karthikeyan, M., Ashok, G., Ranjith MS., Srinivasan V., Kanthesh, M. B.: Berberine and its pharmacology potential: a review. *Eur. J. Biomed.*, 2020, 7, 115-23.
- [25] Raju M., Kulkarni Y. A., Wairkar S.: Therapeutic potential and recent delivery systems of berberine: A wonder molecule. *Journal of functional foods*, 2019, 61, #103517.
- [26] Rauf A., Abu-Izneid T., Khalil A. A., Imran M., Shah Z. A., Emran T. B., Mitra S., Khan Z., Alhumaydhi F. A., Aljohani A. S. M., Khan I, Rahman Md. M., Jeandet P., Gondal, T. A.: Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review. *Molecules*, 2021, 26(23), #7368.
- [27] Rui R., Yang H., Liu Y., Zhou Y., Xu X., Li C., Liu, S.: Effects of berberine on atherosclerosis. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12, #764175.
- [28] Schulz E. R.: Berberine in the common barberry (*Berberis vulgaris* L.). *J. Am. Pharmaceut. Assoc.*, 1926, 15(1), 33-39.
- [29] Siow Y. L., Sarna L., Karmin O.: Redox regulation in health and disease – Therapeutic potential of berberine. *Food Res. Int.*, 2011, 44(8), 2409-2417.
- [30] Song D., Hao J., Fan D.: Biological properties and clinical applications of berberine. *Front. Med.*, 2020, 14, 564-582.
- [31] Tajiri M., Yamada R., Hotsumi M., Makabe K., Konno H.: The total synthesis of berberine and selected analogues, and their evaluation as amyloid beta aggregation inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 215, #113289.
- [32] Teng H., Choi, Y.: Optimum extraction of bioactive alkaloid compounds from Rhizome *Coptidis* (*Coptis chinensis* Franch.) using response surface methodology. *Solvent Extr. Res. Dev. Jpn.*, 2013, 20, 91-104.
- [33] Vuddanda P. R., Chakraborty S., Singh, S.: Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2010, 19(10), 1297-1307.
- [34] Xia LM, Luo MH.: Study progress of berberine for treating cardiovascular disease. *Chron. Disea. Trans. Med.*, 2015, 1(4), 231-235.
- [35] Zhang C., Sheng J., Li G., Zhao L., Wang Y., Yang W., Yao X., Sun L., Zhang Z., Cui, R.: Effects of berberine and its derivatives on cancer: A systems pharmacology review. *Front. Pharmacol.*, 2020, 10, #1461.

BERBERINE - BIOACTIVE COMPOUND OBTAINED FROM MEDICINAL PLANTS

S u m m a r y

Background. Berberine is a plant metabolite belonging to the isoquinoline alkaloid group with potent biological and pharmacological activity. It is widely present in medicinal plants, especially in the genus *Berberis*. Currently, berberine is of great interest due to its anticancer activity resulting from the inhibition/stimulation of multiple biochemical pathways.

Results and conclusions. Studies have shown that berberine has also antidiabetic, antimicrobial, anti-viral effects. It is a natural drug for clinical applications in various diseases and pathological conditions, such as atherosclerosis, cancer, Alzheimer's disease, diabetes, PCOS, bacterial and viral infections, etc. Therefore, a growing number of papers on berberine calls for a summary of knowledge and research trends. Many papers focus on new therapeutic strategies based on new formulations or the search for new active derivatives. Berberine activity is very important for the sensitization and support of anticancer therapy in combination with well-known, but in some cases ineffective, therapeutics. Nowadays, there is a continuous growth and interest in natural derivatives, therefore, berberine could be a potential source for future discoveries and drug development. However, further research is still needed. Currently, the compound in question is being evaluated in a number of important clinical trials and is one of the most promising and intensively researched natural substances. The main aim of this review is to summarize the knowledge concerning berberine, a plant constituent that is not much known, but has a wide range of pharmacological properties. In this work, berberine is discussed in terms of its occurrence, traditional use, pharmacological and antioxidant properties.

Keywords: : berberine, bioactivity, alkaloid ☒