

## USE OF FLAVONOIDS AS ACTIVE INGREDIENT IN FUNCTIONAL FOODS

### USO DE FLAVONOIDES COMO INGREDIENTE ACTIVO EN ALIMENTOS FUNCIONALES

Ortega-Cabello, L.<sup>2</sup>; Cruz-Monterrosa, R.G.<sup>1</sup>; Martínez-Casares, R.M.<sup>2</sup>; Valencia-Ledezma, O.E.<sup>2</sup>;  
López-Luna, A.<sup>2</sup>; Velázquez-Luna, R.G.<sup>2</sup>; Ramírez-Lubianos, C.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana Lerma, Departamento de Ciencias de la Alimentación, Av. de las Garzas 10, El panteón, C.P. 52005 Lerma de Villada, Estado de México. <sup>2</sup>Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos, Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Delegación Coyoacán, C.P. 04960 Ciudad de México.

\*Autor de correspondencia: cramirez@correo.ler.uam.mx

#### ABSTRACT

**Objective:** To propose adding flavonoids to foods, as well as obtaining them using agro-industrial waste.

**Design/Methodology/Approach:** A bibliographic review was carried out, analyzing various sources and biological activities of flavonoids, as well as the technologies used for the preparation and formulation of enriched foods.

**Results:** The nutritional status of the consumer is related to the quality of life, where flavonoids can be used as bioactive compounds due to their different beneficial biological activities in health, which can be incorporated into functional foods through the use of nanotechnology depending on the physicochemical properties of each group of flavonoids. In addition, the use of agro-food waste as a sustainable alternative source for obtaining flavonoids is highlighted.

**Study limitations/Implications:** Developing the necessary technology to obtain flavonoids from agro-industrial waste, as well as incorporating flavonoids in functional foods.

**Findings/Conclusions:** The elaboration and formulation of enriched foods continues to be a relevant aspect for the development of functional foods where flavonoids are important compounds that can provide an added value to foods by using nanotechnology, and obtaining them can be sustainable with the use of agro-industrial wastes.

**Keywords:** flavonoids, functional food.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Proponer la adición de flavonoides a alimentos y su obtención usando como fuente residuos agroindustriales.

**Diseño/ Metodología/ Aproximación:** Se realizó una revisión bibliográfica, analizando diversas fuentes y actividades biológicas de flavonoides, así como las tecnologías que se emplean para la elaboración y formulación de alimentos enriquecidos.

**Resultados:** Se relaciona el estado nutricional del consumidor con la calidad de vida, donde los flavonoides pueden ser usados como compuestos bioactivos debido a sus diferentes actividades biológicas benéficas en la salud, los cuales pueden ser incorporados en alimentos funcionales mediante el uso de nanotecnología dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas de cada grupo de flavonoides.

A su vez se destaca el uso de residuos agroalimentarios como una fuente alternativa sustentable para la obtención de los flavonoides.



**Limitaciones del estudio/Implicaciones:** Desarrollar la tecnología necesaria para obtener flavonoides a partir de residuos agroindustriales, así como la incorporación en alimentos funcionales.

**Hallazgos/Conclusiones:** La elaboración y formulación de alimentos enriquecidos sigue siendo una vertiente relevante para el desarrollo de alimentos funcionales donde los flavonoides son compuestos importantes que pueden proveer un valor agregado a los alimentos mediante el uso de nanotecnología y además su obtención puede ser sustentable con el uso de residuos agroindustriales.

**Palabras clave:** Flavonoides y Alimento Funcional.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas ha quedado clara la relación entre el estado nutricional y la calidad de vida, tanto de individuos sanos como en aquellos que presentan enfermedades crónicas (cardiovasculares, cáncer, obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, entre otras), se han buscado diferentes combinaciones de alimentos que aporten los nutrientes necesarios, en función de las condiciones fisiológicas de cada individuo o población. En este contexto, en la década de los ochentas, en Japón, surgen los denominados "alimentos funcionales", concepto que nació ante la necesidad de mejorar la calidad de vida de los ancianos, y actualmente es necesario emplearlos en otros grupos de la población (Olmedilla-Alonso *et al.*, 2014). **Existen diversos conceptos de lo que es un alimento funcional, uno de los más citados, es aquel alimento que, además de sus funciones nutricionales básicas, generen efectos metabólicos o fisiológicos benéficos, útiles en el mantenimiento de una buena salud física y mental.** Se puede considerar un alimento funcional si contiene un componente (sea nutriente o no) con un efecto selectivo de una o varias funciones del organismo. Los ingredientes funcionales más utilizados hasta el momento son las bacterias probióticas, los carbohidratos prebióticos (como las fibras dietarias), múltiples tipos de antioxidantes, vitaminas, minerales y algunos lípidos (Yao *et al.*, 2004; Granato *et al.*, 2017). Algunos de estos compuestos se han incorporado como nutraceuticos en suplementos alimenticios, entre ellos podemos encontrar a los carotenoides, antocianinas y flavonoides; los cuales por su actividad antioxidante han sido utilizados para aliviar síntomas de enfer-

medades como las dislipidemias, cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurológicas por sus actividades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, entre otras (Russo *et al.*, 2015). Los flavonoides son metabolitos secundarios de origen vegetal, capaces de inducir la síntesis de enzimas protectoras (Kumar *et al.*, 2013), y diferentes actividades farmacológicas. En la presente revisión se analizará la introducción de los flavonoides en alimentos, así como las fuentes sustentables disponibles.

## Flavonoides

Los flavonoides son metabolitos secundarios originados en plantas, como las bayas, cítricos y otros (Figura 1), clasificados dentro de los compuestos polifenólicos (Brodowska, 2017). Su estructura general consta de 15 átomos de carbono, los cuales se hayan distribuidos en dos anillos bencénicos fijados en un anillo heterocíclico (Figura 2). Los grupos hidroxilos que poseen estos compuestos son responsables de la actividad antioxidante ya sea por captura de radicales libres, o por formación de complejos con metales. La actividad terapéutica de los flavonoides está relacionada con uno de los cuatro mecanismos de acción antioxidante para inhibir la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, capturar dichas especies, quelación de metales y regulación de genes antioxidantes (Di Majo *et al.*, 2014).

Los flavonoides se clasifican dependiendo de los sustituyentes o complejos con los que se encuentren (Gonzales *et al.*, 2015) (Cuadro 1). Los flavonoides son responsables del sabor dulce de los cítricos, vino, cerveza o té, debido a posibles complejos con azúcares (carotenoides glicosídicos y antocianinas), también se pueden usar como colorantes naturales como en el caso de las antocianinas con flavonas, excepto los flavanoles (Brodowska, 2017). La mayoría de los flavonoides se pueden encontrar como complejos con diversos azúcares siendo los más abundantes con flavanoles o flavonas y menos frecuentes con chalconas, auronas y flavanonas. La acción terapéutica de estos compuestos está ligada a los sustituyentes del anillo, como se observa en el Cuadro 1. Sin embargo, su uso se ha visto limitado debido a la baja biodisponibilidad que poseen, así como a problemas durante su introducción en diversas formas y su interacción con el consumidor (Gonzales-Smaghe *et al.*, 2015).

## Residuos agroindustriales como fuentes sustentables de flavonoides

Los flavonoides son sintetizados en las plantas a partir de la fenilalanina, siendo los compuestos polifenólicos

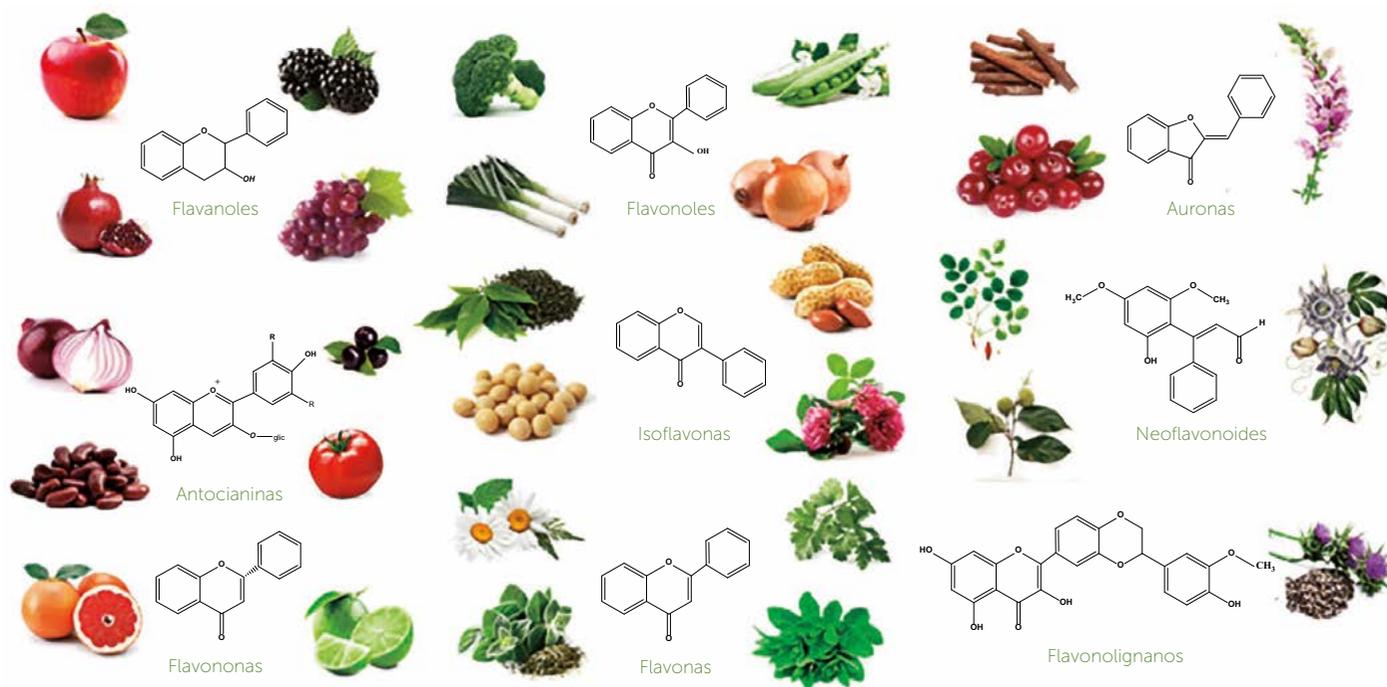


Figura 1. Fuentes de flavonoides.

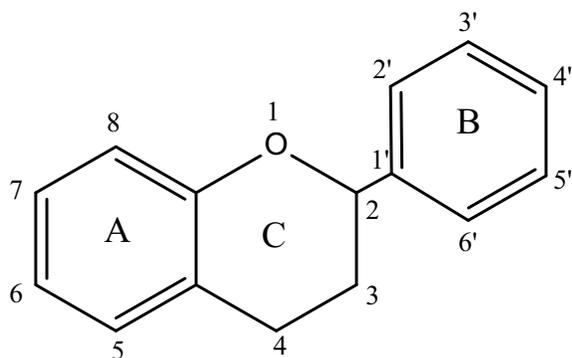


Figura 2. Estructura general de los flavonoides.

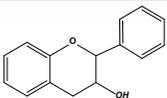
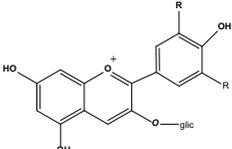
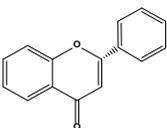
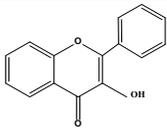
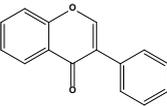
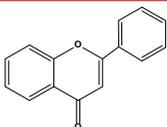
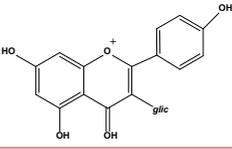
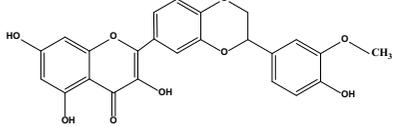
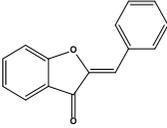
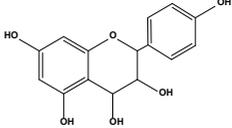
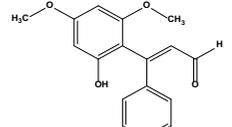
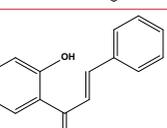
más distribuidos en la naturaleza. Sin embargo, dependiendo del tipo de flavonoide que se esté buscando puede haber fuentes específicas; donde los flavonoles son los flavonoides más abundantes, las flavononas en cítricos (*Citrus* sp.), las catequinas en vinos, té verde y negro (*Camellia sinensis* L.), las antocianinas de manera similar en vinos y en bayas, y las isoflavonas en la soya (*Glycine max* L.), por citar algunos ejemplos (Yao, Jiang et al., 2004; Isaza, 2007; Orlikova et al., 2011; Peñarrieta et al., 2014). En la Figura 1 se muestran las fuentes principales de los flavonoides.

Una fuente alternativa para la obtención de diversos flavonoides sería emplear residuos biodegradables y subproductos producidos por el sector ganadero y agroindustrial, ya que éstos generan grandes cantidades y pueden convertirse en un problema de contaminación.

Lo anterior, llevaría a la búsqueda de tecnologías que apoyen la obtención de flavonoides, para ser empleados en la fabricación de alimentos funcionales (Alburquerque et al., 2012). Una opción de llevar procesos de obtención más sustentables sería el uso de programas de energía, de este modo las tecnologías de digestión anaerobia, donde se sigue aumentando la participación de diversos mercados en el uso de energías renovables tiene un papel relevante, generando beneficios para la gestión de residuos, suministro de energía y el medio ambiente.

Se han realizado diversos estudios enfocados en la búsqueda de productos bioactivos, derivados de desechos agroindustriales donde se ha evidenciado la presencia de flavonoides en desechos agroindustriales (Llorach et al., 2003; Oskoueian et al., 2011). La industria agrícola produce millones de toneladas de residuos no comestibles derivadas de un cultivo, o de su procesamiento en particular, y se están desarrollando estrategias para utilizar residuos agrícolas e industriales como fuente de productos de alto valor agregado, garantizando procesos de producción sostenible, limpios, económicamente viables, ambientalmente racionales y socialmente beneficiosos (Santana-Méridas et al., 2012). Las aplicaciones de estos productos químicos se han dirigido a explotar sus propiedades antioxidantes y farmacológicas (Santana-Méridas, González-Coloma et al., 2012).

**Cuadro 1.** Clasificación de Tipos de Flavonoides y actividad terapéutica. (Martínez-Flórez *et al.*, 2002; Hackman *et al.*, 2008; Kwik-Urbe *et al.*, 2008; Miadoková, 2009; Vitale *et al.*, 2013; Ahn *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2014; Demirayak *et al.*, 2015; Ding *et al.*, 2015; Diaz-Tielas *et al.*, 2016; Kšzonžeková *et al.*, 2016; V. Jagtap, 2016; Xiao *et al.*, 2016; Brodowska, 2017; Liu *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Xiao, 2017; Ottaviani *et al.*, 2018; Vrba *et al.*, 2018).

Tipo de Flavonoide	Estructura	Actividad terapéutica	Ejemplo
Flavanoles		Estimula la circulación sanguínea de óxido nítrico. Mejora la sensibilidad a la insulina.	Catequina, Epicatequina, Galocatequina
Antocianidinas		Antiinflamatorio, antitumoral, antiobesidad, y neuroprotector, enfermedades cardiovasculares	Cianidina, Pelargonidina, Malvidina
Flavononas		Profilaxis contra artritis, aumenta la expresión de enzimas anioxidantes, anticarcinógeno, antimicrobiano, antihipertensivo, cardioprotector, hipolipemiante, neuroprotector	Hesperidina, Naringina
Flavonoles		Reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares	Quercetina, Kaempferol, Miricetina
Isoflavonas		Antioxidante, antimutagénico, anticarcinogénico, protege contra el estrés oxidativo generado en la inflamación, inmunomodulación, estrogénico	Genisteina, Daidzeína
Flavonas		Antiinflamatorio, antiestrogénico, antimicrobiano, antialérgico, antitumoral, citotóxico	Apigenina, Luteolina, Acacetina
Flavonoides glicosídicos		Actividad antioxidante, anticancer y antitumoral, hepatoprotector, antidiabético, antiinflamatorio, antiviral, antiplaquetario	Astragalina, Rutina, Vitexina, Orientina
Flavonolignanos		Hepatoprotector, citoprotector, antiproliferativo, quimoprotector	Silibinina, Isohydnocarpina, Silicristina
Auronas		Antioxidante, antibacteriano, antiplasmódico, antimalárico, antiviral, antiinflamatorio, antifúngico, quimioterápico	Leptosidina, Aureosidina
Leucoantocianidinas		Antioxidante	Teracacidina Leucopelargonidina
Neoflavonoides		Osteogénico, antiinflamatorio, antitumoral, antiandrógeno, antioxidante, antidiabético	Coutereagenina
Calconas		Anticancer, antifúngico, antihipertensivo, antimicrobiano, antiviral, antiinflamatorio	Derricina, Helianona A, Kukulcacina B

## Formulación de alimentos funcionales suplementados con flavonoides

El éxito en la formulación de un alimento funcional depende de la preservación de ciertas características de los compuestos activos, tales como biodisponibilidad, bioactividad y estabilidad (Vieira da Silva et al., 2016), así como demostrar la eficacia de dichos alimentos de acuerdo con la FAO (Granato, Nunes et al., 2017). Para poder mantener la integridad de dichos compuestos activos se ha recurrido a diversas tecnologías, tales como la **Microencapsulación**, usada en productos diarios, barras energéticas, bebidas, aceites y pan, también en **Hidrogeles**, los cuales ayudan a estabilizar la textura de los alimentos usando proteínas alimentarias a través de su desnaturalización, además de la **Nanoencapsulación**, que se realiza a base de proteínas para incrementar la absorción intestinal evitando la degradación por enzimas de la flora; esta tecnología también se usa para adicionar flavonoides glicosilados (Faridi Esfanjani et al., 2016; Vieira da Silva, Barreira et al., 2016), y finalmente las **Emulsiones**, cuyo uso se ve limitado por los surfactantes. Esta última se ha usado en productos lácteos, aceites vegetales, mayonesa, jugos y helados (Vieira da Silva, Barreira et al., 2016), para incorporar flavonoides, por esta metodología, es importante considerar el coeficiente de partición, ya que estos tienen la capacidad de adsorberse en la interfase agua-aceite, principalmente los flavonoides glicosilados debido a sus propiedades anfífilas (Bordenave et al., 2014). De acuerdo a (Wani et al., 2016) la encapsulación y la formulación de emulsiones se han ocupado preferentemente en catequinas, flavonas y flavanonas para proteger dichos compuestos en el tracto gastrointestinal, de la degradación por oxidación o para mejorar su bioeficiencia dependiendo del material que se use, y el uso de liposomas en el caso de flavonoides glicosídicos como propuesta para mejorar la interacción de este tipo de flavonoides con la membrana lipídica (Goniotaki et al., 2004).

Entre la variedad de formulaciones como alimentos funcionales se encuentran los alimentos para bebé, pan, cereales, carnes y bebidas entre otras (Rosaria et al., 2014), cuya selección debe escogerse con base en las propiedades fisicoquímicas y biológicas del ingrediente bioactivo y características finales del producto deseado, considerando que la adición de ingredientes bioactivos pueden alterar el aspecto inicial del alimento (Augustin et al., 2015); en donde se ha determinado que la interacción a nivel de microestructura de una macromolécula con la molécula bioactiva da lugar a diferentes arreglos

que pueden alterar la percepción del alimento por el consumidor siendo necesario entender como lo asimilará el organismo, influyendo así en la tecnología a usarse para la incorporación de compuestos bioactivos (Norton et al., 2015).

Con base en lo descrito anteriormente respecto de los flavonoides, los alimentos funcionales y el entendimiento de cómo influye la estructura de los flavonoides en su actividad terapéutica y en algunas etapas del proceso ADME (Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) se podría lograr una formulación adecuada de alimentos funcionales que contengan flavonoides dirigidos a una función específica para la salud; donde los flavonoides glicosídicos podrían presentar un papel clave para la formulación de dichos alimentos, ya que pueden ayudar a mejorar el sabor y debido a la baja fijación a proteínas se podría maximizar la biodisponibilidad de los flavonoides considerando la forma en que son adsorbidos en el intestino delgado en forma directa o encapsulados en liposomas para facilitar su absorción, y así permitir que se ejerza su actividad terapéutica.

## CONCLUSIONES

La elaboración y formulación de alimentos enriquecidos sigue siendo una vertiente relevante para el desarrollo de alimentos funcionales. Los flavonoides, son compuestos de origen natural, que pueden añadir un valor agregado a los alimentos, para lo cual se pueden emplear residuos agro-industriales como fuente de estos compuestos bajo procesos eco-sostenibles. Sin embargo, su uso se ha visto limitado debido a posibles interacciones que puedan tener con macromoléculas impidiendo su actividad terapéutica, para lo cual se requiere emplear diversas tecnologías para lograr su incorporación a alimentos, e incrementar su eficiencia terapéutica.

## LITERATURA CITADA

- Ahn J. H., Kim S. B., Kim E. S., Kim S., Cho S.-H., Hwang B. Y., Lee M. K.. 2014. A new flavolignan from *Nelumbo nucifera* leaves. *Chemistry of natural compounds*: 50, 998-1000
- Alburquerque J. A., de la Fuente C., Ferrer-Costa A., Carrasco L., Cegarra J., Abad M., Bernal M. P.. 2012. Assessment of the fertiliser potential of digestates from farm and agroindustrial residues. *Biomass and Bioenergy*: 40, 181-189
- Augustin M. A., Sanguansri L. 2015. Challenges and solutions to incorporation of nutraceuticals in foods. *Annu Rev Food Sci Technol*: 6, 463-477
- Bordenave N., Hamaker B. R., Ferruzzi M. G. 2014. Nature and consequences of non-covalent interactions between flavonoids and macronutrients in foods. *Food Funct*: 5, 18-34.



- Brodowska K.M. 2017. Natural flavonoids: Classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*: 7, 108-123.
- Demirayak S., Yurttas L., undogdu-Karaburun N. G., Karaburun A. C., Kayagil I. 2015. Synthesis and anti-cancer activity evaluation of new aurne derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*: 30, 816-825.
- Di Majo D., La Guardia M., Leto G., Crescimanno M., Flandina C., Giammanco M. 2014. Flavonols and flavan-3-ols as modulators of xanthine oxidase and manganese superoxide dismutase activity. *International journal of food sciences and nutrition*: 65, 886-892.
- Díaz-Tielas C., Graña E., Reigosa M. J., Sánchez-Moreiras A. M. 2016. Biological activities and novel applications of chalcones. *Planta Daninha*: 34, 607-616.
- Ding F., Peng W. 2015. Biological activity of natural flavonoids as impacted by protein flexibility: An example of flavanones. *Molecular BioSystems*: 11, 1119-1133.
- Faridi E.A., Jafari S.M. 2016. Biopolymer nano-particles and natural nano-carriers for nano-encapsulation of phenolic compounds. *Colloids Surf B Biointerfaces*: 146, 532-543.
- Goniotaki M., Hatziantoniou S., Dimas K., Wagner M., Demetzos C. 2004. Encapsulation of naturally occurring flavonoids into liposomes: Physicochemical properties and biological activity against human cancer cell lines. *J Pharm Pharmacol*: 56, 1217-1224.
- Gonzales G. B., Smaghe G., Grootaert C., Zotti M., Raes K., Camp J. V. 2015. Flavonoid interactions during digestion, absorption, distribution and metabolism: A sequential structure-activity/property relationship-based approach in the study of bioavailability and bioactivity. *Drug metabolism reviews*: 47, 175-190.
- Granato D., Nunes D. S., Barba F. J. 2017. An integrated strategy between food chemistry, biology, nutrition, pharmacology, and statistics in the development of functional foods: A proposal. *Trends in Food Science & Technology*: 62, 13-22.
- Hackman R. M., Polagruto J. A., Zhu Q. Y., Sun B., Fujii H., Keen C. L. 2008. Flavanols: Digestion, absorption and bioactivity. *Phytochemistry Reviews*: 7, 195.
- Isaza J. H. 2007. Taninos o polifenoles vegetales. *Scientia et Technica*: 1,
- Kšonžeková P., Mariychuk R., Eliašová A., Mudroňová D., Csank T., Király J., Marcinčáková D., Pisl J., Tkáčiková L. u. 2016. *In vitro* study of biological activities of anthocyanin rich berry extracts on porcine intestinal epithelial cells. *Journal of the Science of Food and Agriculture*: 96, 1093-1100.
- Kumar P., Kushwaha P., Khedgikar V., Gautam J., Choudhary D., Singh D., Trivedi R., Maurya R. 2014. Neoflavonoids as potential osteogenic agents from dalbergia sissoo heartwood. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*: 24, 2664-2668.
- Kumar S., Pandey A. K. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*: 2013.
- Kwik-Urbe C., Bektash R. M. 2008. Cocoa flavanols - measurement, bioavailability and bioactivity. *Asia Pac J Clin Nutr*: 17 Suppl 1, 280-283.
- Liu R.-H., Lin S., Zhang P.-Z., Chen L.-Y., Huang H.-L., Mei D.-Y. 2017. [neoflavonoids and their pharmacological activities in dalbergia genus]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*: 42, 4707-4715.
- Llorach R., Gil-Izquierdo A., Ferreres F., Tomás-Barberán F. A. 2003. Hplc-dad-ms/ms esi characterization of unusual highly glycosylated acylated flavonoids from cauliflower (*Brassica oleracea* L. V ar. *Botrytis*) agroindustrial byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*: 51, 3895-3899.
- Martínez-Flórez S., González-Gallego J., Culebras J. M., Tuñón M. J. 2002. Los flavonoides: Propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria*: 17, 271-278.
- Miadoková E. 2009. Isoflavonoids-an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdisciplinary toxicology*: 2, 211-218.
- Norton J. E., Gonzalez Espinosa Y., Watson R. L., Spyropoulos F., Norton I. T. 2015. Functional food microstructures for macronutrient release and delivery. *Food Funct*: 6, 663-678.
- Olmedilla-Alonso B., Jiménez-Colmenero F. 2014. Alimentos cárnicos funcionales: Desarrollo y evaluación de sus propiedades saludables. *Nutrición Hospitalaria*: 29, 1197-1209.
- Orlikova B., Tasdemir D., Golais F., Dicato M., Diederich M. 2011. Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. *Genes & nutrition*: 6, 125.
- Oskoueian E., Abdullah N., Hendra R., Karimi E. 2011. Bioactive compounds, antioxidant, xanthine oxidase inhibitory, tyrosinase inhibitory and anti-inflammatory activities of selected agro-industrial by-products. *International journal of molecular sciences*: 12, 8610-8625.
- Ottaviani J. I., Heiss C., Spencer J. P., Kelm M., Schroeter H. 2018. Recommending flavanols and procyanidins for cardiovascular health: Revisited. *Molecular aspects of medicine*.
- Peñarrieta J. M., Tejada L., Mollinedo P., Vila J. L., Bravo J. A. 2014. Phenolic compounds in food. *Revista Boliviana de Química*: 31, 68-81.
- Rosaria C. M., Antonio B., Leonardo P., Pio C. F., Milena S. 2014. Functional beverages: The emerging side of functional foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*: 13, 1192-1206.
- Russo M., Bonaccorsi I., Inferrera V., Dugo P., Mondello L. 2015. Underestimated sources of flavonoids, limonoids and dietary fiber: Availability in orange's by-products. *Journal of Functional Foods*: 12, 150-157.
- Santana-Méridas O., González-Coloma A., Sánchez-Vioque R. 2012. Agricultural residues as a source of bioactive natural products. *Phytochemistry Reviews*: 11, 447-466.
- Singh P., Anand A., Kumar V. 2014. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European journal of medicinal chemistry*: 85, 758-777.
- Jagtap V., S. 2016. Synthesis and biological activities of aurnes: A review. 137-155 pp.
- Vieira da Silva B., Barreira J. C. M., Oliveira M. B. P. P. 2016. Natural phytochemicals and probiotics as bioactive ingredients for functional foods: Extraction, biochemistry and protected-delivery technologies. *Trends in Food Science & Technology*: 50, 144-158.
- Vitale D. C., Piazza C., Melilli B., Drago F., Salomone S. 2013. Isoflavones: Estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*: 38, 15-25.

- Vrba J., Papoušková B., Roubalová L., Zatloukalová M., Biedermann D., Křen V., Valentová K., Ulrichová J., Vacek J. 2018. Metabolism of flavonolignans in human hepatocytes. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*: 152, 94-101.
- Wang B., Li N., Liu T., Sun J., Wang X. 2017. Synthesis and biological evaluation of novel neoflavonoid derivatives as potential antidiabetic agents. *RSC Advances*: 7, 34448-34460.
- Wani T. A., Shah A. G., Wani S. M., Wani I. A., Masoodi F. A., Nissar N., Shagoo M. A. 2016. Suitability of different food grade materials for the encapsulation of some functional foods well reported for their advantages and susceptibility. *Crit Rev Food Sci Nutr*: 56, 2431-2454.
- Xiao J. 2017. Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance? *Crit Rev Food Sci Nutr*: 57, 1874-1905.
- Xiao J., Capanoglu E., Jassbi A. R., Miron A. 2016. Advance on the flavonoid c-glycosides and health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr*: 56 Suppl 1, S29-45.
- Yao L. H., Jiang Y., Shi J., Tomas-Barberan F., Datta N., Singanusong R., Chen S.. 2004. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant foods for human nutrition*: 59, 113-122.

