

WŁODZIMIERZ GRAJEK

ROLA PRZECIWUTLENIACZY W ZMNIEJSZANIU RYZYKA WYSTĄPIENIA NOWOTWORÓW I CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA

Streszczenie

W pracy omówiono aktywność biologiczną poszczególnych grup przeciwutleniaczy, wskazując na ich rolę w zmniejszaniu częstotliwości występowania nowotworów i chorób układu krążenia. Wskazano, że etiologia chorób nowotworowych obejmuje uszkodzenia oksydacyjne w DNA oraz uaktywnienie prokancerogenów pod wpływem aktywnych rodników. Przyczyną chorób krążenia jest proces miażdżycowy wywoływany przez oksydację frakcji LD-cholesterolu. Oba rodzaje chorób mogą być monitorowane przez szereg biomarkerów przydatnych w ocenie szybkości rozwoju zmian chorobowych. Ocena aktywności prozdrowotnej żywności przenosi się wyraźnie na poziom molekularny. Wyrazem tego są narodziny nutrigenomiki, nauki badającej wpływ żywienia człowieka na funkcjonowanie jego genomu.

Słowa kluczowe: przeciwutleniacze, rola ochronna, flawonoidy, fitoestrogeny, karotenoidy, tokoferole, biomarkery.

Wstęp

W ostatnim dziesięcioleciu zmienia się podejście do roli, jaką w kształtowaniu zdrowia człowieka odgrywa żywność. Ciężar prowadzonych badań przesuwa się w kierunku poznawania subtelnych oddziaływań aktywnych biologicznie składników na organizm człowieka na poziomie molekularnym. Szczególne zainteresowanie wzbudza aktywna rola niektórych substancji pokarmowych w kształtowaniu dobrego zdrowia i długowieczności oraz w procesach inicjacji, promocji i hamowania chorób, w szczególności chorób nowotworowych i układu krążenia. Problematyka ta ma szerszy zasięg i nie dotyczy wyłącznie żywności typu nutraceutyków, ale długofalowego wpływu żywienia człowieka na jego zdrowie. W tle tej problematyki należy dostrzegać związki żywienia człowieka z jakością życia, biologicznym bezpieczeństwem żywności i metabolomiką. Chodzi o nowe, całościowe, a jednocześnie pogłębione

podejście do roli poszczególnych związków chemicznych w procesach metabolicznych człowieka.

Przeciwutleniacze i ich aktywność biologiczna

Wśród substancji bioaktywnych zawartych w żywności niezwykle istotną rolę odgrywają przeciwutleniacze [11]. Można wśród nich wyróżnić dwie grupy związków. Pierwsze to przeciwutleniacze przecinające reakcje rodnikowe przez przekazanie im atomów wodoru lub elektronów, co powoduje przejście rodnika w związek o wyższej stabilności. Do takich związków można zaliczyć fenole typu galusanów, hydrochinonów, trihydroksy-butyro-fenonów i tokoferoli. Drugą dużą grupę obejmują substancje, których działanie ma charakter synergistyczny. Tworzą je związki zdolne do wychwytywania tlenu oraz do chelatowania jonów biorących udział w tworzeniu się rodników. Ich aktywność polega na przekazywaniu wodoru do fenoksyrodników, przez co przywracana jest im pierwotna aktywność przeciwutleniająca. Do tej grupy można zaliczyć substancje wychwytyjące tlen, jak: kwas askorbinowy, askorbylopalmitynian, związki chelatujące metale, np. kwas cytrynowy, i inne wtórne antyoksydanty – aminokwasy, flawonoidy, witamina A, β -karoten, selen i wiele innych.

Jedną z największych grup przeciwutleniaczy są polifenole [2]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 8000 związków chemicznych o charakterze polifenolowym, które uporządkowano w ponad 10 klas. Jedną z najważniejszych klas polifenoli są flawonoidy [3]. Podstawowa struktura tych związków składa się z trzech aromatycznych pierścieni. Obejmują one flawony, flawonole, izoflawony i chalkony. Mają zdolność wychwytywania anionów nadtlennokowych, rodników lipidowych i rodników hydroksylowych. Niektóre z flawonoidów wykazują zdolność do wyłapywania singletowych rodników tlenowych oraz do przeprowadzania reakcji chelacji, a nawet inhibicji lipooksygenaz. Wśród flawonoidów ważną rolę odgrywają flawonole. Obejmują one kwercyтынę, kamferol i katechinę. Duże ilości tych przeciwutleniaczy można spotkać w jabłkach, cebuli, brokułach, jagodach, oliwkach, sałacie, czerwonym winie i w czekoladzie. Ich aktywność biologiczna polega na hamowaniu utleniania frakcji LDL, zwiększaniu zawartości „dobrego” cholesterolu HDL, zmniejszaniu ogólnej zawartości cholesterolu w surowicy i hamowaniu tworzenia się blaszek miażdżycowych. Ponadto flawonole posiadają aktywność przeciwmutagenną i zmniejszają ryzyko powstawania i rozwoju guzów nowotworowych.

Flawanole, jak: epigallokatechyno-3-galusan, epigallokatechina, epikatechyno-3-galusan i epikatechina, występują głównie w czarnej i zielonej herbacie oraz w nasionach kakao i w konsekwencji również w czekoladzie. Wykazują one szerokie działanie biologiczne. Jako przeciwutleniacze ograniczają utlenianie frakcji LDL cholesterolu. Skutkiem tego jest znaczne ograniczenie zmian miażdżycowych. Do

aktywności biologicznej flawanoli należy również zaliczyć działanie detoksykacyjne w stosunku do kancerogenów, a także działanie antynowotworowe i antymutagenne.

Dużą grupę związków o charakterze antyoksydantów stanowią fitoestrogeny [10]. Należą do nich między innymi lignany, izoflawony, kumestany i laktony kwasu rezorcylowego. Najbardziej znanymi przedstawicielami tej grupy są enterolakton, enterodiol i kumestrol. Substancje te występują w oleju lnianym, lucernie i koniczynie. Związki te chronią frakcję LDL przed utlenianiem i tym samym zapobiegają odkładaniu się blaszki miażdżycowej w ścianach tętnic. Skutkiem tego jest obniżanie ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Warto jednak zaznaczyć, że w odłuszczonych nasionach lnu stwierdzono odwrotny efekt, tj. aktywność utleniającą.

Następną dużą grupę fitoestrogenów stanowią izoflawony. Występują one głównie w nasionach roślin strączkowych, w tym w nasionach soi. Do najbardziej znanych należą genisteina i daidzeina. Aktywność biologiczna izoflawonów jest bardzo szeroka. Obejmuje ona redukcję zawartości całkowitej cholesterolu, a szczególnie frakcji LDL cholesterolu. Z uwagi na właściwości przeciwutleniające izoflawony chronią LDL przed utlenianiem. Ponadto wykazano, że obecność tych związków sprzyja zwiększeniu poziomu frakcji HDL cholesterolu. Można więc stwierdzić, że spożywanie izoflawonów ogranicza zagrożenia cholesterolowe i zmniejsza ryzyko chorób układu krwionośnego. Obecność izoflawonów hamuje także angiogenezę w guzach rakowych oraz wspiera apoptozę. Podobnie jak inne fitoestrogeny, wykazują one duże powinowactwo do receptorów ludzkich estrogenów i mogą skutecznie konkurować z nimi o dostęp do nich. W ten sposób zapobiegają inicjacji nowotworów estrogeno-zależnych, jak np. rak piersi lub rak prostaty.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na resweratrol, występujący w czerwonych winogronach i czerwonym winie. Jest to wyjątkowo aktywny przeciwutleniacz. Skutecznie zapobiega utlenianiu frakcji LDL cholesterolu oraz wykazuje działanie detoksykacyjne [7]. Jest czynnikiem przeciwmutagennym oraz hamującym inicjację i rozwój nowotworów. Ponadto zapobiega zakrzepom krwi. Badania epidemiologiczne wykazały ochronny wpływ spożywania niewielkich ilości czerwonego wina przed zawałami serca.

Do najbardziej znanych przeciwutleniaczy należą karotenoidy, w tym β -karoten, luteina, likopen i zeaksantyna. Substancje te rozpuszczają się doskonale w tłuszczach, chroniąc nienasycone kwasy tłuszczowe przed utlenianiem. Najsilniejszą aktywność przeciwutleniającą wykazuje likopen, występujący głównie w pomidorach i jego przetworach oraz w czerwonej papryce i grapefruitach [12]. Jego aktywność polega głównie na zapobieganiu utlenianiu frakcji LDL cholesterolu i obniżaniu ogólnego poziomu cholesterolu. W ten sposób obniża on ryzyko wystąpienia choroby CVD. Likopen wykazuje też działanie antymutagenne i przeciwnowotworowe, szczególnie w stosunku do raka płuc.

W medycynie ludowej od dawna zwraca się uwagę na bioaktywną rolę czosnku i cebuli. Zawarte w nich składniki organosiarkowe odznaczają się wyjątkowo silną aktywnością biologiczną, w tym działaniem przeciwutleniającym. Obniżają zawartość cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL-C, zmniejszają poziom triacylogliceroli, są czynnikiem efektywnie obniżającym ciśnienie krwi, biorą udział w procesach detoksykacji kancerogenów i hamują rozwój nowotworów. Jednak spotyka się też doniesienia wskazujące na możliwość stymulacji tworzenia guzów nowotworowych przez czosnek.

Wśród roślinnych przeciwutleniaczy wymienia się także sterole, jak sitostanol, stigmasterol, campesterol, występujące w olejach roślinnych. Odgrywają one ważną rolę w ochronie nienasyconych kwasów tłuszczowych, obniżają poziom cholesterolu i zapobiegają utlenianiu frakcji LDL [13]. Istnieją jednak informacje, że obniżają one wchłanianie karotenoidów.

W ochronnym działaniu przeciwutleniającym fundamentalną rolę odgrywają tokoferole i tokotrienole. Stanowią one jedną z najważniejszych grup naturalnych przeciwutleniaczy. Obie klasy występują w czterech formach izomerycznych. Najważniejszym przedstawicielem tej grupy jest α -tokoferol, spotykany praktycznie we wszystkich olejach roślinnych. Tokoferole są donorami wodoru z grup hydroksylowych do rodników nadtlenkowych tłuszczów. Niesparowany elektron przemieszcza się do struktury pierścieniowej, powodując przejście cząsteczki w stan trwały i nieaktywny. Witamina E znajduje się zwykle w membranach fosfolipidowych, chroniąc kwasy tłuszczowe przed utlenieniem. Spożycie większej ilości wit. E skutecznie zabezpiecza DNA przed uszkodzeniami oksydacyjnymi. Bogatym źródłem tokoferoli są zarodki pszenne, orzechy i nasiona roślin oleistych.

Do najbardziej znanych przeciwutleniaczy należy kwas askorbinowy. Znajduje się on w większości owoców i w wielu warzywach. Jest najsilniej działającym przeciwutleniaczem rozpuszczalnym w wodzie. Badania epidemiologiczne wykazały, że witamina C działa ochronnie w stosunku do chorób nowotworowych, szczególnie żołądka i przełyku.

Rola przeciwutleniaczy w prewencji chorób układu krążenia

Etiologia większości chorób krążenia jest związana przede wszystkim z procesem zmian miażdżycowych. Jej istotą jest odkładanie się na ścianach naczyń tętniczych blaszki miażdżycowej, co prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych i wielu chorób, m. in. choroby wieńcowej. Tworzenie blaszki miażdżycowej stanowi skomplikowany i długotrwały proces. Istotną rolę odgrywają w nim lipoproteiny o małej gęstości (LDL). Wnikają one do wnętrza śródbłonna naczyń tętniczych, gdzie ulegają stopniowemu utlenieniu (od mmLDL do oxLDL). Sam mechanizm utleniania frakcji LDL w komórkach nie jest dobrze poznany. Jednocześnie do śródbłonna wnikają z krwi

monocyty. Lipoproteiny w formie mało utlenionej (mmLDL) aktywują komórki śródbłonna do ekspresji białek MCP-1 i M-CSF. Białka te wspomagają wejście monocytów do wnętrza śródbłonna, ich dojrzewanie i przekształcenie się w makrofagi o charakterystycznej, piankowej budowie. Te ostatnie wyposażone są w specjalne receptory wyłapujące utlenioną formę lipoprotein (oxLDL). W przypadku, gdy ilość rodników jest dostatecznie duża następuje uszkodzenie części białkowej frakcji LDL i makrofagi w procesie fagocytozy pobierają utlenione oxLDL, co ostatecznie doprowadza do nagromadzenia się w ich komórkach dużych ilości lipidów. W takim stanie w ścianach tętnic tworzą się tłuszczowe złogi (płytki miażdżycowe), ograniczające krążenie krwi i sprawność całego układu krwionośnego. Procesowi temu towarzyszy wydzielanie dużych ilości cytokin.

Zahamowanie procesu utleniania frakcji LDL znacznie ogranicza choroby układu krwionośnego. Na podstawie badań epidemiologicznych wykazano silny związek między spożyciem świeżych owoców a zmniejszeniem się ryzyka choroby wieńcowej. Do najbardziej aktywnych przeciwutleniaczy chroniących frakcję LDL należy zaliczyć α -tokoferol, kwas askorbinowy, flawonoidy, likopen, luteinę, β -karoten, kryptoksantynę i zeaksantynę [8].

Rola przeciwutleniaczy w ograniczaniu ryzyka chorób nowotworowych

Współcześnie, obok chorób układu krążenia, drugą najgroźniejszą chorobą, powodującą największą liczbę zgonów, jest rak. Proces nowotworowy jest zjawiskiem długotrwałym i wielostopniowym. Jedną z głównych przyczyn inicjacji kancerogenezy są uszkodzenia DNA spowodowane przez czynniki mutagenne (genotoksyczne), np. wolne rodniki [6]. Jako przykład można podać atak rodników hydroksylowych na zasady azotowe w nukleotydach, powodujący wysycenie podwójnego wiązania w pierścieniu pirymidynowym między C5 i C6. Kluczową rolę w transformacji nowotworowej komórek odgrywają mutacje w genach, które kontrolują wzrost i różnicowanie się komórek oraz współuczestniczą w łączeniu zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej sygnalizacji z odpowiedzią komórkową. Należą do nich protoonkogeny, geny supresorowe i geny kodujące białka naprawiające błędy w uszkodzonym DNA. Mutacje w obrębie tych genów, wywołane między innymi przez wolne rodniki, mogą być przyczyną inicjacji, promocji i progresji raka. Na podstawie badań epidemiologicznych wykazano, że przyjmowanie dużych ilości witaminy E w połączeniu z innymi witaminami antyoksydacyjnymi, jak C i A, znacznie ogranicza ryzyko chorób nowotworowych. Do czynników hamujących promocję i progresję nowotworów zalicza się β -karoten, kurkuminę, gingerol, galusan epigallokatechiny i resweratrol [16].

Obok oksydacyjnych uszkodzeń DNA, w procesie nowotworowym ważną rolę odgrywają kancerogeny, które działają jako czynniki mitogenne, sprzyjając podziałom,

lub jako czynniki mutagenne. W większości przypadków kancerogeny występują w formie prokancerogenów. Przejście prokancerogenów w formę aktywną jest związane z procesami utleniania, redukcji i hydrolizy, dzięki czemu prokancerogeny są lepiej rozpuszczalne. Reakcje te katalizują enzymy tzw. pierwszej fazy, w tym cytochrom P450. Do enzymów obecnych w jelitach, które biorą udział w przekształcaniu prokancerogenów w kancerogeny należą: azoreduktaza, β -glukuronidaza, reduktaza kwasu glikocholowego i nitroreduktaza. W przewodzie pokarmowym produkowane są także enzymy tzw. drugiej fazy, związane z procesami detoksykacji kancerogenów. Przykładem takiego enzymu jest transferaza S-glutationowa, katalizująca reakcje, w których produkty I fazy tworzą połączenia ułatwiające ich neutralizację i wydalanie z organizmu. Wśród czynników ograniczających aktywację prokancerogenów należy wymienić kwas allagowy, sulforaphan i flawonoidy. Strategia ochronna, związana z właściwym żywieniem, polega na hamowaniu aktywności enzymów I fazy i stymulacji produkcji enzymów II fazy.

Przeciwutleniacze odgrywają także istotną rolę w hamowaniu rozwoju istniejących guzów. Aktualnie postuluje się trzy zasadnicze mechanizmy hamowania i niszczenia guzów nowotworowych. Pierwszy z nich polega na podniesieniu aktywności immunologicznej organizmu, co prowadzi do lepszej lokalizacji komórek nowotworowych i ich niszczenia. Wśród czynników niszczących wymienia się czynnik nekrozy guzów alfa (TNF- α) produkowany przez makrofagi i czynnik nekrozy guzów beta (TNF- β), produkowany przez limfocyty. Wykazano, że przeciwutleniacze, takie jak α -tokoferol i β -karoten, zwiększają produkcję komórek cytotoksycznych, aktywują je do produkcji dużych ilości cytokin i ułatwiają ich migrację do komórek rakowych. W ten sposób dochodzi do niszczenia proliferującej formy guza. Drugi mechanizm niszczenia guzów ma charakter genetyczny. Również w nim uczestniczą przeciwutleniacze. Ich rola polega na podniesieniu ekspresji dzikiego typu genu *p53*, którego produkt ma charakter białka supresorowego, i zmniejszeniu ekspresji mutantów genu *p53*, odgrywających rolę onkogenów. Wykazano także, że β -karoten ma właściwości supresji innych onkogenów. Oznacza to, że antyoksydanty pełnią istotną rolę w kontroli aktywności genu *p53*. Ponadto są doniesienia wskazujące na stymulację niektórych białek szoku termicznego, np. *hsp 70*, przez β -karoten. Białka te odgrywają prawdopodobnie rolę „włączników” systemu supresorowego opartego na genie *p53*. Trzecim ważnym mechanizmem w hamowaniu rozwoju guzów jest inhibicja procesu angiogenezy, tj. tworzenia systemu ukrwienia guza. Również w tym procesie uczestniczą przeciwutleniacze, jak witamina E, β -karoten i glutation.

Należy podkreślić, że działanie przeciwutleniaczy zależy od przyjmowanej dawki. Przy zbyt wysokich dawkach zmienia się ich rola i z substancji ochronnych same stają się prooksydantami, prowadząc do bardzo groźnych objawów chorobowych. Zagadnienia te

zostały szeroko omówione w literaturze poświęconej skutkom pobierania zbyt dużych dawek witaminy C, E, karotenoidów i flawonoidów [1].

Biomarkery

W ocenie wpływu składników żywnościowych na funkcje organizmu ludzkiego stosuje się tzw. biomarkery. Pod tym pojęciem rozumie się czynniki lub wskaźniki obrazujące przebieg danego procesu biologicznego [9]. Mają one charakter biochemiczny, fizjologiczny lub behawiorystyczny, w zależności od badanego procesu. Oznaczanie biomarkerów powinno być łatwe do wykonania, powtarzalne, jednoznaczne, czułe i specyficzne. W obszernej publikacji brytyjskiego Towarzystwa Żywnościowego zatytułowanego „Naukowe koncepcje żywności funkcjonalnej: dokument uzgodnień” przedstawiono podział i wymagania stawiane poszczególnym rodzajom biomarkerów [4].

W ocenie działania ochronnego przeciwutleniaczy w stosunku do chorób nowotworowych lub układu krążenia w badaniach krótkoterminowych stosuje się szeroko zastępcze biomarkery końcowego punktu (surrogate endpoint biomarkers; SEBs). Einspahr i wsp. [5] przedstawiają listę biomarkerów stosowanych w badaniach nad chemoprewencją i w oznaczaniu ryzyka raka jelita grubego. Obejmuje ona następujące wskaźniki:

- markery proliferacji komórkowej: profile mitotyczne, wybarwienie antygenowe jąder proliferujących komórek, oznaczanie antygeny Ki-67, wybarwienie z bromodeoksyurydyną, ocena indeksu wbudowania znakowanej [³H] tymidyny w fazie S cyklu komórkowego na podstawie autoradiografii,
- markery różnicowania się komórek: oznaczanie antygeny mucyny, cytokeratyn, antygenów grupowych krwi,
- markery apoptozy: badanie morfologii komórek w mikroskopie elektronowym po wybraniu barwnikiem Feulgena, oznaczanie subdiploidowych pików w cytometrze przepływowym, znakowanie przecięć nici DNA, elektroforeza żelowa (DNA ladder) w celu oznaczenia fragmentacji DNA,
- zmiany genetyczne: mutacje onkogenów *K-ras*, mutacja lub utrata genów supresji transformacji nowotworowej APC, DCC i MCC (rak jelita grubego), p53 (większość nowotworów), p21 (rak jelita grubego), względnie odpowiadających im białek,
- aberujące focci w kryptach: wielokrotność, rozmiary, zmiany genetyczne,
- badanie jelitowych adenomów polipowych: krotność występowania, rozmiary, histopatologia, stopień dysplazji.

Wymienione wyżej rodzaje biomarkerów są stosowane także do analizy innych nowotworów.

Jako markery do wykrywania uszkodzeń DNA przez rodniki tlenowe polecana jest analiza mutacji punktowych, delecji i amplifikacji genów za pomocą metody COMET oraz wykrywanie uszkodzeń zasad w nukleotydach, głównie 8-hydroksydeoksyguanidynę, metodą wysokosprawnej chromatografii cieczonej [14]. Ostatnio proponowane są także oznaczenia przy użyciu przeciwciał. Należy jednak pamiętać, że ogólna ocena uszkodzeń DNA nie zawsze daje pogląd na uszkodzenia w genach kluczowych dla rozwoju nowotworów.

Opracowano także markery do wykrywania procesów oksydacyjnych związanych z chorobami układu krążenia. Dotyczą one utleniania lipoprotein w krwioobiegu oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych w fosfolipidach membranowych. Szczególnie istotne jest pod tym względem utlenianie frakcji LDL, prowadzące do zmian miażdżycowych. Jako markery stosuje się oznaczanie poziomu wodoronadtlenków lipidów lub ich pochodnych (np. malonodialdehydu), względnie izoprostanów.

Aktualnie obserwuje się początki powstawania nutrigenomiki, która proponuje nowe podejście do monitorowania zjawisk biologicznych w organizmie ludzkim związanych z odżywianiem. Nowa koncepcja polega na możliwie rozbudowanej analizie wielu drobnych, nawet dyskretnych zmian związanych z genetyczną odpowiedzią na bodźce pokarmowe, w miejsce analizy reakcji związanych z ekspresją pojedynczych genów, jak to ma miejsce w badaniach nad wpływem leków [15]. Takie podejście wymaga wcześniejszej znajomości efektów fizjologicznych w organizmie w odpowiedzi na dany czynnik żywieniowy. Pojedynczy składnik żywności może mieć wiele znanych i nieznanych skutków biochemicznych i fizjologicznych, które trudno wykryć za pomocą dotychczas opracowanych markerów (pojedynczy gen, pojedyncze białko lub pojedynczy metabolit). Trudności zwiększa jeszcze fakt, że w diecie poszczególne składniki funkcjonalne występują w mieszaninie z innymi substancjami. Ponadto w organizmie panuje homeostaza, która polega na utrzymaniu równowagi chemicznej między wzajemnie znoszącymi się odwrotnymi reakcjami metabolicznymi. Kluczową rolę odgrywa więc uchwycenie i integracja zmian związanych z daną chorobą (lub zjawiskiem fizjologicznym) na wszystkich poziomach informacji molekularnej (mRNA, białko, metabolit). Należy jednak stwierdzić, że tego typu markery są dopiero w początkowym stadium badań i trudno sugerować ich użycie w tym projekcie.

Podsumowanie

Przeciwutleniacze zawarte w surowcach roślinnych odgrywają aktywną rolę w ochronie organizmu przed chorobami nowotworowymi i miażdżycowymi. Jedną z podstawowych przyczyn tych chorób są uszkodzenia oksydacyjne w DNA oraz utlenianie niektórych polimerów organicznych w komórkach. Zmiany chorobowe mogą być wykrywane za pomocą oceny poziomu różnego rodzaju biomarkerów.

Literatura

- [1] Bast A., Haenen G.R.M.M.: The toxicity of antioxidants and their metabolites. *Environ Toxicol. Pharmacol.*, 2002, **11**, 251-258.
- [2] Bravo L.: Polyphenoles: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, 1998, **56**, 317-333.
- [3] Czeczot H.: Biological activities of flavonoids – a review. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 2000, **9/50**, 3-13.
- [4] Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M., Bornet F., Fern E.B., Roberfrid M.B.: Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Brit. J. Nutr.*, 1999, **18**(supl. 1), 1-27.
- [5] Einspahr J.G., Alberts D.S., Gapstur S.M.: Surrogate end-point biomarkers as measure of colon risk and their use in cancer chemo-prevention trials. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1997, **6**, 37-48.
- [6] Ferguson L.R.: Role of plant polyphenoles in genomic stability. *Mutation Res.*, 2001, **475**, 89-111.
- [7] Frankel E.N., Kanner J., German J.B., Parks E., Kinsella J.: Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 1993, **341**, 454-457.
- [8] Gey K.F.: Ten-years retrospective on the antioxidant hypothesis of arteriosclerosis: threshold plasma levels of antioxidant micronutrients related to minimum cardiovascular risk. *J. Nutr. Biochem.*, 1995, **6**, 206-236.
- [9] Griffith H.R., Moller L., Bartosz G., Bast A., Bertoni-Freddari C., Collins A., Cooke M., Coolen S., Haenen G., Hoberg A.M., Loft S., Lunec J., Oliński R., Parry J., Pompella A., Poulsen H., Verhagen H., Astley S.B.: Biomarkers. *Mol. Aspects Med.*, 2002, **23(1-3)**, 101-208.
- [10] Knight D.C., Eden J.A.: Phytoestrogens – a short review. *Maturitas*, 1995, **22**, 167-175.
- [11] Kris-Etherton P.M., Hecker K.D., Bonanome A., Coval S.M., Binkoski A.E., Hilpert K.F., Griel A.E.: Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am. J. Med.*, 2002, **113**, 71-88.
- [12] Nguyen M.L., Schwatz S.J.: Lycopene: chemical and biological properties. *Food Technol.*, 1999, **53**, 38-45.
- [13] Niinkoski H., Vikari J., Palmmu T.: Cholesterol-lowering effect and sensory properties of sitostanol ester margarine in normocholesterolemic adults. *Scand J. Nutr.*, 1997, **41**, 9-12.
- [14] Oliński R., Gackowski D., Foksiński M., Rozalski R., Roszkowski K., Jaruga P.: Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis, arteriosclerosis, and acquired immunodeficiency syndrome (1). *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, **15**, 192-200.
- [15] Ommen van B., Stierum R.: Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2002, **13**, 517-521.
- [16] Shur Y-J.: Molecular mechanisms of chemo-preventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Res.*, 1999, **428**, 305-327.

ROLE OF ANTIOXIDANTS IN REDUCING THE OCCURRENCE RISK OF CANCER AND CARDIAC VASCULAR DISEASES

S u m m a r y

In this paper, the biological activity of individual groups of antioxidants is discussed with regard to the prevention of two chronic diseases: cancer and cardiac vascular disease. It is pointed out that the cancer etiology is related to oxidative damages of DNA and to activation of pro-carcinogenic factors by free radicals whereas the cardiac vascular disease is initiated by LDL oxidation. The development of both

diseases can be monitored by specific biomarkers that appear useful while estimating the developmental rate of pathogenic changes. For the purpose of appraising biological activity of functional foods, molecular analysis of antioxidative effects is employed. A new science has been established: nutrigenomics, which is the study of the effect of human nutrition on his genome functioning.

Key words: antioxidants, protective role, flavonoids, phytoestrogenes, carotenoids, tocopherols, biomarkers. ☒