

## ROLA BIOFENOLI I FLAWONOIDÓW W CHEMOPREWENCJI STRESU OKSYDACYJNEGO

Prof. Dr Zoltán Dinya, DSC – Dr Tamás Dinya, MD

W krajach posiadających wysoko rozwiniętą służbę zdrowia coraz bardziej wzrasta znaczenie tzw. terapii zintegrowanej. Terapia zintegrowana oznacza połączenie tzw. terapii uzupełniającej opartej na leczeniu tradycyjnym oraz świadomym zdrowym odżywianiu i stylu życia, której celem jest wyleczenie pacjenta, zmniejszenie ryzyka występowania patologii, utrzymanie opartego na prewencji dobrego stanu zdrowia, a ogólnie rzecz biorąc poprawę jakości życia. „*Nie otrzymujemy krótkiego życia, ale czynimy je krótkim*” (Seneca)

*Słowa kluczowe: prewencja, flawonoidy*

### FITOLOGIA I LECZENIE ZINTEGROWANE

Substancje niezbędne do funkcjonowania naszych komórek i organów pobieramy wraz z pokarmem, za wyjątkiem stanowiącego podstawę życia oksybiontów tlenu, którego niewielka część trafia do krwioobiegu w procesie oddychania i wiążąc się z hemoglobina dostarczana jest do naszych komórek i organów. Nasze odżywianie - i oczywiście styl życia – mają decydujące znaczenie dla zachowania dobrej jakości życia, zdrowia, a także zwalczania chorób. W leczeniu zintegrowanym bardzo ważnym zadaniem lekarza - bo przecież to on jest zainteresowany tym, aby człowiek był zdrowy – jest rozwijanie w pacjencie świadomego dążenia do zachowania zdrowia, udzielanie mu informacji, wprowadzanie i stosowanie chemoprewencji odżywiania i stylu życia. Świadome zdrowe odżywianie i styl życia uzależnione są od bardzo wielu czynników takich jak np. choroby, wiek, sytuacja materialna, efekty cyklu życia, czynniki psychologiczne (wykształcenie, wiedza, specjalizacja), religia, polityka, media, marketing, itp.

Najnowsze wyniki fitologii, która jest nową kompleksową nauką interdyscyplinarną (medycyna + fizjologia + biochemia + chemia + mikrobiologia + dietetyka + nauki rolnicze i technologia żywności), oraz genomiki żywienia potwierdzają zasadność i

konieczność leczenia zintegrowanego. W szczególności znajduje ono zastosowanie w odniesieniu do tzw. stresu oksydacyjnego oraz związanych z nim chorób.

### STRES OKSYDACYJNY

Tlen stanowiący podstawę życia oksybiontów (organizmów aerobowych) jest „groźnym przyjacielem”. W kontrolowanych warunkach w mitochondriach, w cytosolu, w retikulum endoplazmatycznym i peroksysomach tlen odgrywa niezwykle istotną rolę w produkcji energii oraz tlenowych procesach metabolicznych. W procesach transportu elektronów w mitochondrium, w cytosolu, w reakcjach enzymatycznych (XO, NADPH) z cząsteczek tlenu ( $O_2$ ) poprzez przyjęcie elektronu powstają ujemne wolne rodniki, tzw. reaktywne formy tlenu (Reactive Oxygen Species, ROS), aniony nadadtlenkowe  $O_2^{\cdot-}$ .

Z nich w reakcji z tlenkiem azotu ( $NO$ ) może powstać reakcyjny peroksynitryt ( $ONOO^{\cdot-}$ ), tak zwana reaktywna forma azotu (Reactive Nitrogen Species, RNS). Z anionów nadadtlenkowych  $O_2^{\cdot-}$  pod wpływem enzymów dysmutazy nadadtlenkowej (SOD), czy też w peroksysomie pod wpływem oksydantów powstaje nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ). Z nadadtlenku wodoru w tzw. reakcji Fentona

pod wpływem jonów metali  $Fe^{2+}$  i  $Cu^+$  potrafi powstać niezwykle reaktywny wolny rodnik hydroksylowy ( $OH\cdot$ ). Pod ich wpływem z lipidów mogą powstać wolne rodniki  $RO\cdot$  i  $ROO\cdot$ . Wolne rodniki  $O_2^{\cdot-}$ ,  $OH\cdot$ ,  $NO\cdot$  na skutek działania promieniowania UV i radioaktywnego, a także palenia papierosów powstają również w otoczeniu człowieka, skąd przedostają się do organizmu. W warunkach i ilościach kontrolowanych ROS,  $H_2O_2$  i  $NO\cdot$  są niezbędne do funkcjonowania układu hormonalnego naszego organizmu. Kontrola, regulacja, a także naprawa uszkodzeń oksydacyjnych i/lub nitrozatywnych wywołanych przez produkty reaktywne jest zadaniem naszego układu odporności antyoksydacyjnej. Jeżeli zatem składający się z makrocząsteczek [endogeniczne, prewencyjne enzymy antyoksydacyjne 1. poziomu: katalaza (CAT), dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), peroksydaza glutationowa (GPx), transferaza glutationowa (GTx), reduktaza glutationowa (GRx), reduktaza tioredoksyny (TRx); endogeniczne, poprawiające enzymy antyoksydacyjne 3. poziomu: lipazy, proteazy, transferazy, enzymy poprawiające DNS] i mikrocząsteczek oraz pierwiastków [egzogogeniczne przeciwutleniacze pokarmowe 2. poziomu: witaminy C i E, albumina, karotenoidy, biofenole, melatonina, glutation (GSH), Zn, Se, itp.] układu odporności antyoksydacyjnej funkcjonuje dobrze – to znaczy w pokarmie zostaną dostarczone niezbędne substancje, które będą dobrze przyswojone przez nasz organizm, - to poziom form reaktywnych jest pod kontrolą, mechanizmy naprawiające uszkodzenia oksydacyjne funkcjonują dobrze, w naszym organizmie panuje równowaga utleniaczy i przeciwutleniaczy, czyli równowaga redoks. Jeżeli natomiast równowaga ta nie zachodzi i występuje nadmiar procesów oksydacyjnych, prowadzi to do powstania tzw. stresu oksydacyjnego. Reaktywne formy ROS i RNS oddziałując wzajemnie na biomolekuły komórek i organizmu (DNS, lipidy, białka) – jeśli układ odporności / naprawy

antyoksydacyjnej nie funkcjonuje w wystarczającym stopniu – powodują w nich nieodwracalne zmiany struktury oksydacyjnej i nitrozatywnej, to jest powodują zaburzenia i zmiany ścieżek przekazywania sygnałów w sygnalizacji komórkowej. Zmiany te będą, czy też mogą być przyczynami, inicjatorami tzw. stresu oksydacyjnego, a tym samym procesu starzenia się, chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy II. typu, związanych z wiekiem schorzeń oczu (zaćma, zwyrodnienie plamki żółtej), chorób neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, demencje) i wielu typów raka. Celem obrony antyoksydacyjnej, prewencji jest zatem zapobieganie powstawaniu stresu oksydacyjnego, pozytywne oddziaływanie na ten stres, zapobieganie związanym z wiekiem patologicznym procesom oksydacyjnym, spowalnianie ich, ograniczenie i poprawa oddziaływania oksydacyjnego, neutralizacja toksycznych produktów oksydacji i zwiększenie ich wydalania.

### **DWA GŁÓWNE CZYNNIKI DETERMINUJĄCE FIZJOLOGICZNE DZIAŁANIE FITOCHEMICZNYCH SUBSTANCJI ODŻYWCZYCH**

Działanie fizjologiczne fitochemicznych substancji odżywczych determinowane jest przez dwa czynniki: biodostępność (bioaccessibility: ilość substancji, jaka potencjalnie znajduje się w miejscu wchłaniania w jelitach) i przyswajalność biologiczna (bioavailability: ilość substancji, która została wchłonięta, trafiła do krwioobiegu i może być wykorzystana przez organizm). Uzależnione są one oczywiście od wielu elementów takich jak np. trawienie, metabolizm, transport, interakcje, stężenia zewnętrz- i wewnątrzkomórkowe, stan zdrowia konsumenta, itp. W związku z tym nigdy nie przypisujemy antyoksydacyjnego działania złożonych substancji roślinnych tylko jednemu czynnikowi! Chemoprewencyjne substancje

fitochemiczne są komplementarami, swoje działanie wykazują w synergicznych procesach i mechanizmach. Wyizolowane, czyste składniki (związki chemiczne) mogą utracić swoje pozytywne właściwości, mogą okazać się nawet toksyczne i nie oddziałują tym samym mechanizmem, co w przypadku kompleksowego środowiska żywieniowego (dietetycznego). (Np. zawartość likopenu w pomidorach ma istotne znaczenie w prewencji raka prostaty, jednak działanie likopenu jest najskuteczniejsze w zestawieniu z innymi fitogenami, co oznacza, że skuteczność chemoprewencyjna czystego likopenu jest niższa, niż w przypadku wyciągu z całego pomidora!) Miejsmy zawsze na uwadze fakt, iż przeniesienie danych antyoksydantu w warunkach *in vitro* na warunki *in vivo* wymaga dużej ostrożności, albo w ogóle nie jest możliwe. Bioatywność sama w sobie nie oznacza jeszcze pozytywnego wpływu na ochronę zdrowia.

### **ANTYOKSYDANTY EGZOGENICZNE POCHODZENIA ROŚLINNEGO: POLIFENOLE (FLAWONOIDY)**

Jedną z najważniejszych i najliczniejszych grup egzogenicznych antyoksydantów żywieniowych pochodzenia roślinnego stanowią tak zwane wtórne metabolity roślinne, polifenole lub biofenole, a wśród nich tak zwane flawonoidy. Biofenole to takie polifenole, które posiadają specyficzne, uzależnione od dawki działanie fizjologiczne. Do podstawowych typów biofenoli zaliczamy: kwasy fenolowe (pochodne kwasu benzoowego i cynamonowego), hydrolizowalne taniny (estry kwasu galusowego i sacharydów) i nie hydrolizowalne taniny (skondensowane) (proantocyjanidyny), stilbeny (np. rezweratrol), ligniny i flawonoidy. Flawonoidy to poli- lub biofenole pochodzenia roślinnego, które - zazwyczaj w strukturze pierścieniowej - zawierają specyficzny szkielet 1:3-dwufenylochromanu. (Izoflawonoidy są związkami pierścieniowymi o szkielecie 1:2-dwufenylochromanu!) Do podstawowych

typów flawonoidów zaliczamy: kalkony, flawony, flawanony, flawanonole, antocyjanidyny. W roślinach występują zazwyczaj w formie ich glikozydów (3-O-glikozydy antocyjanidyny to antocyjany).

Pionierskie prace badawcze nad fizjologicznym działaniem flawonoidów prowadził Albert Szent-Györgyi. Uważał flawonoidy za witaminy (od niego pochodzi nazwa witaminy P i to aktualne również i dziś powiedzenie, że „Flawonoidy to szare eminencje życia.”), ale dzisiaj już wiemy, że flawonoidy nie są witaminami, aczkolwiek działanie niektórych flawonoidów bardzo przypomina ich działanie. Biofenole / flawonoidy mogą obniżyć ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych, mogą wpływać na ich przebieg, co oznacza, że mają zasadnicze znaczenie dla zdrowego starzenia się, dla osiągnięcia określonej genetycznie długości życia, a także poprawy jego jakości. Biofenole / flawonoidy to związki chemiczne zmieniające odpowiedź biologiczną, stanowiące esencję długości życia.

Flawonoidy wykazują swoje działanie fizjologiczne poprzez wiele mechanizmów, dlatego błędem byłoby twierdzić, że flawonoidy tylko wychwytyją wolne rodniki tlenowe i neutralizują ich działanie. Wśród ich mechanizmów działania możemy wyróżnić ogólne, nie specyficzne, związane wyłącznie z obecnością fenolowego OH, ale i specyficzne, związane wyłącznie z obecnością odpowiednich elementów, jednostek strukturalnych. Do ich głównych mechanizmów działania w zakresie fizjologii należy zaliczyć: wychwytywanie wolnych rodników tlenowych i neutralizację ich działania, zdolność chelatowania jonów metali; specyficzne wzajemne oddziaływanie z targetami molekularnymi: np. modulacja procesów przewodzenia sygnałów w komórkach; działanie przeciwzapalne, działanie hamujące proliferację komórkową, hamowanie aktywności enzymów lipooksygenazy (LOX) i cyklogenazy (COX) prowadzące do obniżenia produkcji

mediatorów zapalenia (leukotrienów, prostaglandyn); wzajemne oddziaływanie na metabolizowane enzymy CYP450 Faza I. i II., itp. Dokonując oceny fizjologicznego działania flawonoidów należy wziąć pod uwagę fakt, iż poziom flawonoidów we krwi i tkankach jest bardzo niski (kilka nM). Są one trudno wchłaniane, działanie wykazują przy współdziałaniu swoich metabolitów. Ich działanie uzależnione jest od dawki i środowiska żywieniowego, natomiast stosowane indywidualnie, w dużych dawkach mogą wywoływać również działanie toksyczne. To substancje silnie synergetyczne, istotne, znaczące oddziaływanie farmakologiczne wykazują przeważnie w kompleksowych mieszaninach (zaś indywidualnie nie). Są składnikami diety niezbędnymi do normalnego funkcjonowania komórek i utrzymania równowagi redoks.

### WPLYW BIOFENOLI (FLAWONOIDÓW) NA OCHRONE ZDROWIA

Działania chemoprewencyjne biofenoli/flawonoidów potwierdzają monografie naukowe i publikacje wyszczególnione na załączonej liście referencyjnej. Opublikowane dotychczas wyniki odnoszą się do bardzo różnych obszarów terapii. Oczywiście istnieją również leki flawonoidalne, takie jak rutascorbin, venoruton, itp. W obszarze chorób nowotworowych stwierdzono – przede wszystkim na podstawie badań wykonanych na różnych liniach komórek, że biofenole i flawonoidy posiadają różnego rodzaju działanie hamujące (np. działanie antyoksydacyjne, modulacja kinazy protein C, blokada cyklu komórkowego, paraliż metaloproteiny macierzy (MMP-2,9, itp.)). Wiele danych potwierdza fakt, iż skojarzone stosowanie przeciwutleniaczy roślinnych w diecie jest najbardziej optymalną metodą chemoprewencji przy różnego rodzaju nowotworach (np. jelita grubego, piersi, wątroby i prostaty). Przyszłość należy do opartej na nutrigenomice, opracowanej

indywidualnie dla każdego człowieka, wynikającej ze świadomego dążenia do utrzymania dobrego stanu zdrowia i połączonej z badaniami profilaktycznymi fitochemicznej prewencji raka. Opierając się na dotychczasowej wiedzy do głównych zasad prewencji raka zaliczamy: wczesne wykrywanie, systematyczne badania; obniżenie stresu oksydacyjnego; zwiększenie poziomu przeciwutleniaczy w komórkach i organach, podwyższenie aktywności układu immunologii antyoksydacyjnej; zwiększenie – w szczególności w odniesieniu do związków karcinogennych – wydajności detoksykacyjnej komórek; marginalizacja patologicznie nadaktywnych, zapalnych ścieżek sygnalizacji, wywieranie pozytywnego wpływu na produkcję i aktywność regulowanych przez redoks czynników transkrypcji (np. NF- $\kappa$ B, AP-1); regulacja i obniżenie produkcji białka biorącego udział w proliferacji komórek; indukcja apoptozy komórek w stanie przedzłośliwym (premalignus) i złośliwym; hamowanie procesu neowaskularyzacji. Oczywiście powinniśmy postępować niezwykle ostrożnie, gdyż na dziś dzień zbyt wiele kwestii pozostaje jeszcze niewyjaśnionych. Na przykład kiedy należy ingerować, aby okazało się to skuteczne? Na podstawie dotychczasowych danych antyoksydanty z powodu hamowania uszkodzeń DNS wydają się być najbardziej skuteczne w fazie „inicjalizacji”, to jest najbardziej skutecznym narzędziem hamowania inicjacji nowotworu wydaje się chemoprewencja oparta na codziennym świadomym zdrowym odżywianiu. Decydującymi czynnikami są tu biodostępność i przyswajalność biologiczna związków fitochemicznych zawartych w diecie chemoprewencyjnej nowotworu, a także ich kompleksowy skład i bezpieczeństwo. Antyoksydanty fitochemiczne w formie, czasie i okolicznościach określonych w prewencji odgrywają bardzo ważną rolę i zajmują istotne miejsce w leczeniu zintegrowanym. Na podstawie dzisiejszych ustaleń i wyników

badania naukowe – często jakże sprzecznych - antyoksydanty mogą być stosowane przed i po chemo- i/lub radioterapii, ale w trakcie chemo- i/lub radioterapii nie stosujemy ich bez uzgodnienia z lekarzem prowadzącym.

Na podstawie dotychczasowych danych flawonoidy wspomagają wchłanianie wapnia, w związku z czym ich spożywanie przynosi korzystne efekty w prewencji i przebiegu osteoporozy. Biofenole wykazują korzystne działanie w przypadku prewencji i spowolnienia rozwoju związanych z wiekiem schorzeń oczu (glaukoma, zaćma, zwyrodnienie plamki żółtej) i zapobieganiu retinopatii cukrzycowej. Od dawna wiadomo na przykład, że zawartość antocyjanów w kolorowych owocach jagodowych wpływa na poprawę jakości widzenia w ciemności. Zespoły metaboliczne, choroby sercowo – naczyniowe, hipertonia, cukrzyca typu II. – wszystkie te schorzenia można przypisać działaniu stresu oksydacyjnego, w związku z czym z punktu widzenia ich prewencji i wpływu na stan pacjenta zalecane jest spożywanie antyoksydantów fitochemicznych. Biofenole mają korzystne działanie w hamowaniu zawału serca i udaru mózgu, a ponadto przyspieszają regenerację organizmu po ich przebyciu. W prewencji cukrzycy typu II. bardzo ważną rolę odgrywają antyoksydanty, błonnik roślinny, a także magnez. W przypadku dny moczanowej z powodu dużej aktywności ksantynooksydazy (XO) bardzo wysoki jest poziom kwasu moczowego w osoczu, co można obniżyć przy zastosowaniu odpowiednich biofenoli (katechiny (zielona herbata) i proantocyjanidyny (winogrona, jabłka). Biofenole posiadają potwierdzone korzystne działanie w prewencji i poprawie procesów starzenia mózgu i zmian neurodegeneracyjnych, gdyż są one w większości wynikiem zależnych od wieku procesów, których pochodzenia należy upatrywać w stresie oksydacyjnym. W szczególności wiele danych potwierdza ten fakt w przypadku choroby Alzheimera i choroby Parkinsona. Ze stresem oksydacyjnym często wiąże się również

kwesnia płodności u mężczyzn. Przypadkom schorzeń wątroby (np. martwica wątroby, rak wątrobowo – komórkowy, stłuszczenie niealkoholowe wątroby) również często towarzyszy stres oksydacyjny lub wywołany przez niego proces zapalny.

Alkohol jest oksydantem, wzmacnia wytwarzanie OH<sup>·</sup>, zmniejsza aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz poziom witaminy E w plazmie. Przyjmowanie w diecie kompleksowych antyoksydantów zmniejsza wywołany spożyciem alkoholu stres oksydacyjny.

### **ŚWIADOMA CHEMOPREWENCJA SCHORZEŃ WYWOŁANYCH STRESEM OKSYDACYJNYM**

Najprostszą i najbezpieczniejszą metodą chemoprewencji chorób wywołanych stresem oksydacyjnym jest dieta oparta na przyjmowaniu antyoksydantów oraz świadomy zdrowy tryb życia. Liczba leków stosowanych w terapii antyoksydacyjnej jest bardzo niska. Zaliczamy do nich na przykład Edaravon (Radicut), czy też Ebselen, które stosowane są w hamowaniu udarów mózgu. Canolol jest lekiem pochodzenia roślinnego, styrolowym, antyoksydantem wychwytyjącym ROS, o bardzo silnym działaniu hamującym zapalenia.

Normalna dieta opierająca się na warzywach i owocach jest dobra, jednak zapewnia relatywnie wąski krąg antyoksydantów żywieniowych – np. biofenoli (flawonoidów), w zmiennym – zazwyczaj niskim lub źle przyswajalnym – stężeniu.

W związku z tym coraz większą rolę odgrywają one w dobrej jakości, bogatych w związki roślinne – w tym również antyoksydanty – i dobrze przyswajalnych suplementach diety. Suplement diety to kategoria pośrednia pomiędzy artykułem spożywczym a lekiem. Zgodnie z najnowszymi regulacjami Unii Europejskiej suplement diety nie jest lekiem, nie możemy mu przypisać działania terapeutycznego. W związku z suplementem diety możemy

złożyć oświadczenie żywieniowe i zdrowotne. Oświadczenie zdrowotne może być oświadczeniem funkcjonalnym opartym na ogólnie przyjętych danych naukowych i najnowszych wynikach badań naukowych, czy też oświadczeniem dotyczącym zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób i problemów rozwoju dzieci. Dobry suplement diety nie zawiera substancji toksycznych, czy to pochodzących z surowców naturalnych, czy też wynikających z technologii produkcji lub przechowywania, a więc jest w pełni bezpieczny. Jego składniki są dobrze przyswajalne i synergicznie wzajemnie wzmacniają swoją skuteczność, a ponadto ilość znajdujących się w nich substancji czynnych jest mniejsza, niż dawka leku, w związku z czym z zasady nie powodują przedawkowania.

Wyżej wymienione kryteria spełniają suplementy diety należące do rodziny produktów Flavon: Flavon Max, Flavon Max Plus+, Flavon Kids, Flavon Green, Flavon Active i Flavon Protect. Rodzina produktów Flavon to oparte na badaniach naukowych (patrz załączone monografie naukowe i lista odnośników), zgodne z obowiązującymi przepisami prawa, bezpieczne, bogate w antyoksydanty, pozytywnie wpływające na fizjologię, oparte na świadomym zdrowym trybie życia chemoprewencyjne suplementy diety, które są w stanie w sposób dobrze przyswajalny – choćby ze względu na konsystencję konfitury – dostarczyć do naszego organizmu następujące grupy związków: biofenole (flawonoidy), witaminy, karotenoidy, polisacharydy, związki azotu (melatonina, betalainy), organiczne związki siarki (glutation, glukozytolaty), terpeny, pierwiastki/pierwiastki śladowe, prebiotyki (inulina, pektyna).

### RODZINA PRODUKTÓW FLAVON

Suplementy wchodzące w skład rodziny produktów Flavon nie są lekami, ich pozytywny wpływ na organizm nie może być porównywany z działaniem terapeutycznym, ich głównym zadaniem jest chemoprewencja

żywieniowa i poprawa jakości życia. Rodzina produktów Flavon są zasadnymi i skutecznymi suplementami diety, zaliczanymi do wiodących produktów tego typu na świecie. Potwierdzają to uzyskane do tej pory prestiżowe nagrody i wyróżnienia zarówno w kraju (2009: Węgierski Rolniczy Znak Jakości; 2011: Grand Prix w konkursie Produkt Węgierski), jaki za granicą: (2012: Monde Selection Grand Gold Quality Award).

Rodzina produktów Flavon potwierdza ogólnie przyjęte i naukowo uzasadnione twierdzenie, iż wysokie spożycie owoców, warzyw i synbiotyków ma działanie chemoprewencyjne, chroniące nasze zdrowie i poprawiające jakość życia.

Rodzina produktów Flavon pomaga nam w osiągnięciu najważniejszego dla każdego człowieka celu: zapewnienia, abyśmy starzeli się w dobrym zdrowiu.

**BIBLIOGRAFIA:** *dostępna w redakcji, redakcja przesyła na indywidualną prośbę*