

IZABELA KOSS-MIKOŁAJCZYK, AGNIESZKA BARTOSZEK

BIOAKTYWNE FITOZWIĄZKI W CHEMOPREWENCJI PRZEWLEKŁYCH CHORÓB NIEZAKAŻNYCH – OWOCE I WARZYWA CZY SUPLEMENTY DIETY?

Streszczenie

Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2014 r. wynika, że przewlekłe choroby niezakaźne (NCDs), czyli tzw. choroby cywilizacyjne, do których zalicza się m.in. choroby układu krążenia, przewlekłe choroby układu oddechowego, nowotwory, czy cukrzycę typu 2, stanowią obecnie bezpośrednią przyczynę ponad 50 % przedwczesnych zgonów na świecie. W badaniach ostatnich 20 lat dowiedziono, że sposób odżywiania jest głównym czynnikiem wpływającym na zagrożenie tymi chorobami. Z drugiej strony rosnąca wiedza konsumentów na temat właściwości chemoprewencyjnych pewnych składników żywności, przede wszystkim pochodzenia roślinnego, umożliwiła wykorzystanie niektórych roślin jadalnych w profilaktyce chorób przewlekłych. Prozdrowotne działanie tych produktów najczęściej związane jest z obecnością przeciwutleniaczy, które mogą wpływać na wiele istotnych mechanizmów biologicznych o kluczowym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania organizmu ludzkiego. W licznych badaniach wykazano silne działanie fizjologiczne m.in. bioaktywnych fenoli roślinnych. Obserwacje te doczekały się komercjalizacji w postaci masowej produkcji suplementów diety wzbogaconych w substancje określane mianem przeciwutleniaczy, mimo że ich właściwości chemiczne nie zawsze uzasadniały użycie tego terminu. W badaniach epidemiologicznych dowiedziono, że nadmierne oczekiwania przedsiębiorców nie były w pełni uzasadnione. Okazało się, że wyizolowane bioaktywne fitozwiązki mogą nie być już tak skutecznymi czynnikami chemoprewencyjnymi, jak zawierające je owoce lub warzywa. W niniejszej pracy podjęto próbę krytycznej oceny takiego stanu rzeczy.

Słowa kluczowe: chemoprewencja, bioaktywne fitozwiązki, przewlekłe choroby niezakaźne (NCDs), nowotwory, przeciwutleniacze

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich kilku dekad przewlekłe choroby niezakaźne (*Non-Communicable Diseases* – NCDs), nazywane również chorobami cywilizacyjnymi,

*Dr inż. I. Koss-Mikołajczyk, dr hab. inż. A. Bartoszek, prof. nadzw., Katedra Chemii, Technologii i Biotechnologii Żywności, Wydz. Chemiczny, Politechnika Gdańska, ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk.
Kontakt: izabela.koss-mikolajczyk@pg.edu.pl*

stały się główną przyczyną zgonów w większości krajów na świecie. Jako wyjaśnienie tego zjawiska najczęściej wskazuje się nie tylko na postępujący rozwój medycyny, który pozwolił skuteczniej zwalczać choroby infekcyjne, ale również na niekorzystne zmiany trybu życia i sposobu odżywiania większości społeczeństw [37]. W 2014 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała raport „Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014”, w którym wykazała, że przewlekłe choroby niezakaźne stanowią jedno z największych wyzwań medycyny XXI wieku [36]. Na podstawie danych statystycznych zgromadzonych przez WHO w 2012 r., z 56 mln odnotowanych zgonów aż 38 mln było spowodowanych wymienionymi chorobami, czyli o 7 mln przypadków więcej niż w roku 2000. Jak wynika ze szczegółowych danych dotyczących zgonów na skutek NCDs, 46,2 % stanowiły te spowodowane chorobami układu krążenia, 21,7 % – nowotworami, 10,7 % – chorobami układu oddechowego i 4 % – cukrzycą typu 2. Według prognoz WHO w 2030 r. liczba zgonów spowodowanych tymi chorobami może osiągnąć poziom 52 mln. [37].

Stres oksydacyjny w etiologii przewlekłych chorób niezakaźnych

Dane statystyczne nie pozostawiają wątpliwości, że NCDs stały się problemem społecznym, a ich leczenie będzie stanowić coraz większe obciążenie dla budżetów prywatnych i państwowych [37]. W przypadku tych chorób działania profilaktyczne mogą być bardzo skuteczne, jednak niezbędne jest poznanie molekularnych mechanizmów znajdujących się u ich podstaw. W badaniach prowadzonych od wielu lat dowiedziono, że wspólnym zjawiskiem obserwowanym w przypadku wymienionych chorób jest tzw. stres oksydacyjny [20, 31].

Zgodnie z definicją wprowadzoną przez Helmuta Siesa [30] z Uniwersytetu w Düsseldorfie „stres oksydacyjny jest to zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania”. Równowaga ta nazywana jest homeostazą redoksową i może zostać zaburzona przez nadmiar reaktywnych form tlenu (RFT), których poziom przekracza zdolności obronne endo- i egzogennych antyoksydantów oraz enzymatycznych systemów antyoksydacyjnych obecnych w organizmie człowieka. Jednakże nadmiar przeciwutleniaczy, który powoduje przesunięcie stanu równowagi w stronę reakcji redukcji, również nie jest korzystny pod względem zdrowotnym. Stan taki nazywany jest stanem stresu redukcyjnego (ang. *reductive stress*) [18]. Oba stany zaburzenia homeostazy redoksowej mogą mieć szkodliwy wpływ na dobrostan organizmu.

Mimo wielu przesłanek świadczących o udziale stresu oksydacyjnego w przebiegu przewlekłych chorób niezakaźnych, do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić jego roli. Istnieje kilka hipotez mówiących o tym, że może być on albo przyczyną, albo skutkiem NCDs. Większość badaczy skłania się jednak ku pierwszej hipotezie [20, 31].

Najlepiej poznane są mechanizmy działania stresu oksydacyjnego w chorobach układu krążenia. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych dowiedziono m.in. istotnego wpływu RFT na utlenianie lipidów, które w rezultacie tworzą tzw. blaszkę miażdżycową odkładającą się w naczyniach krwionośnych. Blaszką tą zaburza ich drożność, a w konsekwencji podwyższa ciśnienie krwi i prowadzi do rozwoju innych stanów patologicznych, np. zawału mięśnia sercowego [6]. Dzięki poznaniu mechanizmów odpowiedzialnych za choroby układu krążenia i wprowadzeniu skutecznej profilaktyki obserwuje się obecnie tendencję malejącą pod względem zapadalności na te choroby [37].

Zainteresowanie naukowców chorobami nowotworowymi i ich chemoprewencją nie zaowocowało ograniczeniem ich występowania. Ze względu na skomplikowany proces kancerogenezy, a tym samym i trudności ze znalezieniem odpowiedniego sposobu leczenia, nadal obserwuje się wzrastającą zachorowalność i wysoką śmiertelność w przypadku tych chorób [37]. Koncepcja wielostopniowej kancerogenezy zakłada, że rozwój nowotworu ma miejsce w dłuższym czasie, w trakcie którego następuje akumulacja somatycznych mutacji w pojedynczej komórce powodująca powstawanie zmian fenotypowych przekształcających komórkę zdrową w komórkę nowotworową [12]. Przypuszcza się, że stres oksydacyjny może być jedną z przyczyn rozwoju nowotworów, ponieważ powoduje on powstawanie uszkodzeń DNA [35]. RFT reagują z zasadami azotowymi wchodzącymi w skład nici DNA, tworząc addukty i indukując powstawanie mutacji, a przez to zmiany w procesie transkrypcji, co zaburza prawidłowe funkcje genomu i przez to normalny wzrost komórki [11, 35]. Pod wpływem stresu oksydacyjnego DNA ulega również innym modyfikacjom, takim jak pęknięcia nici DNA czy tworzenie połączeń białek z DNA [11].

Owoce i warzywa jako czynnik chemoprewencyjny

Wieloletnie badania, których finałem było podsumowanie wydane po raz pierwszy w 1997 r., powtórzone – w 2007 r. i ostatnio – w 2018 r., przez Światowy Fundusz Badań nad Rakiem (World Cancer Research Fund) i Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (American Institute for Cancer Research), zatytułowane “Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective” pozwoliły udowodnić, że dieta bogata w białka i tłuszcze sprzyja procesom kancerogenezy, a żywność pochodzenia roślinnego może być źródłem substancji przeciwdziałających rozwojowi nowotworów [1, 2, 3]. Dowody w postaci wyników badań populacyjnych prowadzonych z udziałem dużych grup ludności wskazują, że spożycie owoców i warzyw, a szczególnie określonych ich gatunków, wpływa na obniżenie ryzyka zapadalności na NCDs. W przypadku chorób układu krążenia szczególnie pozytywne działanie wykazały jabłka, gruszki, owoce cytrusowe, pomidory i warzywa zawierające β -karoten, natomiast w przypadku nowotworów udowodniono szczególną aktywność chemoprewencyjną warzyw z rodziny

kapustowatych. Z rezultatów badań epidemiologicznych wynika odwrotna zależność pomiędzy spożyciem warzyw z tej rodziny a zachorowalnością na nowotwory jelita, trzustki, płuc, piersi, żołądka, jajnika, płuc oraz prostaty [38]. Również owoce jagodowe okazały się źródłem związków o aktywności biologicznej pomocnych w prewencji przewlekłych chorób niezakaźnych. W badaniach epidemiologicznych wykazano pozytywny wpływ spożywania tych owoców na obniżenie ryzyka zachorowalności na różne typy nowotworów, jak również na choroby układu krążenia [23].

Odkrycie powiązania pomiędzy spożyciem owoców i warzyw a zachorowalnością na różnego typu nowotwory doprowadziło do powstania nowej gałęzi badań nad rakiem, którą określa się mianem chemoprewencji nowotworowej. Zgodnie z najnowszą definicją „chemoprewencja to wykorzystanie substancji naturalnych bądź farmakologicznych do zahamowania, zatrzymania lub odwrócenia procesu kancerogenezy we wczesnych jej stadiach” [32]. Zaproponowano też kilka możliwych mechanizmów chemoprewencji, takich jak: wspomaganie detoksykacji kancerogenów, modyfikacja metabolizmu kancerogenów w kierunku ich detoksykacji, wychwytywanie i dezaktywacja RFT, zatrzymanie cyklu komórkowego, inicjacja apoptozy czy wspomaganie procesów naprawczych DNA [12].

Liczne badania epidemiologiczne wskazujące na wpływ diety bogatej w owoce i warzywa na ryzyko wystąpienia chorób cywilizacyjnych spowodowały zainteresowanie fitozwiązkami odpowiedzialnymi za działanie chemoprewencyjne. Zrozumienie roli zaburzonej homeostazy redoksowej w patogenezie nieinfekcyjnych chorób przewlekłych skierowało natomiast uwagę badaczy, opinii publicznej, a także producentów żywności i suplementów diety na znaczenie i możliwości wykorzystania przeciwutleniaczy w przeciwdziałaniu i/lub spowalnianiu rozwoju oraz wspomaganie leczenia tych chorób. Założono, że bioaktywne substancje wyizolowane z owoców i warzyw, a następnie przygotowane w skoncentrowanej formie, np. jako suplementy diety, będą skutecznym środkiem w ograniczaniu epidemii NCDs na świecie. Badania *in vitro* i na modelach zwierzęcych z użyciem wyizolowanych bioaktywnych fitozwiązków dostarczyły obiecujących danych wspierających założenia proponowanej strategii profilaktycznej [28, 29]. Jednakże przy formułowaniu rekomendacji żywieniowych w kierunku diety bogatej w przeciwutleniacze przeoczono fakt, że większość badań dokumentujących ich aktywność chemoprewencyjną została przeprowadzona w warunkach *in vitro* na modelach komórkowych bądź na modelach zwierzęcych, w których sztucznie wywołano proces kancerogenezy poprzez podanie zwierzętom wysokich dawek znanych substancji rakotwórczych [27]. Mało było dostępnych wiarygodnych wyników badań klinicznych z udziałem ochotników, przeprowadzonych w sposób kontrolowany i potwierdzających aktywność chemoprewencyjną przeciwutleniaczy roślinnych [27]. Pytanie, które przez dłuższy czas pozostawało bez odpowiedzi, dotyczyło problemu, czy

wyzolowane fitozwiązki będą charakteryzowały się taką samą aktywnością biologiczną dla ludzi jak całe owoce i warzywa [17].

Warzywa i owoce a suplementy diety zawierające przeciwutleniacze

Wyniki badań wskazujące na działanie fizjologiczne roślinnych związków fenolowych, takich jak przykładowo antocyjany [8], bardzo szybko doczekały się komercjalizacji i spowodowały masową produkcję suplementów diety wzbogaconych w wyizolowane z roślin substancje określane mianem antyoksydantów, niezależnie od ich rzeczywistych właściwości chemicznych. Na podstawie badań epidemiologicznych wykazano jednak, że nadmierne oczekiwania producentów tych parafarmaceutyków nie były w pełni uzasadnione. Okazało się, że wyizolowane bioaktywne fitozwiązki czy witaminy o niskim potencjale redukcyjnym (C, E, A) nie są już tak skutecznymi czynnikami chemoprewencyjnymi, jak zawierające je owoce lub warzywa [27]. O ile w przypadku chorób układu krążenia prewencja poprzez kontrolę hiperlipidemii oraz nadciśnienia przynosi rezultaty, o tyle w leczeniu nowotworów stosowanie chemoprewencji nadal w większości przypadków nie kończy się sukcesem, a czasami nawet może powodować przyspieszenie postępu choroby. Taką porażką było użycie prekursorów witaminy A w prewencji raka płuc. Aktywność przeciwutleniająca retinolu oznaczona *in vitro* oraz wyniki badań epidemiologicznych wskazujące na zależność pomiędzy niskim stężeniem retinolu w organizmie a zwiększoną zachorowalnością na raka płuc [36] doprowadziły do wniosku, że korzystna może być suplementacja β -karotenem diety osób palących papierosy i przez to bardziej narażonych na nowotwory płuc. Postanowiono więc przeprowadzić równoległe dwie serie badań klinicznych, do których wybrano osoby o zwiększonym ryzyku zachorowania na ten typ nowotworu. W jednej serii ATBC (ang. *Alpha-Tocopherol and Beta-Caroten Trial*) przeprowadzonej w Finlandii, 29 133 palaczom w wieku 50 - 69 lat podawano β -karoten, witaminę E, mieszaninę obu substancji bądź placebo. Alarmujące wyniki otrzymane po 5 latach od rozpoczęcia badań spowodowały natychmiastowe zakończenie programu. Okazało się, że suplementacja β -karotenem spowodowała 18-procentowy wzrost zachorowalności na nowotwór płuc [4, 25]. Badania te zostały zaprojektowane na podstawie wstępnych obiecujących wyników badań epidemiologicznych [25], ale biologiczne działanie β -karotenu w połączeniu z dymem tytoniowym nie zostało sprawdzone ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*, a jak się okazało, same badania epidemiologiczne nie stanowiły wystarczającej przesłanki do przeprowadzenia testów klinicznych. W podobnie zaplanowanym projekcie CARET (ang. *The Beta-Caroten and Retinol Efficacy Trial*) realizowanym w USA, palaczom podawano β -karoten i retinol. Na podstawie wyników tego badania wykazano 28-procentowy wzrost zachorowań na nowotwory płuc [25]. W przytoczonych badaniach klinicznych dowiedziono więc, że suplementacja diety β -karotenem, pomimo obiecujących wstęp-

nych wyników badań epidemiologicznych, nie tylko nie zmniejszała ryzyka zachorowania na raka płuc u osób szczególnie narażonych na ten nowotwór, ale w niektórych przypadkach je zwiększała.

Podobnie w przypadku suplementacji diety retinolem i retinoidami – w badaniach epidemiologicznych wykazano zmniejszenie zachorowań na raka skóry, jednak wyniki te nie znalazły odzwierciedlenia w testach klinicznych [19, 24]. Brak przekonującego efektu chemoprewencyjnego w badaniach klinicznych odnotowano również w przypadku stosowania suplementów diety zawierających kwas foliowy [34], witaminy E i C [10] czy selen [7, 26].

Potter [27], w pracy przeglądowej zatytułowanej „The failure of cancer chemoprevention”, wskazuje powyższe przykłady jako dowód na całkowite zaprzeczenie idei chemoprewencji nowotworowej, przynajmniej w takiej formie, w jakiej proponowana była do tej pory. Uważa, że największym błędem było stosowanie wyizolowanych bioaktywnych fitozwiązków i podawanie ich w formie suplementów diety. Metabolizm czystych związków niezwiązanych z matrycą roślinną różni się od metabolizmu tych samych związków znajdujących się w owocach i warzywach. W chemioterapii nowotworowej najczęściej stosuje się mieszaniny kilku leków różniących się mechanizmami działania, dzięki czemu jest większe prawdopodobieństwo pozbycia się wszystkich zmienionych komórek, nawet tych opornych na niektóre z użytych terapeutyków. Stąd też coraz częściej sugerowane jest użycie w miejsce suplementów diety zawierających jedną substancję bioaktywną, odpowiednich produktów spożywczych bądź mieszaniny kilku bioaktywnych fitozwiązków, które w połączeniu umożliwią nawet eliminację pojawiających się komórek o nieprawidłowym fenotypie [13]. Przykładowo małe dawki witaminy C na poziomie dostępnym w surowych jabłkach nie wykazały zdolności do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych w przeciwieństwie do ekstraktów z jabłek [9]. Ponadto ekstrakty z całych jabłek (z miąższu i skórki) były bardziej aktywne od ekstraktów z samego miąższu. Podobnie było w przypadku badań *in vivo*, w których ekstrakt z całych jabłek podany zwierzętom wpłynął na zahamowanie rozwoju indukowanych guzów sutka w większym stopniu niż ekstrakt z samego miąższu [22]. W badaniach klinicznych z udziałem mężczyzn chorujących na raka prostaty udowodniono, że dieta bogata w pomidory stanowiła skuteczniejszy czynnik chemoprewencyjny niż suplementacja diety czystym likopenem [5, 33].

Innym problemem stosowania suplementów diety są ich нефизjologiczne dawki, czasem wielokrotnie przekraczające zawartość danych fitozwiązków w żywności. Jak wspomniano wcześniej, przeciwutleniacze podane w zbyt dużym stężeniu mogą wywoływać stres redukcyjny bądź indukować procesy zwiększające stres oksydacyjny [18]. Najnowsza wiedza nie dostarcza uzasadnienia na podawanie suplementów diety zawierających pojedyncze bioaktywne fitozwiązki. Lepszym rozwiązaniem wydaje się

wprowadzanie do diety większej ilości warzyw i owoców. Obecnie badacze poszukują odpowiedzi na pytanie, dlaczego tak jest.

Koncepcja synergizmu żywieniowego – „food synergy”

Jak już wspomniano, w licznych badaniach epidemiologicznych wykazano, że regularne spożywanie owoców i warzyw jest powiązane ze zmniejszeniem zagrożenia przewlekłymi chorobami niezakaźnymi, przy czym wyizolowane bioaktywne substancje, także roślinne przeciwutleniacze, nie wykazują tak znaczących właściwości prozdrowotnych jak dieta bogata w owoce i warzywa zawierające te związki [22]. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być, zyskująca w ostatnich latach coraz większą aprobatę, koncepcja zaproponowanego przez Jacobsa i wsp. [13] synergizmu żywieniowego (ang. *food synergy*), definiowanego jako addytywny bądź silniejszy niż addytywny wpływ różnych składników obecnych w żywności na zdrowie. Jak sugerują jej twórcy, konieczne jest określenie wpływu żywności na stan zdrowia, a następnie szczegółowe wykazanie, które bioaktywne związki są odpowiedzialne za obserwowaną aktywność. Następnie poszukuje się interakcji pomiędzy różnymi związkami obecnymi w żywności, które prowadzą do zwiększenia bądź zmniejszenia potencjału prozdrowotnego oraz biodostępności poszczególnych substancji bioaktywnych. W tym celu mogą być wykorzystywane badania w warunkach *in vitro*, jak również badania kliniczne i epidemiologiczne [13, 21].

Jednym z najczęściej przytaczanych dowodów na istnienie synergizmu żywieniowego są wyniki badań epidemiologicznych nad wpływem konsumpcji pełnoziarnistych produktów zbożowych na obniżenie zachorowalności na przewlekłe choroby niezakaźne. Takiego profilaktycznego efektu nie zaobserwowano ani w przypadku diety zawierającej podobne kategorie produktów żywnościowych, ale wytworzonych z użyciem oczyszczonych ziaren, czyli w przypadku suplementacji samym błonnikiem, co może wskazywać na synergistyczne działanie błonnika oraz innych związków obecnych w pełnym ziarnie [13]. Podobne różnice zaobserwowano w przypadku warzyw i owoców, które w porównaniu z wyizolowanymi z nich składnikami wykazywały dużo wyższy potencjał prozdrowotny [13].

W związku z tym, że próby określenia, które z substancji obecnych w żywności odpowiadają za jej efekty prozdrowotne, często prowadziły do formułowania fałszywych wniosków, tak jak to było w przypadku omówionych uprzednio badań nad β -karotenem, konieczne staje się rozwinięcie warsztatu badawczego, który umożliwi zaobserwowanie interakcji pomiędzy różnymi grupami bioaktywnych fitozwiązków. Wyniki takich badań mogłyby stanowić punkt wyjścia do poszukiwania pojedynczych substancji bioaktywnych lub ich grup odpowiedzialnych za potencjał chemoprewencyjny. Innym podejściem jest sprawdzanie, czy wiedza na temat aktywności biologicznej pojedynczych substancji pozwala wnioskować o potencjalnej aktywności miesza-

nin tych substancji [16]. Możliwym rozwiązaniem jest także badanie bioaktywnej substancji w różnych produktach i poszukiwanie zbieżności w wynikach, co pozwoliłoby ocenić, czy efekt prozdrowotny udokumentowany w przypadku czystej substancji będzie widoczny niezależnie od matrycy żywieniowej, w której ta substancja jest obecna [14, 15].

Podsumowanie

W ciągu ostatnich dwudziestu lat powszechną strategią przeciwdziałania chorobom NCDs było stosowanie suplementów diety zawierających bioaktywne fitozwiązki. W badaniach epidemiologicznych koncepcja ta nie została jednak pozytywnie zweryfikowana. Jednocześnie wyniki badań prowadzonych wśród różnych grup ludności są potwierdzeniem na to, że dieta bogata w warzywa i owoce zmniejsza zagrożenie tzw. chorobami cywilizacyjnymi. Obserwacje wskazują, że aktywność biologiczna roślinnych substancji prozdrowotnych jest wynikiem interakcji pomiędzy tymi związkami, co zostało sformułowane w postaci hipotezy synergizmu żywieniowego, wskazującego na skojarzone działanie różnych składników danej rośliny jadalnej. W celu przełożenia tej hipotezy na strategię profilaktyczną niezbędne jest jej wsparcie badaniami naukowymi pozwalającymi na zrozumienie interakcji pomiędzy fitozwiązkami i matrycą roślinną, w której wstępują.

Publikacja została przygotowana w ramach projektu PRELUDIUM 10: 2015/19/N/NZ9/02921 "Porównanie potencjału chemoprewencyjnego różnych odmian wybranych owoców jadalnych" finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Literatura

- [1] American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. AICR, Washington 1997.
- [2] American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. AICR, Washington 2007.
- [3] American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund: Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report. WCRF International, London 2018.
- [4] ATBC Cancer Prevention Study Group: The effects of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New England J. Med.*, 1994, 330, 1029-1035.
- [5] Boileau T.W., Liao Z., Kim S., Lemeshow S., Erdman J.W., Clinton S.K.: Prostate carcinogenesis in N-methyl- N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J. Nat. Cancer Inst.*, 2003, 95, 1578-1586.
- [6] Ceriello A.: Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Review. Diabetes Care*, 2008, 31, 181-184.
- [7] Clark L.C., Combs G.F. Jr, Turnbull B.W., Slate E.H., Chalker D.K., Chow J., Davis L.S., Glover R.A., Graham G.F., Gross E.G., Krongrad A., Leshner J.L. Jr, Park H.K., Sanders B.B. Jr, Smith C.L., Taylor J.R.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of

- the skin. A randomized, controlled trial. Nutrition Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*, 1996, 276 (24), 1957-1963.
- [8] Cooke D., Steward W.P., Gescher A.J., Marczyło T.: *Anthocyanins from fruits and vegetables – Does bright colour signal cancer chemopreventive activity?* *Eur. J. Cancer*, 2005, 41, 1931-1940.
- [9] Eberhardt M.V., Lee C.Y., Liu R.H.: Antioxidant activity of fresh apples. *Nature*, 2000, 405, 903-904.
- [10] Gaziano J.M., Glynn R.J., Christen W.G., Kurth T., Belanger C., MacFadyen J., Bubes V. Manson J.E., Sesso H.D., Buring J.E.: Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: The Physician's Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301 (1), 52-62.
- [11] Halliwell B.: Biochemistry of oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.*, 2007, 35, 1147-1150.
- [12] Hanahan D., Weinberg, R.A.: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144 (5), 646-674.
- [13] Jacobs D.R., Steffen L.M.: Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: A framework for food synergy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, 508-513.
- [14] Jacobs D.R.: Challenges in research in nutritional epidemiology. *Nutritional health: Strategies for disease prevention*. 2nd ed. NJ Humana Press, Totowa 2006, pp. 25-35.
- [15] Jacobs D.R., Gross M.D., Tapsell T.C.: Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, 89, 1543-1548.
- [16] Jacobs D.R., Tapsell L.C., Temple N.J.: Food synergy: The key to balancing the nutrition research effort. *Pub. Health Rev.*, 2012, 33, 507- 529.
- [17] Kelloff G.J., Crowell J.A., Steele V.E., Lubet R.A., Malone W.A., Boone C.W., Kopelovich L., Hawk E.T., Lieberman R., Lawrence J.A., Jaye I.A., Viner J.L., Sigman C.C.: Progress in cancer chemoprevention: Development of diet-derived chemopreventive agents. *J. Nutr.*, 2000, 130, 467-471.
- [18] Korge P., Calmettes G., Weiss J.N.: Increased reactive oxygen species production during reductive stress: The roles of mitochondrial glutathione and thioredoxin reductases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, 1847, 514-525.
- [19] Levine N., Moon T.E., Cartmel B., Bangert J.L., Rodney S., Dong Q., Peng Y.M., Alberts D.S.: Trial of retinol isotretinoin in skin cancer prevention: A randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1997, 6 (11), 957-961.
- [20] Li W., Guo Y., Zhang C., Wu R., Yuqing-Yang A., Gaspar J., Kong A.T.: Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: A perspective on oxidative stress, inflammation, and epigenetics. *Chem. Res. Toxicol.*, 2016, 29, 2071-1095.
- [21] Liu R.H.: Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention mechanism of action. *J. Nutr.*, 2004, 134 (12 Suppl.), 3479-3485.
- [22] Liu R.H., Liu J., Chen B.: Apples prevent mammary tumors in rats. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, 53, 2341-2343.
- [23] McCullough M.L., Peterson J.J., Patel R., Jacques P.F., Shah R., Dwyer J.T.: Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012, 95, 454-464.
- [24] Moon T.E., Levine N., Cartmel B., Bangert J.L., Rodney S., Dong Q., Peng Y.M., Alberts D.S.: Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: A randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1997, 6 (11), 949-956.
- [25] Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L., Valanis B., Williams J.H., Barnhart S., Hammar S.: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.*, 1996, 334 (18), 1150-1155.
- [26] Peters U., Littman A.J., Kristal A.R., Patterson R.E., Potter J.D., White E.: Vitamin E and selenium supplementation and risk of prostate cancer in the VITamins And Lifestyle (VITAL) study cohort. *Cancer Causes Control.*, 2008, 19 (1), 75-87.
- [27] Potter J.D.: The failure of cancer prevention. *Carcinogenesis*, 2014, 35, 974-982.

- [28] Seeram N.P., Adams L.S., Henning S.M.: *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other poly-phenols as found in pomegranate juice. *J. Nutr. Biochem.*, 2005, 16, 360-367.
- [29] Shibata A., Paganini-Hill A., Ross R.K., Henderson B.E. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: A prospective study. *Brit. J. Cancer*, 1992, 66, 673-679.
- [30] Sies H.: Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *J. Redox Biol.*, 2015, 4, 180-183.
- [31] Siti H.N., Karnisah Y., Karnisah J.: The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vasc. Pharmacol.*, 2015, 71, 40-56.
- [32] Sporn M.B., Suh N.: Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2002, 2, 537-543.
- [33] Stacewicz-Sapuntzakis M., Bowen P.E.: Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, 1740, 202-205.
- [34] Ulrich C.M., Potter J.D.: Folate and cancer-timing is everything. *JAMA*, 2007, 297 (21), 2408-2409.
- [35] Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes C.J.: Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.*, 2004, 266, 37-56.
- [36] Wald N.: Low serum-vitamin A and subsequent risk of cancer. Preliminary results of a prospective study. *Lancet*, 1980, 2, 813-815.
- [37] World Health Organization: Global Status Report on Noncommunicable Diseases. WHO, Geneva 2014.
- [38] Traka M., Mithen R.: Glucosinolates, isothiocyanates and human health. *Phytochemistry Reviews*, 2009, 8 (1), 269-282.

BIOACTIVE PHYTOCHEMICALS IN CHEMOPREVENTION OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES: FRUITS AND VEGETABLES OR DIETARY SUPPLEMENTS?

Summary

According to the report produced in 2014 by the World Health Organization (WHO), the chronic non-communicable diseases (NCDs), i.e. the so-called diseases of civilization that include inter alia cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases, cancer or type 2 diabetes, are now an immediate cause of more than 50 % of all premature deaths worldwide. The research carried out over the past 20 years proved that the diet was an essential factor to influence the risk of those diseases. On the other hand the growing consumer knowledge of chemopreventive properties of certain food ingredients, in particular of those derived from plants, made it possible to use some edible plants to prevent chronic diseases. Health promoting properties of those foods are mostly associated with the presence of antioxidants that may affect many essential biological mechanisms of critical importance for the proper functioning of human body. In numerous research studies strong physiological effects of, among others, bioactive plant phenols were demonstrated. Those observations have become commercialized in the form of mass production of dietary supplements enriched with the substances referred to as antioxidants, although their chemical properties did not always justified the use of this term. In the epidemiological studies it was proved that the expectations of entrepreneurs were not fully reasoned. It turned out that the isolated bioactive phytochemicals might not be as effective as chemopreventive factors as were the fruits or vegetables containing them. In the paper it was attempted to critically assess the reasons of this situation.

Key words: chemoprevention, bioactive phytochemicals, non-communicable diseases (NCDs), cancer, antioxidants 