

612.392.7:616-084

CHEMOPROTEKTIVNÍ LÁTKY V POTRAVINÁCH - SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVA

Zdeněk ZLOCH

Ústav hygieny Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Souhrn

Chemoprotektivní látky jsou přirozené látky obsažené v potravinách rostlinného původu. Jsou biologicky aktivními faktory lidské výživy s převažujícím příznivým efektem na lidské zdraví, zejména antikarcinogenním a antisklerotickým. Převažují antioxidační obranné mechanismy jejich účinku a regulace enzymů zapojených do pochodů detoxikací, signální transdukce, dělení buněk a jejich apoptózy a do látkové přeměny lipidů. Dostatečný a pravidelný příjem chemoprotektivních látek v potravě podporuje zdraví a snižuje riziko degenerativních a dalších nemocí.

Klíčová slova: Chemoprotektivní látky; Antioxidanty; Antikarcinogeny; Ovoce; Zelenina.

Chemoprotective Substances in the Food - Contemporary State of the Art and Perspectives

Summary

Chemoprotective substances comprise a large (broad) group of natural substances occurring in plant foods. In humans, they exert a lot (plenty) of biological effects mostly by having a favourable influence on the health, especially as anticarcinogens and antiatherogenic agents. Antioxidant defense mechanisms as well as a stimulation and/or inhibition of enzymes engaged in various metabolic or regulation processes such as controlling the detoxification activities, signal transduction, cell division and apoptosis and lipid metabolism are of the particular significance regarding the biological activities of these substances. A support and promotion of health through prevention of cardiovascular and tumor diseases and the reduction of the other health risks is a very real consequence of sufficient and regular intake of food containing the chemoprotective factors.

Key words: Chemoprotective substances; Antioxidants; Anticancerogens; Fruit; Vegetables.

Vědomí těsného a příčinného sepětí kvalitativního složení potravy a stravovacího vzorce se zdravotním stavem člověka je velmi staré a předcházelo poznávání chemického složení potravin a chemické povahy živin. Vědecky založené hodnocení zdravé výživy bylo umožněno objevováním a identifikací esenciálních potravních faktorů, a to makronutrientů (např. bílkovin a esenciálních aminokyselin) i mikronutrientů (vitaminů a esenciálních prvků). Rozvíjející se studium biochemických a fyziologických pochodů a jejich vztahu k chemické skladbě potravin bylo spojeno s rozvojem chemické analýzy živé hmoty, metabolitů látkové přeměny vznikajících ve zdravém i nemocí postiženém organismu a se stále podrobnějšími znalostmi složení potravy. V důsledku tradičně uznávaných dietetických vlastností a léčivých účinků některých druhů rostlin se paralelně s naukou o výživě rozvíjela příbuzná oblast zájmu o přírodní látky, které podle zkušenosti přispívaly k posilování zdraví a obranyschopnosti organismu před nemocemi nebo napomáhaly při léčení některých nemocí.

Tyto látky byly po dlouhá období využívány na základě empirie, avšak s rozvojem nových biochemických a fyziologických poznatků a laboratorních metod izolace a identifikace biologicky aktivních látek se postupně prohlubovaly znalosti molekulárně chemického mechanismu jejich působení. Tomu však předcházelo velké množství epidemiologických studií později spojených s intervenčním programem, při kterých se u velkých populačních skupin stanovovaly asociace příjmu určitých druhů potravin a změn, převážně pozitivních, zdravotního stavu. Na tyto studie později navázaly experimenty se zvířaty a studie s tkáňovými kulturami, které umožnily získat reálnou představu o skutečné funkci vybraných druhů přírodních látek nebo typických strukturních komponent potravin při různých biochemických i patobiochemických pochodech. Látky s prokázaným specifickým a zdravotně prospěšným působením na organismus se posléze staly předmětem studia v pokusech s lidskými dobrovolníky a v klinických studiích s nemocnými osobami.

Přírodní látky obsažené v potravinách, které pro-

kazatelně vykazují výrazný a pozitivní účinek na organismus a mohou být využity jako potenciální faktory prevence chorob nebo jejich terapie, se nazývají chemoprotektivní nebo fytoprotektivní, popř. chemopreventivní látky, popř. nutraceuticals. Představy o povaze jejich účinků jsou neustále zpřesňovány a prohlubovány. Od původních zjednodušených představ o mechanické nebo fyzikální povaze jejich účinku (zředění tráveniny v GIT, vazba vody a bobtnání, adsorpce některých produktů trávení nebo metabolitů) se v 60.-80. letech přešlo k hypotéze oxidoredukčních změn způsobených těmito látkami a antioxidační ochrany životně důležitých biomolekul. V přítomné době je intenzivně studován vliv těchto látek na speciální stránky molekulárně biologické regulace exprese genů, ovlivnění aktivity důležitých enzymů zapojených do různých metabolických drah a na jejich zásahy do významných pochodů, jako je hemokoagulace nebo udržování krevního tlaku. Potraviny s významným obsahem fytonutrientů, jsou-li pravidelnou součástí stravovací praxe, mohou zpomalit nástup a průběh různých patologických procesů a prodloužit život člověka v relativně dobrém zdraví.

Pro přehlednost uvádíme v tabulce 1 zjednodušenou kategorizaci nejvýznamnějších dosud identifikovaných a ověřených přírodních látek, přehled jejich zdrojů a jejich přibližný obsah v potravinách.

Chemickou strukturou patří fytochemické látky mezi jednoduché i složené (kondenzované, mnohočetně esterifikované, polymerované) organické sloučeniny. Jejich nápadně častým znakem je přítomnost fenolového a polyfenolového uskupení (flavonoidy, izoflavonoidy, fenolické kyseliny, taniny), popř. mnohočetnost dvojných vazeb, často v konjugovaných pozicích (benzenová a indolová jádra,

karotenoidy, terpeny). Chemické složení a jeho dominantní znaky napomáhají vysvětlit podstatu biologické aktivity těchto látek, např. antioxidační účinky flavonoidů a karotenoidů nebo afinitu lignanů a izoflavonoidů k receptorům pohlavních steroidních hormonů. Díky velkému počtu pokusů se zvířaty a testů na izolovaných buněčných kulturách se podařilo specifikovat a opakovaně ověřit molekulární podstatu biologické aktivity většiny fytonutrientů, a odvodit tak možnou povahu jejich mimovýživového, ale výrazného biochemického a fyziologického působení v lidském organismu. Potraviny obsahující významné množství těchto látek tak mohou být považovány za nositele zdravotně protektivních nebo léčebných vlastností (tzv. funkční potraviny) a jejich aplikace ve stravovací praxi by měla být cíleně a systematicky prosazována.

Zatím nedostatečně objasněným aspektem biologické aktivity fytonutrientů je jejich absorpce a metabolismus. Dosud hlavní překážkou hlubšímu porozumění této problematice byly nízké koncentrace výchozích látek i jejich metabolitů v tělesných orgánech a tekutinách, které se vymykaly možnostem analytického stanovení. Pokrok v laboratorní praxi posledních let umožnil získání nových a relevantních poznatků. Ty ukazují, že některé fytonutrienty jsou vstřebávány v trávicím ústrojí jen částečně (flavonoidy, taniny, fenolické kyseliny, karotenoidy aj. přibližně z 10-50 %). Část těchto látek je v GIT rozložena baktériemi na jednodušší štěpné produkty, které jsou zčásti vyloučeny a zčásti resorbovány. Určitá část fytonutrientů je vyloučena stolicí v nezměněné podobě. Základní předpoklad biologické aktivity - vstřebání a transport k cílovým orgánům - je u této skupiny látek splněn, i když jen v omezené míře.

Tabulka 1

Základní skupiny fytonutrientů, jejich zdroje a přibližný obsah v potravinách

Skupina fytochemických látek	Zdroje	Přibližný obsah v potravinách
Flavonoidy (včetně katechinů a antokyanů)	všechny části rostlin, čaj, citrusy, vinná réva a jiné	stovky mg/kg
Izoflavonoidy	sója, zelenina	desítky až stovky mg/kg
Lignany	sója, semena olejnatých plodin	desítky mg/kg
Indoly a jejich deriváty	brukvovitá zelenina	stovky mg/kg
Izothiokyanáty	ředkev, zelí, křen, hořčice	stovky až tisíce mg/kg
Jednoduché fenolické kyseliny	zelenina, hrozny a jiné ovoce	desítky mg/kg
Kondenzované polyfenoly, taniny	ovoce, zelenina, čaj (zelený i fermentovaný)	stovky mg/kg
Sulfidy	česnek, cibule, zelí	desítky až stovky mg/kg
Terpeny	citrusy	stovky mg/kg
Karotenoidy	barevné ovoce, mrkev, listová zelenina	desítky mg/kg

Předpokládané biologické účinky fytochemických látek

Flavonoidy

Společně s chemicky příbuznou skupinou katechinů a antokyanů jsou významnými potravními antioxidanty a také farmakologicky účinnými látkami. Jejich antioxidační aktivita je založena na jejich silné redukční povaze a na schopnosti chelátově vázat přechodné kovy (Fe, Cu aj.). V trávicím traktu antioxidačně stabilizují kyselinu askorbovou, mají protektivní vliv na SH-aminokyseliny proteinů a na redukovaný glutathion a stabilizují buněčné membrány bloádou lipidové peroxidace. Inhibují enzymy fosfolipázu A2, cyklooxygenázu a lipoxygenázu, působí proto protizánětlivě a také antialergicky, antimikrobiálně a imunostimulačně. Antioxidačně chrání rovněž LDL a cholesterol v krvi. Některé působí hypoglykemicky, antihypertenzivně a antitromboticky (3). Zvýšený příjem zdrojů těchto látek a hladina jejich metabolitů v krvi je v nepříjemném vztahu k incidenci ICHS a k výskytu některých nádorových nemocí (12). V našich podmínkách jsou jejich hlavními zdroji jablka, čaj, cibule, avšak jsou ubikvitárně přítomny ve všech druzích ovoce a zeleniny (21).

Izoflavonoidy

Mají společně s lignany - svými difenylbutanovými deriváty - afinitu k receptorům estrogenů a inhibují enzymy bakterií tlustého střeva, které štěpí vazby mezi těmito hormony a konjugacími činidly, čímž se brání zpětnému vstřebání estrogenů do enterohepatálního oběhu (1). Urychlují tak metabolismus těchto hormonů a jednak částečně simulují jejich činnost. Nazývají se proto synonymně fytoestrogeny (5). Jejich typickými představiteli jsou genistein, daidzein, normononetin a biochanin A. Zvýšený příjem izoflavonoidů a lignanů posiluje prevenci rakoviny prsu, prostaty a tlustého střeva a omezuje výskyt různých gynekologických obtíží (7). Zpomaluje také proces aterosogeneze (8). Enterolaktony a enterodioly vznikající jako produkty bakteriálního štěpení lignanů ve střevě způsobují zvýšenou tvorbu globulinů, které v krvi vážou pohlavní steroidní hormony, čímž se snižuje jejich karcinogenní riziko (13). Hlavním zdrojem fytoestrogenů je sója a olejnatá semena (23).

Indoly

Jsou hojně přítomny v křížaté zelenině ve formě

glukobrasycinu, z něhož se rychle v žaludku uvolňuje indol-3-karbinol. Ten se v GIT esterifikuje a část polymeruje na cyklické i necyklické struktury (2). Jsou induktory enzymů komplexu cytochromu P450 a glutathiontransferáz, čímž stimulují biotransformace xenobiotik a jejich rychlé vyloučení z těla. Jsou proto účinnými antikarcinogeny, posilují prevenci nádorů žaludku, jater, plic a prsu (26). Jsou také schopny odstraňovat volné radikály a působí hypocholesterolemicky (4).

Izothiokyanáty

Jsou nositeli výrazné chuti a zápachu některých druhů zeleniny, zejména brukvovitě. Často doprovázejí indoly a jejich deriváty. Inhibují alfa-hydroxylaci nitrosaminů, a to nejen v potravinách, ale také v cigaretovém kouři (19). Zvýšený příjem zdrojů těchto látek koreluje u silných kuřáků se sníženým výskytem aduktů DNA s nitrosaminy. Sulforafan obsažený v brokolici indukuje enzym chinonreduktázu a detoxikační enzym GSH-S-transferázu (6). Spolu s indoly jsou výraznými představiteli potravních antikarcinogenů (24).

Fenolické kyseliny

Jsou silnými antioxidanty, odstraňují oxidační volné radikály a reaktivní formy kyslíku a redukují hydroperoxydy nenasycených mastných kyselin a jiných biomolekul *in vivo* (14). Mnohé z nich, zejména fenoly obsažené v čajovém extraktu, vínu a kaka (kyseliny gallová a ellagová aj.), jsou ochranným faktorem proti ateroskleróze a trombogenezi (18) a nádorovým chorobám. Indukují enzymy I. fáze biotransformací xenobiotik a aktivují GSH-S-transferázy. Blokuji promoci tumorů inhibicí syntézy DNA v kůži a stimulují apoptózu, popř. nekrózu buněk nebo jejich diferenciaci (16, 20). Zvláštní význam má kyselina fytová a taniny. Fytát je prekurzorem inositolu a jeho trifosfátu, může zároveň v GIT vázat nutričně významné prvky (Ca, Mg, Fe, Zn, Mn). Taniny vznikají mnohočetnými esterifikacemi katechinů a fenolických kyselin, popř. polymeračními a polykondenzačními reakcemi. Jsou přítomny v čaji a révovém vínu, kaka a také v jiných druzích ovoce. V modelech tumorů vyvolaných u pokusných zvířat inhibují iniciaci i promoci rozvoje nádoru (15, 22).

Sulfidy

Jsou aromatickými látkami česneku a cibule. Účinně potlačují tumory způsobené chemickými kar-

cinogeny. Nejznámějšími faktory tohoto typu jsou diallylsulfid a -disulfid a ajoen, které *in vivo* inhibují konverzi aflatoxinu B1 na jeho karcinogenní formu (25). Aplikace jejich olejového roztoku způsobila zpomalení růstu papilomů na kůži myši a prodloužila dobu jejich přežití. U potkana tyto látky stimulují transkripci genu CYP 2B1, a indukují tak tvorbu příslušného cytochromu P450, který katalyzuje oxidační přeměnu některých karcinogenních látek.

U této skupiny látek se tak výrazným způsobem uskutečňuje spojení tzv. metabolické aktivace xenobiotik, která může být účinkem sulfidů a dalších fytonutrientů aktivována, což paradoxně vede ke vzniku potenciálních karcinogenů. Avšak paralelní stimulací tvorby biotransformačních enzymů II. fáze (glutathiontransferázy aj.), na které se sulfidy také mohou podílet, se zároveň urychluje vyloučení těchto nebezpečných metabolitů xenobiotik z těla. Sulfidy mají také antihypertenzivní a hypoglykemický účinek (27).

Terpeny

Jsou přítomny ve formě monoterpenoidů v mnoha druzích ovoce a zeleniny, nejvíce v citrusovém ovoci. Indukují enzymy II. fáze biotransformací xenobiotik i eobiotik (perillylalkohol z citrusů). Inhibují buněčnou proliferaci a naopak aktivují diferenciaci nebo apoptózu buněk (10). Jejich aktivita se výrazně projevuje v potlačení růstu nádoru tlustého střeva, v jiném případě (D-limonen z citrusů) brzdí nádorové bujení v mléčné žláze pokusných zvířat (14).

Karotenoidy

Tvoří početnou skupinu asi 200 látek vyznačujících se mnohočetným konjugovaným systémem dvojných vazeb. Jen výjimečně jsou provitamíny A (alfa-karoten, beta-karoten). Vyskytují se v sytých zelených a oranžových částech zeleniny a ovoce a mají antioxidační schopnosti se specifickou afinitou k singletovému kyslíku (sítnice, plicní tkáň). Jsou na tomto podkladu antikarcinogenní, avšak spojením jejich velkého příjmu a vysokého parciálního tlaku kyslíku může vyniknout prooxidační efekt.

Karotenoidy užívané v přirozených zdrojích jsou jako chemopreventivní faktory mnohem účinnější než jejich čisté preparáty - uplatňuje se synergistický vliv doprovodných přírodních látek (11, 9). Karotenoidy přijímané ve vhodných formách posilují obranyschopnost proti rakovině plic, ústní dutiny a jícnu.

Závěr

Chemoprotektivní látky jsou ve své většině přírodní látky obsažené v různých částech rostlin a určené často k ochraně vlastního nositele (mikrobicidní, repelentní aj.) V lidském organismu jsou výrazně biologicky aktivní. Jejich účinek na lidské zdraví je ve většině případů příznivý. Spočívá v regulaci metabolických pochodů (transformace xenobiotik a eobiotik, transkripce DNA, přeměny lipidů, vazby hormonů k membránám, stimulace apoptózy nebo diferenciace buněk aj.) nebo v antioxidační aktivitě. Dlouhodobým efektem těchto vlivů je snížení rizika nádorových nemocí, prevence kardiovaskulárních chorob a udržování fyziologické glykémie, krevního tlaku aj. Mechanismus biochemických a fyziologických účinků chemopreventivních látek je stále předmětem studia, v současné době také v pokusech s lidskými dobrovolníky a v klinických studiích. Pozitivní vliv těchto látek na zdraví je využíván nejen v důrazném doporučování dostatečného zastoupení potravy rostlinného původu v jídelníčku, ale také ve formulaci tzv. funkčních potravin, obsahujících zvýšené množství chemoprotektivních látek a určených zejména některým populačním skupinám se zvýšeným rizikem degenerativních chorob.

Literatura

1. ADLERCREUTZ, H.: Phytoestrogens. state of the art. Environ. Toxicol. Pharmacol., 1999, no. 7, p. 201-207.
2. ARNAO, MB.: Indol-3-carbinol as a scavenger of free radicals. Biochem. Mol. Biol. Intern., 1996, vol. 39, no. 6, p. 1125-1134.
3. BALENTINE, D.: Role of medicinal plants, and spices in protecting human health. Nutr. Rev., 1999, vol. 57, no. 9, p. 541-545.
4. BEECHER, GR.: Phytonutrient's role in metabolism: Effects on resistance to degenerative processes., Nutr. Rev., 1999, vol. 57, no. 9, p. S3-S6.
5. BINGHAM, SA., et al.: Phyto-oestrogens: where are we now? Brit. J. Nutr., 1998, no. 79, p. 393-406.
6. Van BLADEREN, PJ.: Influence of non-nutrient plant components on biotransformation enzymes. Biomed. Pharmacother., 1997, no. 51, p. 324-327.
7. BRIESE, W.: Phytoöstrogene: In der Prävention des Mammakarzinoms und klimakterischer Beschwerden. Gynäkol., 2000, Nr. 33, S. 28-35.
8. CLARKSON, TB. - ANTHONY, MS.: Phytoestrogens and coronary heart disease., Baillière's Clin. Endocrinol. Metab., 1998, vol. 12, no. 4, p. 589-604.
9. CLYDESDALE, FM.: A proposal for the establishment of scientific criteria for health claims for functional foods.

- Nutr. Rev., 1997, vol. 55, no. 12, p. 413-422.
10. GOULD, MN.: Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes. Environ. Health Perspect., 1997, vol. 54, Suppl. 4, p. 977-979.
 11. HILLIAM, M.: Functional foods: the western consumer viewpoint. Nutr. Rev., 1996, vol. 54, no. 11, p. S189-S194.
 12. HUGGETT, AC. - VERSCHUREN, PM.: The safety assurance of functional foods. Nutr. Rev., 1996, vol. 54, no. 11, p. S132-S140.
 13. KLEIN, KO.: Isoflavones, soy-based infant formulas and relevance to endocrine function. Nutr. Rev., 1998, vol. 56, no. 7, p. 193-204.
 14. LAMPE, JW.: Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanism of action in human experimental studies. Am. J. Clin. Nutr., 1999, vol. 70, Suppl., p. 475S-490S.
 15. NEPKA, Ch., et al.: Tannins, xenobiotic metabolism and cancer chemoprevention in experimental animals. Europ. J. Drug Metab. Pharmacokin., 1999, vol. 24, no. 2, p. 183-189.
 16. OKABE, S., et al.: Mechanistic aspects of green tea as a cancer preventive: Effect of components on human stomach cancer cell lines. Jpn. J. Cancer Res., 1999, no. 90, p. 733-739.
 17. PASCAL, G.: Functional foods in the European Union. Nutr. Rev., 1996, vol. 54, no. 11, p. S29-S32.
 18. REIN, D., et al.: Cocoa and nine polyphenols modulate platelet activation and function. J. Nutr., 2000, no. 130, p. 2120S-2126S.
 19. REINLI, K. - BLOCK, G.: Phytoestrogen content of food - a compendium of literature values. Nutr. Canc., 1996, vol. 26, no. 2, p. 123-148.
 20. SATO, T. - MIYATA, G.: The nutraceutical benefit, part I: Green tea. Nutrit., 2000, no. 16, p. 315-317.
 21. STEELE, VE., et al.: Preclinical efficacy evaluation of potential chemopreventive agents in animal carcinogenesis models: Methods and results from the NCJ chemoprevention drug development program. J. Cell Biochem., 1994, Suppl. 20, p. 32-54.
 22. STEELE, VE., et al.: Comparative chemopreventive mechanisms of green tea, black tea and selected polyphenol extracts measured by in vitro bioassays. Carcinogenesis, 2000, vol. 21, no. 1, p. 63-67.
 23. THAM, DM., et al.: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical epidemiological, and mechanistic evidence. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, vol. 83, no. 7, p. 2223-2235.
 24. VERHOEVEN DTH., et al.: A review of mechanisms underlying anticarcinogenicity by brassica vegetables. Chem. Biol. Interact., 1997, no. 103, p. 79-129.
 25. WALADKHANI, AR., CLEMENTS, MR.: Effect of dietary phytochemicals on cancer development (Review). Int. J. Molec. Med., 1998, no. 1, p. 747-753.
 26. WALKER, R.: Modulation of toxicity by dietary and environmental factors. Environ. Toxicol. Pharmacol., 1996, no. 2, p. 181-188.
 27. WANG, HX., NG, TB.: Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. Life Sci., 1999, vol. 65, no. 25, p. 2663-2677.
- Korespondence: Doc. Ing. Zdeněk Zloch, CSc.
Ústav hygieny LF UK v Plzni
Lidická 4
301 66 Plzeň
e-mail: zloch@lfp.cuni.cz
- Do redakce došlo 12. 4. 2001

Další práce přednesené na konferenci „Liškutínovy dny“ pořádané v Hradci Králové ve dnech 11.-12. 6. 2001 budou uveřejněny ve Vojenských zdravotnických listech, 2001, roč. LXX, č. 4.