

Agnieszka Cierniak¹, Maria Kapiszewska¹

POLIFENOLE ROŚLINNE I ICH ROLA W MEDYCYNIE

Wstęp

Dane epidemiologiczne wskazują na bezpośrednią zależność między wielkością spożycia warzyw i owoców a redukcją ryzyka chorób degeneracyjnych, w szczególności nowotworów [1]. Sposób żywienia współczesnego człowieka najczęściej nie dostarcza zalecanych składników odżywczych w proporcjach optymalnych. Nie dostarcza także wystarczającej ilości tzw. składników nieodżywczych, do których należą zawarte w pokarmie zarówno witaminy i związki mineralne, jak i roślinne polifenole. To właśnie te ostatnie wraz z witaminami antyutleniającymi odgrywają największą rolę w prozdrowotnym działaniu warzyw i owoców. Odpowiednia ich ilość dostarczona do organizmu sprzyja stabilizacji genetycznej, a w szczególności zmniejsza poziom endogennych uszkodzeń oksydacyjnych DNA. Co prawda w ostatnich latach rośnie świadomość konsekwencji, do jakich może prowadzić niewłaściwe odżywianie, ale niestety „przyspieszony” tryb życia, a także moda na suplementy żywieniowe wynikająca z przekonania o ich zbawiennym działaniu, sprzyjają szybkiemu wzrostowi spożycia najrozmaitszych suplementów żywnościowych, a zwłaszcza tych zawierających ekstrakty roślinne. Często zawarte w nich polifenole, co udokumentowane jest w literaturze światowej, są zażywane w stężeniach wielokrotnie przekraczających stężenia w zjadanych warzywach i owocach, nawet w diecie wegetarian [2]. Może to stanowić także zagrożenie zdrowia.

Polifenole, a w szczególności flawonoidy, należą do najbardziej znanych i najczęściej spożywanych w diecie roślinnej składników dietetycznych. Stanowią one rodzinę fitozwiązków, która w szczególnie dużych stężeniach występuje w wielu warzywach i owocach, ale także w winie czy herbacie. Dane epidemiologiczne wskazują, że ich spożywanie może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia się choroby niedokrwiennej serca i niektórych nowotworów [3, 4].

¹ Krakowska Szkoła Wyższa im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

Jednymi z najważniejszych żywieniowo polifenoli są flawonoidy i izoflawonoidy, potocznie zwane fitoestrogenami [5]. Szczególnie bogate w fitoestrogeny są suplementy żywieniowe, znane także jako „nutraceutyki”, pochodzące z krajów Azji. Chociaż dane epidemiologiczne generalnie potwierdzają występowanie wysokiej korelacji pomiędzy regularnym spożywaniem warzyw i owoców a zapobieganiem wielu chorobom, to suplementy dietetyczne, zawierające ich substytuty czy wyciągi, nie były w tym kontekście często analizowane. Warto także zwrócić uwagę na fakt, że antyutleniający i estrogenny efekt działania niektórych polifenoli każe traktować je także jako potencjalne czynniki antynowotworowe [6, 7] i przeciwwzawałowe [8]. W ostatnich latach postuluje się stosowanie ich jako terapii uzupełniającej w chemioterapii nowotworów.

Biorąc pod uwagę powszechne występowanie flawonoidów w diecie człowieka, trzeba powiedzieć, że jest rzeczą wysoce prawdopodobną, iż ich potencjalna bioaktywność była dotąd niedoceniana. W związku z tym odpowiedź na pytania dotyczące ich możliwego wpływu na zdrowie ma pierwszorzędne znaczenie.

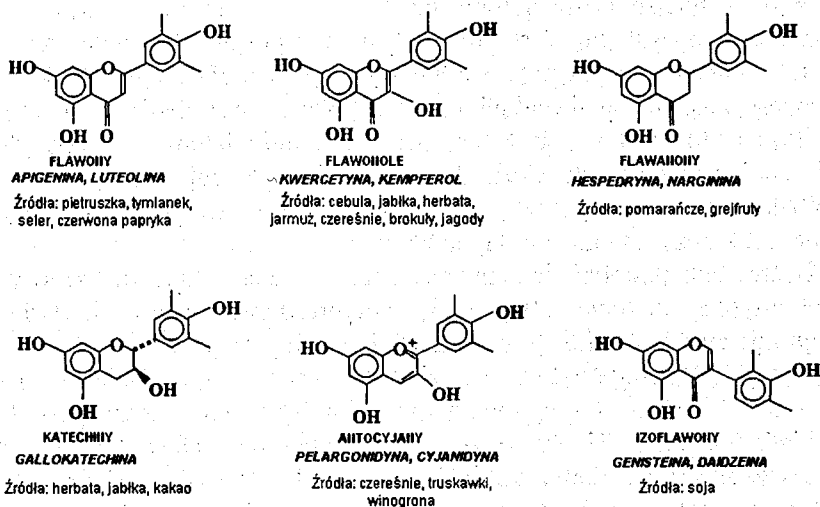
Przeciwnowotworowe działanie flawonoidów

Oceni się, że średnie dzienne spożycie różnych flawonoidów zawiera się w granicach 20-1000 mg, ale może wynosić nawet kilka gramów u tych osób, które uzupełniają swoją dietę flawonoidami lub roślinnymi suplementami bogatymi we flawonoidy [4].

Flawonoidy to związki polifenolowe pochodzenia roślinnego; do tej pory opisano ponad 5000 takich związków. Pełnią one różnorodne funkcje: chronią roślinę przed promieniowaniem UV i patogenami, są inhibitorami transportu auksyn, biorą udział w przywabianiu owadów przez nadawanie roślinie intensywnej barwy (żółtej, czerwonej, niebieskiej) i smaku. Podstawowym elementem strukturalnym jest układ dwóch pierścieni aromatycznych, połączonych mostkiem trójwęglowym ($C_6 - C_3 - C_6$). Mostek ten w większości flawonoidów jest przekształcony w pierścień heterocykliczny, zawierający tlen. Ze względu na różnice w pierścieniu heterocyklicznym flawonoidy możemy podzielić na sześć podgrup: flawony, flawonole, flawanony, katechiny, antocyjany, izoflawony [9-11]. Różnice w budowie chemicznej flawonoidów decydują o ich własnościach antyoksydacyjnych i prooksydacyjnych.

Zaproponowano wiele różnych mechanizmów wyjaśniających przeciwnowotworowe działania flawonoidów. Po pierwsze, są one bardzo silnymi antyoksydantami i w związku z tym mogą zapobiegać powstawaniu nowotworów poprzez inhibicję uszkodzeń oksydacyjnych powodujących mutacje [12-13]. Po drugie, flawonoidy mogą wpływać na procesy nowotworowe poprzez mechanizmy antyproliferacyjne, czyli zahamowanie cyklu komórkowego czy też indukcję apoptozy (śmierć programowana komórki). Po trzecie, flawonoidy wpływają na kluczowe ogniwa sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, m.in. hamując aktywność wielu kinaz białkowych (kinazy białkowej C, kinaz białkowych tyrozynowych, kinaz MAP). Po czwarte, hamują również ekspresję genów wielu innych białek zaangażowanych w przeniesienie sygnału mitogennego, takich jak: białka Ras, cMyc, cyklin A, B i D. Należy

także pamiętać, że potencjał cytogenetyczny wielu flawonoidów może być spowodowany ich działaniem jako inhibitora polimeraz DNA, topoizomeraz i integraz.



Ryc. 1. Wzór chemiczny sześciu klas flawonoli – przedstawiciele i źródła występowania

Różnorodność procesów, na które mogą wpływać flawonoidy w organizmie człowieka, jest ogromna i wynika także z faktu, że oddziałują one na wiele enzymów, zwłaszcza tych, które są zaangażowane w procesy detoksyfikacyjne ksenobiotyków. Ponadto związki te mają także zdolność zmiatania wolnych rodników, chelatowania jonów metali, hamowania proliferacji komórek, modulowania aktywności enzymatycznej, jak również charakteryzują się własnościami immunomodulacyjnymi, przeciwnowotworowymi, hipoglikemicznymi.

Biologiczna aktywność kwercetyny

Do związków najczęściej spożywanym należy kwercetyna (3,3',4',5,7-pentahydroksyflawon). Jest ona bowiem najbardziej rozpowszechnionym flawonoidem, występującym w produktach spożywanym przez człowieka. Oszacowano, że średnie dzienne spożycie tego flawonolu wynosi 25 mg/dobę. Stężenie kwercetyny w kawie, czekoladzie, mleku, białym winie i piwie wynosi poniżej 1 mg/l, w czerwonym winie od 4 do 16 mg/l, w soku winogronowym 7-9 mg/l, w herbacie od 10 do 25 mg/l, a największe jej ilości występują w cebuli – 284-486 mg/kg i jabłkach – 20-263 mg/kg [11].

Także w typowej polskiej diecie najczęściej spotykanym flawonoidem jest kwercetyna. Stwierdzono, że nawet pojedynczy posiłek zawiera ją w ilości większej od 200 mg. Prowadzi to do zwiększenia zawartości kwercetyny w osoczu nawet do 1 mM, obserwowanego już po 1,5-2 godzinach po posiłku [14]. Co więcej, okres

półtrwania kwercetyny wynosi około 25 godzin, co sugeruje, że wielokrotne spożycie produktów zawierających kwercetynę może powodować znaczne podniesienie jej stężenia we krwi [15-19]. Taka dawka kwercetyny, jak pokazało szereg badań *in vitro*, ma już istotne znaczenie biologiczne.

Kwercetyna występuje w stanie wolnym lub w postaci glikozydu. Jako aglikon (związek bezcukrowy) występuje w korze dębu *Quercus tinctoria* – skąd została po raz pierwszy wyizolowana i stąd jej nazwa. Jej obecność stwierdzono u 56% gatunków roślin okrytozalążkowych. Nadaje barwę wielu kwiatom, jest także głównym składnikiem barwnym łusek cebuli. W pożywieniu występuje najczęściej w postaci β -glikozydów, m.in. rutyny, kwercetyny i glukozydów kwercetyny, w których jest związana z rutynozą, ramnozą lub glukozą.

Kwercetyna, podobnie jak inne flawonoidy, znana jest głównie ze swych właściwości antyoksydacyjnych [10, 20-23] i antyproliferacyjnych [24]. Stwierdzono, że zatrzymuje cykl komórkowy w punktach kontrolnych cyklu komórkowego G1/S oraz G2/M [25]. Hamuje aktywność wielu enzymów, w tym 4-kinazy fosfatydyloinozytolu, 5-kinazy fosfatydyloinozytolu, 3-kinazy fosfatydyloinozytolu [26-28], kinazy białkowej C [29-31], kinaz białkowych tyrozynowych receptorowych i nie-receptorowych [32] oraz kinaz MAP [33]. Ze względu na zdolność do hamowania kinazy tyrozynowej w limfocytach (nawet w 16 godzin po podaniu) kwercetyna była pierwszym związkiem testowanym u ludzi w pierwszej fazie badań klinicznych [23]

Pro- lub antyapoptotyczne działanie kwercetyny zależy od zastosowanego stężenia [34]. W stężeniu 10-25 μM kwercetyna chroni przed indukcją apoptozy, podczas gdy większe jej dawki, 50-250 μM , działają proapoptotycznie [35].

Aglikony kwercetyny (ale też luteoliny, kempferolu i miricetyny) są silniejszymi antyoksydantami niż pochodne glukozydowe [36]. Potencjał antyoksydacyjny kwercetyny jest porównywalny z witaminą C lub nawet większy, jak wykazano w badaniach Noroozi i współpracowników [37]. To antyoksydacyjne działanie kwercetyny odzwierciedla się na przykład w zmniejszeniu ilości uszkodzeń oksydacyjnych w grupie diabetyków karmionych dietą z wysoką zawartością kwercetyny [38]. Podobnie ochronny efekt wykazuje kwercetyna w badaniach, w których podawano ludziom przez cztery tygodnie sok jabłkowy, a następnie *in vitro* traktowano ich limfocyty H_2O_2 lub benzo [a] pirenem [39].

Kwercetyna wykazuje również działanie przeciwzapalne, obniżając aktywność cyklooksygenazy, przez co zmniejsza również syntezę prozapalnych prostaglandyn i leukotrienów [11].

Te same cechy budowy strukturalnej kwercetyny, które są odpowiedzialne za jej antyoksydacyjne własności, jednocześnie mogą odpowiadać za jej prooksydacyjne działanie w zależności od cech środowiska. Aktywność prooksydacyjną kwercetyny obserwowano w obecności tlenu oraz jonów Fe^{3+} i Cu^{2+} . Także ilość grup hydroksylowych w cząsteczce zwiększa prooksydacyjne działanie flawonoidów poprzez zwiększenie produkcji rodników hydroksylowych w reakcji Fentona [40].

Biologiczna aktywność flawonoli zależy także w dużej mierze od stężenia, w jakim występują. I tak niskie stężenie flawonoli w osoczu (0,4 μM – 1,6 μM) jest związane z ich właściwościami antyoksydacyjnymi [41], podczas gdy wysokie stężenie tych związków w jelicie (25 μM – 100 μM) zwiększa ich prooksydacyjne dzia-

łanie. Ta dwoista natura kwercetyny, związana z zastosowanym stężeniem, obserwowana jest zarówno w badaniach *in vivo* z zastosowaniem zwierząt laboratoryjnych, jak i *in vitro* w badaniach na układach modelowych czy hodowlach komórkowych [42]. Prooksydacyjne działanie kwercetyny sugeruje, że może ona odgrywać rolę w procesach zarówno mutagenety, jak i kancerogenezy.

Jedną z ważnych własności kwercetyny jest jej inhibitorowe działanie na topozomerazę II podobne do działania epipodofilotoksyn [43]. Sądzi się nawet, że dieta bogata we flawonoidy w okresie ciąży sprzyja rozwojowi białaczek niemowlęcych [9]. Do wniosku tego prowadzą obserwacje, pokazujące zwiększenie ryzyka zachorowania na białaczkę niemowlęcą w krajach azjatyckich, w których codzienna dieta zawiera znacznie wyższe ilości flawonoidów niż dieta europejska [43].

Badania nad zastosowaniem flawonoidów w chemioterapii

Opisane powyżej antyoksydacyjne własności flawonoidów, a także ich zdolności do indukowania aktywności szlaków apoptotycznych wskazują, że można je stosować także jako czynnik ochronny przed uszkodzeniami wywołanymi chemioterapią w zdrowych komórkach [44]. Wyniki badań z udziałem pacjentów pokazały zarówno poprawę hematologicznych parametrów [45], jak i spadek toksyczności leków, gdy chemioterapii towarzyszą antyoksydanty [46-48]. Z badań przeprowadzonych *in vitro* wynika, że niektóre polifenole, dzięki własnościom prooksydacyjnym, mogą stymulować komórki nowotworowe do różnicowania, przyspieszać apoptozę i hamować proliferację komórek [49-51], a tym samym zwiększać skuteczność chemioterapii. Jest to istotne, ponieważ podczas metabolizmu wielu cytostatyków stosowanych w chemioterapii produkowane są rodnikowe formy tlenu (RFT), a także formy rodnikowe stosowanych leków. To one wydają się odpowiedzialne za uszkodzenia DNA w zdrowych komórkach, mogące nawet prowadzić do transformacji nowotworowej. Przyczyn wzmożenia stresu oksydacyjnego jest wiele. Między innymi, jak pokazano w badaniach *in vitro*, neutrofile pacjentów podczas chemioterapii produkują znacznie więcej nadtlenku wodoru i anionów ponadtlenkowych niż neutrofile izolowane od zdrowych dawców [46]. Wzrost stresu oksydacyjnego u takich pacjentów stwierdzono również badając poziom utleniaczy, a także zdolności antyoksydacyjne plazmy [52-57]. Chemioterapii towarzyszy też spadek stężenia glutationu (GSH – uniwersalnego wewnątrzkomórkowego zmiatacza wolnych rodników) oraz enzymów antyoksydacyjnych: peroksydazy glutationowej i glutationowej S-transferazy [58-61], co może być jedną z głównych przyczyn stresu oksydacyjnego [62-64]. Konsekwencją takiego spadku antyoksydantów w organizmie jest wzrost ryzyka uszkodzeń DNA. Uszkodzenia takie, jeśli nie zostaną naprawione, mogą prowadzić do transformacji nowotworowej. Jeśli zmiany takie będą miały miejsce w komórkach szpiku, to istnieje duże prawdopodobieństwo rozwoju leko-zależnych białaczek [49]. Uszkodzone komórki zwykle jednak wchodzą na drogę apoptozy – czyli programowanej śmierci komórki. Do tak intensywnej eliminacji komórek podczas chemioterapii dochodzi przede wszystkim w szpiku kostnym. Jednym z najpoważniejszych niepożądanych działań cytostatyków jest mielosupresja, czyli tłumienie czynności szpiku kostnego.

Zatem celem stosowania antyoksydacyjnej ochronnej strategii z udziałem flawonoidów jest: 1) zapobieganie uszkodzeniom DNA w komórkach prawidłowych, 2) ograniczenie stanów zapalnych, towarzyszących zwykle chemioterapii, a wynikających zarówno z mielosupresyjnego działania leków, jak i szybkiego niekontrolowanego rozpadu komórek nowotworowych, 3) wzmożenie cytotoksycznego działania leków na komórki nowotworowe.

Jak pokazały badania, traktowanie komórek ludzkiej linii białaczki K 562 pochodnymi flawonoidów uwrażliwia je na działanie cytostatyku doksorubicyny [65]. Również kwercetyna zwiększa skuteczność cisplatyny, zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Dożylnie podawanie kwercetyny w ilości 20 mg/kg masy ciała równocześnie z cis-platyną w ilości 3 mg/kg masy ciała znacznie redukuje wzrost nowotworu u myszy w porównaniu z nowotworami, które traktowano jedynie cytostatykiem [66]. Obecność kwercetyny współdziała synergistycznie z busulfanem, a także cyklofosfamidem, wzmagając jego cytotoksyczne działanie na komórki ludzkiej linii nowotworowej K 562 [67]. Istnieją też doniesienia, że kwercetyna w sposób zależny od dawki zwiększa cytotoksyczność w komórkach ludzkiej linii raka piersi MCF-7, odpornej na działanie cytostatyków [68]. Deschner i współpracownicy wykazali, że obecność 2% kwercetyny w diecie hamuje indukowaną azoksymetanem hiperproliferyzację i rozwój (występowanie) nowotworu okrężnicy u myszy. Natomiast Khanduja i współbadacze dowiedli, że kwercetyna hamuje rozwój nowotworu płuc, jeśli była podawana myszom podczas początkowej fazy rozwoju guza [69]. Podawanie kwercetyny poprzedzające ekspozycje na takie kancerogeny, jak 7,12-dimetylobenz [a] antracen i *N*-nitrozometylomocznik, zmniejsza częstość występowania nowotworu gruczołu piersiowego samic szczurów, a także występowanie zmian nowotworowych w jelicie grubym myszy [69, 71].

Także do badań wprowadzono syntetyczne formy flawonoidów. Flawopirydol znajduje się już w drugiej fazie badań klinicznych, a EGCG (3-galusan epigalokatechiny) w pierwszej fazie badań [72].

Niezależnie od prób stosowania antyoksydantów w protokołach klinicznych często wśród pacjentów leczonych na nowotwory obserwuje się zażywanie różnorodnych suplementów z grupy antyoksydantów czy preparatów ziołowych, bez porozumienia z lekarzami. Najczęściej suplementami takimi są ekstrakty roślinne czy wyizolowane flawonoidy, a dostępna w sprzedaży kwercetyna staje się coraz intensywniej reklamowanym preparatem „na wszystko”. Niestety wiedza na temat interakcji pomiędzy lekami antynowotworowymi a antyoksydantami jest ciągle niepełna i wymaga dalszych badań.

Bibliografia

1. Hertog, M.G., *Epidemiological evidence on potential health properties of flavonoids*, „Proceedings of the Nutrition Society” Vol. 55, 1996, nr 1B, s. 385-397.
2. Skibola C.F., Smith M.T., *Potential health impacts of excessive flavonoid intake*, „Free Radical Biology&Medicine” Vol. 29, 2000, nr 3-4, s. 375-83.

3. Freedman J.E. [et al.], *Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release*, „Circulation” Vol. 103, 2001, nr 23, s. 2792-2798.
4. Aherne S.A., O'Brien N.M., *Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism*, „Nutrition” Vol. 18, 2002, nr 1, s. 75-81.
5. Adlercreutz H. [et al.], *Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies*, „J Steroid Biochem Mol Biol” Vol. 41, 1992, nr 3-8, s. 331-337.
6. Rosenberg Zand R.S. [et al.], *Flavonoids can block PSA production by breast and prostate cancer cell lines*, „Clinica Chemica Acta” Vol. 317, 2002, nr 1-2, s. 17-26.
7. Strom S.S. [et al.], *Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database*, „Nutr Cancer” Vol. 33, 1999, nr 1, s. 20-25.
8. Giugliano D., *Dietary antioxidants for cardiovascular prevention*, „Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases” Vol. 10, 2000, nr 1, s. 38-44.
9. Ross J.A., Kasum C.M., *Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety*, „Annual Review of Nutrition” Vol. 22, 2002, s. 19-34.18.
10. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J., *Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships*, „The Journal of Nutritional Biochemistry” Vol. 13, 2002, nr 10, s. 572-584.
11. Formica J.V., Regelson W., *Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids*, „Food and Chemical Toxicology” Vol. 33, 1995, nr 12, s. 1061-1080.
12. Aherne S.A., O'Brien N.M., *Protection by the flavonoids myricetin, quercetin, and rutin against hydrogen peroxide-induced DNA damage in Caco-2 and Hep G2 cells*, „Nutr Cancer” Vol. 34, 1999, nr 2, s. 160-166.
13. Anderson R.F. [et al.], *Reduction in free-radical-induced DNA strand breaks and base damage through fast chemical repair by flavonoids*, „Free Radic Res” Vol. 33, 2000, nr 1, s. 91-103.
14. Hollman P.C. [et al.], *Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers*, „The American Journal of Clinical Nutrition” Vol. 62, 1995, no 6, s. 1276-1282.
15. de Vries J.H. [et al.], *Consumption of quercetin and kaempferol in free-living subjects eating a variety of diets*, „Cancer Lett” Vol. 114, 1997, nr 1-2, s. 141-144.
16. Hollman P.C., *Bioavailability of flavonoids*, „European Journal of Clinical Nutrition” 1997, 51 Suppl. 1, s. 66-69.
17. Hollman P.C., Katan M.B., *Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man*, „Archives of Toxicology” Vol. 20, 1998, s. 237-248.
18. Hollman P.C., Katan M.B., *Health effects and bioavailability of dietary flavonols*, „Free Radic Res” 1999, 31 Suppl., s. 75-80.
19. Hollman P.C., Katan M.B., *Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability*, „Food and Chemical Toxicology” Vol. 37, 1999, no 9-10, s. 937-42.20.
20. Murota K., Terao J., *Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism*, „Archives of Biochemistry and Biophysics” Vol. 417, 2003, nr 1, s. 12-17.
21. Skibola C.F., Smith M.T., *Potential health impacts of excessive flavonoid intake*, „Free Radical Biology&Medicine” Vol. 29, 2000, nr 3-4, s. 375-383.

22. Galati G., O'Brien P.J., *Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties*, „Free Radical Biology&Medicine” Vol. 37, 2004, nr 3, s. 287-303.
23. Ferry D.R. [et al.], *Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition*, „Clin Cancer Res” Vol. 2, 1996, nr 4, s. 659-668.
24. Yoshida M., Yamamoto M., Nikaido T., *Quercetin arrests human leukemic T-cells in late G1 phase of the cell cycle*, „Cancer Res” Vol. 52, 1992, nr 23, s. 6676-6681.
25. Agullo G. [et al.], *Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase: a comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition*, „Biochem Pharmacol” Vol. 53, 1997, nr 11, s. 1649-1657.
26. Takahashi T. [et al.], *Structure-activity relationships of flavonoids and the induction of granulocytic- or monocytic-differentiation in HL60 human myeloid leukemia cells*, „Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry” Vol. 62, 1998, nr 11, s. 2199-21204.
27. Li W., Shen F., Weber G., *Ribavirin and quercetin synergistically downregulate signal transduction and are cytotoxic in human ovarian carcinoma cells*, „Oncology Research” Vol. 11, 1999, nr 5, s. 243-247.
28. Ferriola P.C., Cody V., Middleton E., Jr., *Protein kinase C inhibition by plant flavonoids. Kinetic mechanisms and structure-activity relationships*, „Biochem Pharmacol” Vol. 38, 1989, nr 10, s. 1617-1624.
29. Kang T.B., Liang N.C., *Studies on the inhibitory effects of quercetin on the growth of HL-60 leukemia cells*, „Biochem Pharmacol” Vol. 54, 1997, nr 9, s. 1013-1018.
30. Xia B.Y., Guo H.B., Chen H.L., *Dual Regulation of Tyrosine Protein Kinase and Protein Kinase C on N-acetylglucosaminyltransferase V*, „Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao” (Shanghai) Vol. 30, 1998, nr 5, s. 427-431.
31. Casagrande F. [et al.], *G1 phase arrest by the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY 294002 is correlated to up-regulation of p27Kip1 and inhibition of G1 CDKs in choroidal melanoma cells*, „FEBS Letters” Vol. 422, 1998, nr 3, s. 385-390.
32. Kawada N. [et al.], *Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine, on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells*, „Hepatology” Vol. 27, 1998, nr 5, s. 1265-1274.
33. Kimata M. [et al.], *Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells*, „Clin Exp Allergy” Vol. 30, 2000, nr 4, s. 501-508.
34. Richter M., Ebermann R., Marian B., *Quercetin-induced apoptosis in colorectal tumor cells: possible role of EGF receptor signaling*, „Nutr Cancer” Vol. 34, 1999, nr 1, s. 88-99.
35. Ioku K. [et al.], *Antioxidative activity of quercetin and quercetin monoglucosides in solution and phospholipid bilayers*, „Biochimica et Biophysica Acta” Vol. 1234, 1995, nr 1, s. 99-104.
36. Wilms L.C. [et al.], *Protection by quercetin and quercetin-rich fruit juice against induction of oxidative DNA damage and formation of BPDE-DNA adducts in human lymphocytes*, „Mutation Research” Vol. 582, 2005, nr 1-2, s. 155-162.
37. Noroozi M., Angerson W.J., Lean M.E., *Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes*, „Am J Clin Nutr” Vol. 67, 1998, nr 6, s. 1210-1218.

38. Silva D.H. [et al.], *Dihydrochalcones and flavonolignans from Iryanthera lancifolia*, „Journal of Natural Products” Vol. 62, 1999, nr 11, s. 1475-1478.
39. Lean M.E. [et al.], *Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA*, „Diabetes” Vol. 48, 1999, nr 1, s. 176-181.
40. Paganga G., Rice-Evans C.A., *The identification of flavonoids as glycosides in human plasma*, „FEBS Letters” Vol. 401, 1997, nr 1, s. 78-82.
41. Deschner E.E. [et al.], *Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia*, „Carcinogenesis” Vol. 12, 1991, nr 7, s. 1193-1196.
42. Watjen W. [et al.], *Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis*, „J Nutr” Vol. 135, 2005, nr 3, s. 525-531
43. Strick R. [et al.], *Dietary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukemia*, „Proc Natl Acad Sci U S A” Vol. 97, 2000, nr 9, s. 4790-4795.
44. Chinery R. [et al.], *Antioxidants enhance the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer: a p53-independent induction of p21WAF1/CIP1 via C/EBPbeta*, „Nat Med” Vol. 3, 1997, nr 11, s. 1233-1241.
45. Schmidinger M. [et al.], *Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities. A prospectively randomized pilot trial in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer*, „Wien Klin Wochenschr” Vol. 112, 2000, nr 14, s. 617-623.
46. Sangeetha P. [et al.], *Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer*, „Free Radical Biology & Medicine” Vol. 8, 1990, nr 1, s. 15-19.
47. Durken M. [et al.], *Deteriorating free radical-trapping capacity and antioxidant status in plasma during bone marrow transplantation*, „Bone Marrow Transplant” Vol. 15, 1995, nr 5, s. 757-762.
48. Lauterburg B.H. [et al.], *Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/mesna therapy*, „Cancer Chemother Pharmacol” Vol. 35, 1994, nr 2, s. 132-136.
49. Meister A., *On the antioxidant effects of ascorbic acid and glutathione*, „Biochem Pharmacol” Vol. 44, 1992, nr 10, s. 1905-1915.
50. Azam S. [et al.], *Prooxidant property of green tea polyphenols epicatechin and epigallocatechin-3-gallate: implications for anticancer properties*, „Toxicol In Vitro” Vol. 18, 2004, nr 5, s. 555-561.
51. Yoshino M. [et al.], *Prooxidant activity of curcumin: copper-dependent formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA and induction of apoptotic cell death*, „Toxicol In Vitro” Vol. 18, 2004, nr 6, s. 783-789.
52. Clemens M.R. [et al.], *Decreased essential antioxidants and increased lipid hydroperoxides following high-dose radiochemotherapy*, „Free Radic Res Commun” Vol. 7, 1989, nr 3-6, s. 227-232.
53. Ladner C. [et al.], *Effect of etoposide (VP16-213) on lipid peroxidation and antioxidant status in a high-dose radiochemotherapy regimen*, „Cancer Chemother Pharmacol” Vol. 25, 1989, nr 3, s. 210-212.
54. Hunnisett A. [et al.], *Lipoperoxides as an index of free radical activity in bone marrow transplant recipients. Preliminary observations*, „Biological Trace Element Research” Vol. 47, 1995, nr 1-3, s. 125-132.

55. Faure H. [et al.], *5-Hydroxymethyluracil excretion, plasma TBARS and plasma antioxidant vitamins in adriamycin-treated patients*, „Free Radical Biology&Medicine” Vol. 20, 1996, nr 7, s. 979-983.
56. Clemens M.R., *Antioxidant therapy in hematological disorders*, „Adv Exp Med Biol” Vol. 264, 1990, s. 423-433.
57. Clemens M.R. [et al.], *Plasma vitamin E and beta-carotene concentrations during radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation*, „The American Journal of Clinical Nutrition” Vol. 51, 1990, nr 2, s. 216-219.
58. Meister A., *Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy*, „Pharmacol Ther” Vol. 51, 1991, nr 2, s. 155-194.
59. Mitchell J.R. [et al.], *Alkylation and peroxidation injury from chemically reactive metabolites*, „Adv Exp Med Bio” 1981, 136 Pt A, s. 199-223.
60. Dwivedi C., Abu-Ghazaleh A., Guenther J., *Effects of diallyl sulfide and diallyl disulfide on cisplatin-induced changes in glutathione and glutathione-S-transferase activity*, „Anticancer Drugs”, 7(7), s. 792-4.
61. Bhuvaramurthy V., Balasubramanian N., Govindasamy S., *Effect of radiotherapy and chemoradiotherapy on circulating antioxidant system of human uterine cervical carcinoma*, „Molecular and Cellular Biochemistry” Vol. 158, 1996, nr 1, s. 17-23.
62. Navarro J. [et al.], *Blood glutathione as an index of radiation-induced oxidative stress in mice and humans*, „Free Radical Biology&Medicine” Vol. 22, 1997, nr 7, s. 1203-1209.
63. Appenroth D. [et al.], *Beneficial effect of acetylcysteine on cisplatin nephrotoxicity in rats*, „Journal of Applied Toxicology” Vol. 13, 1993, nr 3, s. 189-92.
64. Anderson M.E., Naganuma A., Meister A., *Protection against cisplatin toxicity by administration of glutathione ester*, „FASEB Journal” Vol. 4, 1990, nr 14, s. 3251-3255.
65. Hadjeri M. [et al.], *Modulation of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by flavonoid derivatives and analogues*, „J Med Chem” Vol. 46, 2003, nr 11, s. 2125-21231.
66. Hofmann J. [et al.], *Enhancement of the antiproliferative activity of cis-diamminedichloroplatinum(II) by quercetin*, „Int J Cancer” Vol. 45, 1990, nr 3, s. 536-539.
67. Hoffman R., Graham L., Newlands E.S., *Enhanced anti-proliferative action of busulphan by quercetin on the human leukaemia cell line K562*, „Br J Cancer” Vol. 59, 1989, nr 3, s. 347-348.
68. Sliutz G. [et al.], *Drug resistance against gemcitabine and topotecan mediated by constitutive hsp70 overexpression in vitro: implication of quercetin as sensitiser in chemotherapy*, „Br J Cancer” Vol. 74, 1996, nr 2, s. 172-177.
69. Khanduja K.L. [et al.], *Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced lung tumorigenesis by ellagic acid and quercetin in mice*, „Food and Chemical Toxicology” Vol. 37, 1999, nr 4, s. 313-318.
70. Verma A.K. [et al.], *Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene- and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin*, „Cancer Res” Vol. 48, 1988, nr 20, s. 5754-5758.
71. Austin C.A. [et al.], *Site-specific DNA cleavage by mammalian DNA topoisomerase II induced by novel flavone and catechin derivatives*, „Biochem J” 1992, 282 (Pt 3), s. 883-889.
72. Wang H.K., *The therapeutic potential of flavonoids*, „Expert Opin Investig Drugs” Vol. 9, 2000, nr 9, s. 2103-2119.