



Renata Musielińska, Barbara Bus

Akademia im. Jana Długosza

al. Armii Krajowej 13/15, 42-200 Częstochowa

e-mail: r.musielinska@ajd.czest.pl

PRZEGLĄD WYBRANYCH ANTYOKSYDANTÓW W ASPEKCIE BEZPIECZEŃSTWA ICH STOSOWANIA

Streszczenie. Coraz częściej popularne staje się przyjmowanie antyoksydantów w dużych ilościach bez określenia nań zapotrzebowania dla danej osoby. Celem artykułu było zebranie dotychczasowej wiedzy na temat wybranych antyoksydantów, ich wpływu na organizm ludzki oraz bezpieczeństwa ich przyjmowania. Zakres pracy obejmował szczegółowy przegląd literatury, analizę wyników różnych badań (zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*) dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji o działaniu antyoksydacyjnym oraz próbę wyciągnięcia wniosków z prezentowanych informacji.

Słowa kluczowe: antyoksydanty, ryzyko, bezpieczeństwo stosowania, wolne rodniki, żywność.

AN OVERVIEW OF SELECTED ANTIOXIDANTS IN THE ASPECT OF SAFETY THEIR APPLICATION

Abstract. It is becoming popular to taking antioxidants in large quantities without determining the dose need for a person. The aim of the article was to gather existing knowledge on the topic of selected antioxidants, their impact on the human body and the safety of their reception. The scope of work included a detailed review of the literature, analysis of the results of various studies (both *in vivo*, and *in vitro*) on the safety of substances with antioxidant activity and try to draw conclusions from presented information.

Keywords: antioxidants, risk, safety, free radicals, food.

Wprowadzenie

Powszechnie wiadomo, że organizm ludzki do prawidłowego funkcjonowania potrzebuje określonej dawki składników pokarmowych. Poza głównymi składnikami diety (węglowodanami, tłuszczami, białkami), aby móc funkcjonować w sposób prawidłowy, musi być on zaopatrywany również w inne substancje. Zaliczamy do nich makro- i mikroelementy, witaminy i inne antyoksydanty, które zapewniają specyficzną równowagę w organizmie, ograniczając liczbę pojawiających się cząsteczek z niesparowanym elektronem, czyli wolnych rodników. Słabe systemy antyoksydacyjne naszego organizmu przyczyniają się do wytwarzania zbyt dużych ilości reaktywnych form tlenu i dochodzi do stresu oksydacyjnego (tlenowego). Może on być przyczyną chorób nowotworowych czy wirusowych. Warto pamiętać, że przeciwutleniacze rzadko działają samodzielnie. Przeważnie współdziałają one ze sobą (przykład odtwarzania tokoferolu przez witaminę C) oraz z innymi przeciwutleniaczami, zarówno egzogennymi, jak i endogennymi. Są częścią złożonego systemu, nazywanego barierą antyoksydacyjną. Związki o charakterze antyoksydacyjnym odgrywają zatem istotną rolę w wielu procesach zachodzących w organizmie, a ich niedobór czy też nadmiar może wyrządzić różnego rodzaju szkody, począwszy od lekkich objawów chorobowych, a skończywszy, w skrajnych przypadkach, nawet na śmierci.

Charakterystyka poszczególnych antyoksydantów

Antyoksydanty (przeciwutleniacze) to substancje, które stanowią ochronę przed wolnymi rodnikami, wstrzymując lub opóźniając proces utleniania. Hamują oksydację i przekształcają rodniki w ich nieaktywne pochodne. ADS (*antioxidant defence system*) to antyoksydacyjny układ ochronny, obejmujący czynniki ochronne i mechanizmy naprawcze organizmu. Główna funkcja systemu naprawczego ADS polega na zablokowaniu początkowej fazy reakcji utleniania, a także na naprawie uszkodzeń, które powstały wcześniej. Przeciwutleniacze mogą być zarówno egzogenne, jak i endogenne. Antyoksydanty to nie tylko naturalne substancje roślinne, ale także jony metali przejściowych (cynku, selenu i manganu) [10, 15].

Witaminy (A, E, C)

Witaminy spełniają różnorodne funkcje w organizmie ludzkim. Niektóre syntetyzowane są przez organizm, jednak większość z nich musi zostać dostarczona z pożywieniem. Określenie zapotrzebowania człowieka jest trudne, zależy bowiem od wielu czynników, takich jak: wiek, stan zdrowia czy tryb życia.

Objawy wywołane przez niedobór witamin są to awitaminozy, a te spowodowane przez ich nadmiar nazywane są hiperwitaminozami [24, 42]. Badania wykazują, że witaminy C, E, A oraz karotenoidy, oprócz funkcji zapobiegania niedoborom, pełnią jeszcze jedną ważną funkcję, a mianowicie uczestniczą w walce organizmu z wolnymi rodnikami i reaktywnymi formami tlenu (RFT). Badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały, że przewlekłe (nawet pozornie niewielkie) niedobory witamin antyoksydacyjnych mogą powodować zmiany w organizmie, prowadzące do powstawania miażdżycy oraz chorób nowotworowych. W czasie intensywnego wysiłku fizycznego, w szkodliwych warunkach środowiska czy w sytuacjach stresowych, zapotrzebowanie na witaminy antyoksydacyjne rośnie. Więcej takich witamin powinny organizmowi dostarczać również osoby palące, w przypadku których dochodzi do wytwarzania większej ilości wolnych rodników. Należy tu zaznaczyć, że wolne rodniki obecne są również w dymie papierosowym, wydychanym przez palacza oraz w dymie wydostającym się z tlącego papierosa, co stanowi zagrożenie dla biernych palaczy [31, 39].

Antyoksydacyjne działanie retinolu zostało wielokrotnie potwierdzone zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. W pełni jego zdolności do wymiatania RFT mogą się ujawnić przy niezbyt wysokich ciśnieniach tlenu. Witamina A może wchodzić w reakcje z wolnymi rodnikami nadtlenkowymi, przerywając reakcje peroksydacji lipidów, przy czym powstają wodorotlenki. Może również reagować bezpośrednio z reaktywnymi formami tlenu, przekształcając się przy tym w epoksyd retinoidowy. Może więc uczestniczyć w obydwu liniach obrony przed reaktywnymi formami tlenu (1– wygaszanie tlenu singletowego, 2– wymiatanie wolnych rodników) [5, 27]. Retinol wykazuje działanie ochronne w stosunku do niektórych organelli, np. mitochondriów i mikrosomów, zapobiegając peroksydacji lipidów [54]. Jak wskazują wyniki badań, przyjmowanie pożywienia bogatego w witaminę A może zmniejszać zachorowalność na raka okrężnicy, płuc, piersi i innych. Witamina A może wykazywać także działanie prooksydacyjne, ujawniające się w warunkach wysokiego ciśnienia tlenu (porównywalnego z atmosferycznym). Takie ciśnienie w organizmie może być osiągnięte jedynie w nabłonku wyściełającym drogi oddechowe. W tych warunkach retinol może ulec autooksydacji, co prowadzi do reakcji łańcuchowej peroksydacji [27]. Wiele wyników badań wskazuje, iż witamina ta wykazuje działanie przeciwnowotworowe, jednak jest ono mocniejsze kiedy witamina ta występuje w połączeniu z innymi witaminami antyoksydacyjnymi.

Większość funkcji kwasu askorbinowego w organizmie bazuje na oddaniu elektronów. Witamina ta neutralizuje działanie reaktywnych form tlenu. W ten sposób pomaga chronić kwasy nukleinowe, lipidy i białka przed uszkodzeniami oksydacyjnymi. Leczenie chorób nowotworowych z użyciem kwasu askorbinowego spopularyzował Linus Pauling (amerykański fizyk i chemik). Badania dowiodły [70], iż witamina C podana w wysokich stężeniach wywiera

toksyczne działanie na komórki nowotworowe oraz, że kwas askorbinowy podany dożylnie korzystnie wpływa na leczenie chorób nowotworowych. Podanie dożylnie działa lepiej niż doustne, ponieważ umożliwia znaczne zwiększenie stężenia podanej witaminy (do 70 razy więcej niż w dawce doustnej). Tylko tak duże stężenie uaktywnia przeciwnowotworowe działanie witaminy [33]. Witamina C, jako kofaktor, bierze udział w biosyntezie kolagenu (poprzez uczestnictwo w reakcjach hydroksylacji). Wyniki badań *in vitro* wskazują, iż kwas askorbinowy może działać również prooksydacyjnie, ponieważ w wyniku jego oksydacji powstają produkty typu reduktonów i nadtlenek wodoru. Askorbinian jest zdolny do redukcji jonów metali, które z kolei mogą prowadzić do redukcji tlenu. Istnieje duże prawdopodobieństwo uczestniczenia kwasu askorbinowego w reakcji Fentona oraz cyklu Habera-Weissa, ze względu na wyższe właściwości prooksydacyjne w obecności jonów Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , a także ich inhibicję w obecności katalazy (enzymu katalizującego rozkład nadtlenu wodoru do wody i tlenu). Jednak uważa się, że zdolności prooksydacyjne askorbinianu mogą ujawnić się jedynie w towarzystwie jonów metali przejściowych, dlatego też pojawiają się wątpliwości co do istnienia *in vivo* prooksydacyjnych skłonności tej witaminy [5]. Witamina C, która jest witaminą szczególnie wśród antyoksydantów, ze względu na brak toksyczności w dużych dawkach, mogła być przebadana nie tylko pod kątem działania prewencyjnego, ale również leczenia (bez narażania zdrowia pacjenta). O ile badacze w zasadzie są zgodni co do prewencyjnego oddziaływania witaminy C w przypadku chorób, których przyczyną są wolne rodniki, to konflikt pojawia się w kwestii suplementowania tą witaminą w trakcie leczenia. Według jednych badaczy małe dawki działają lepiej niż duże, według innych natomiast jest zupełnie odwrotnie. Jeszcze inne badania wskazują, że stosowanie witamin antyoksydacyjnych może chronić również komórki nowotworowe, dlatego obecnie nie jest wskazane podawanie tych witamin podczas terapii przeciwnowotworowych.

Witamina E (alfa-tokoferol) ma działanie ochronne dla fosfolipidów znajdujących się w błonach komórkowych, lipoproteinach i lipidach. Utrzymuje prawidłowy potencjał oksydoredukcyjny, usuwa wolne rodniki organiczne oraz hamuje działanie tlenu singletowego [26, 56, 68]. O możliwości reakcji witaminy E z tlenem singletowym decyduje wolna grupa hydroksylowa w szóstej pozycji chromanowego pierścienia. Jeżeli ta grupa uległa estryfikacji, tokoferole stają się niereaktywne w stosunku do tlenu singletowego [5]. Badania wskazują, że witamina ta obecna w diecie pozwala redukować szkodliwe skutki działania dymu papierosowego, polegające na wywoływaniu stresu oksydacyjnego. Tokoferole oddziałują również na układ immunologiczny, zapobiegając i przerywając postępujące reakcje oksydacji oraz niwelując reaktywne formy tlenu [18]. Randomizowane badania przeprowadzone przez M. Jarosza i współprac. [35] wykazują skuteczność stosowania witamin antyoksydacyjnych w leczeniu przewlekłego zapalenia trzustki (PZT). Wyniki badań wskazują, że podawanie

chorym witamy C w dawce 400 mg na dobę oraz witaminy E w dawce 300 mg skutecznie leczy objawy PZT, do których należą między innymi upośledzenie wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej czynności trzustki oraz ból [35]. Z innych badań wynika, że suplementacja witaminą E w dawce 280 mg dziennie przez co najmniej 20 tygodni powoduje zmniejszenie ilości zmodyfikowanych oksydacyjnie pirymidyn, znajdujących się w DNA limfocytów. Również w badaniu *in vitro* podanie 30 mikromoli witaminy E do hodowli limfoblastów człowieka, przyczyniło się do obniżenia poziomu uszkodzeń DNA. Według innych badaczy nie występuje korelacja między suplementacją witaminą E a naprawą uszkodzeń DNA komórkowego [27]. Witamina ta, jako drugi bardzo ważny witaminowy antyoksydant, chroni organizm przed wolnymi rodnikami, poprzez zapobieganie peroksydacji lipidów. Uczestniczy również w regulacji ekspresji określonych genów. Jednak i w wypadku tej witaminy (podobnie jak w przypadku witaminy C) pojawiają się sprzeczności co do podawania jej podczas terapii przeciwnowotworowej. Obecnie jest to niewskazane.

Ze względu na sprzeczność wyników badań dotyczących wykorzystania antyoksydantów w leczeniu osób chorych na nowotwory, podawanie ich w trakcie trwania terapii może być niewskazane. Przyjmowanie przez chorych żywności z dużą zawartością witamin antyoksydacyjnych może przyczynić się do zmniejszenia skuteczności leczenia [48].

Reaktywne formy tlenu często początkują proces apoptozy komórek. Im większa jest ich zawartość, tym większa możliwość zaprogramowanej śmierci komórek. Podobny proces zachodzi w przypadku komórek nowotworowych (wzmocniony proces usuwania uszkodzonych komórek poprzez apoptozę). Można więc wnioskować, iż wzmożona ilość reaktywnych form tlenu może hamować wzrost guza. Często również sposób leczenia (radioterapia oraz niektóre chemioterapeutyki) polega na wywołaniu rozpadu komórek nowotworu poprzez generowanie wolnych rodników. Z danych literaturowych wynika, że antyoksydanty nieenzymatyczne, których przedstawicielami są również antyoksydacyjne witaminy, poprzez inaktywację reaktywnych form tlenu mogą powodować zahamowanie apoptozy oraz zmniejszać przeciwnowotworowe działanie leku. Nasuwa się tu zatem wniosek, że żywność bogata w witaminy antyoksydacyjne może w pewnej mierze obniżyć skuteczność leczenia przeciwnowotworowego [48].

Polifenole

Polifenole są metabolitami wtórnymi roślin. Wśród polifenoli można różnić między innymi flawonoidy (w tym: flawonole, flawanole, flawanony, flawony, antocyjany, izoflawony), czy też stilbeny (resweratrol). Wykazują one działanie antyoksydacyjne oraz immunomodulujące [55]. Flawonoidy obecne są głównie w zewnętrznych częściach roślin (w skórce owoców, liściach itp.). Istnieje przekonanie, że związki te dzięki swoim właściwościom przeciwutleniają-

cym mają zapobiegać chorobom serca (obniżenie poziomu tromboksanu) oraz chronić DNA. Okazuje się jednak, że zmniejszenie poziomu tromboksanu do istotnego poziomu w warunkach *in vitro*, nie ma przełożenia na *in vivo*. Dzieje się tak, ponieważ nawet bardzo wysoka dawka kwercetyny nie doprowadzi do efektu analogicznego do *in vitro*. Dlatego działanie zdrowotne tych związków nie jest w tym momencie możliwe do wyjaśnienia jedynie ich przeciwutleniającym działaniem. Bardzo ważną cechą polifenoli jest także to, że są one zdolne do stabilizowania witaminy C, a więc do ochrony przed jej utlenianiem. Duże ilości tych związków znajdziemy w: cebuli, jabłkach, jagodach, brokułach, czerwonym winie (flawonole), czarnej i zielonej herbacie, nasionach kakao. Jednak pomimo wielu dowodów na korzystne działanie polifenoli w piśmiennictwie [43, 60] możemy znaleźć też informacje, iż mogą one również w określonych warunkach przejawiać aktywność prooksydacyjną. Galati i współpracownicy [22] udowodnili, że peroksydaza może metabolizować obecne w diecie związki polifenolowe z pierścieniami fenolowymi. W wyniku czego powstają rodniki fenolowe o charakterze prooksydacyjnym. Badacze zaobserwowali także szybsze utlenianie ludzkiej oksyhemoglobiny oraz udział w hemolizie erytrocytów przez polifenole zawierające pierścienie fenolowe [26].

Stilbeny to produkty wtórnego metabolizmu roślin, powstające w odpowiedzi na sytuacje stresowe. Chronią one roślinę przed radiacją UV czy zainfekowaniem np. grzybami. Jednym z ciekawszych przedstawicieli tej grupy jest resweratrol (3,4,5-trihydroksystilben). Występuje on między innymi w czerwonych winogronach (skórka), orzeszkach ziemnych czy owocach morwy. Forma **cis** tego związku ma silny potencjał antyoksydacyjny. Resweratrol, podobnie jak kwercetyna, ma obniżać poziom tromboksanu, a co za tym idzie – zapobiegać powstawaniu zakrzepów oraz obniżać napięcie ścian naczyń krwionośnych (spadek ciśnienia tętniczego). Jest on również czynnikiem przeciwmutagennym, hamującym powstawanie i rozwój nowotworów oraz zapobiega tworzeniu się zakrzepów krwi [43, 60].

Jony metali przejściowych – cynku, seleniu i manganu

Cynk jest mikroelementem pełniącym wiele istotnych ról w organizmie człowieka: reguluje działanie układu odpornościowego, wpływa na procesy zapamiętywania, warunkuje prawidłowy rozwój. Wchodzi w skład ponad trzystu enzymów, między innymi polimeraz DNA i RNA (niezbędnych enzymów do zajścia replikacji i transkrypcji), dysmutazy ponadtlenkowej czy anhidrazy węglanowej. Uczestniczy w produkcji różnych hormonów, między innymi testosteronu czy insuliny, bierze udział w stabilizacji błon komórkowych oraz wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego. Ponadto cynk jest kofaktorem tyminy, hormonu grasicy, indukującego różnicowanie limfocytów T.

Z badań [59, 71] wynika, że podawanie związków cynku podczas choroby (przeziębienia) znacząco skraca czas trwania choroby, w porównaniu z placebo. Związek ten pełni także istotną rolę antyoksydacyjną. Dzięki obecności w dysmutazie ponadtlenkowej, stanowiącej pierwszą linię obrony przed wolnymi rodnikami, pomaga w ochronie organizmu przed uszkodzeniami oksydacyjnymi [41]. Niedobór tego pierwiastka często jest spowodowany niedożywieniem, spożywaniem mało urozmaiconych pokarmów, czy niektórymi chorobami. W organizmie ludzkim powinny znajdować się 2–3g cynku, a 90% z tego w mięśniach i kościach. Istnieją trzy różne drogi przyswajania cynku przez organizm. Pierwsza z nich to przyswajanie przez drogi oddechowe (inhalacja), druga to wchłanianie poprzez skórę, ostatnia – przez układ pokarmowy. Zalecane dzienne spożycie cynku dla osoby dorosłej powinno mieścić się w granicach 8–11mg, w zależności od płci [23, 57].

Działanie antyoksydacyjne cynku obejmuje dwa mechanizmy: ochronę grup sulfhydrylowych białek oraz zmniejszenie powstawania rodnika OH z nadtlenu wodoru, w wyniku działania antagonistycznego w stosunku do metali przejściowych o aktywności redoks, takich jak miedź czy żelazo. Niedobór cynku powoduje większą podatność organizmu na działanie stresu oksydacyjnego. Jak wynika z badań przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, niedobór cynku, może być przyczyną zaniku tkanki limfatycznej oraz hamowania produkcji limfocytów T, co wpływa na osłabienie układu immunologicznego [58, 78]. Korzystne działanie długotrwałego podawania cynku w odpowiedniej ilości może być powiązane z indukcją innej substancji, służącej jako ostateczny przeciwutleniacz. W tym przypadku mogą być to metalotioneiny (drobnocząsteczkowe białka bogate w cysteinę). Cynk może indukować działanie metalotionein w różnych narządach, a tym samym wykazywać działanie przeciwutleniające [58].

Selen również jest pierwiastkiem, którego śladowe ilości są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Jest on dostarczany z pożywieniem i najlepiej przyswajany z produktów pochodzenia zwierzęcego, a jego średnia zawartość w organizmie powinna wynosić 60–110µg/l. Biologicznie aktywny selen występuje w organizmie przeważnie w postaci selenoaminokwasów, składających się na białka enzymatyczne (np. peroksydaza glutationowa). W organizmie zarówno organiczne (selenocysteina, selenometionina), jak i nieorganiczne (selenin, selenian) związki selenu są łatwo metabolizowane do różnych form metabolitów. Szacuje się, że ludzie mają około 25 selenoprotein. Całkowite znaczenie selenoprotein nie zostało do końca poznane. Ze względu na swoje działanie przeciwutleniające, zostały przebadane pod kątem chemoprewencji nowotworów, chorób serca oraz odporności [8, 41]. Antyoksydacyjne działanie tego związku polega na ochronie przed uszkodzeniem komórek na skutek działania reaktywnych form tlenu i reaktywnego azotu. Selenoenzymy, które wykazują najsilniejsze działanie antyoksydacyjne, obejmują

6 grup: GPx1, GPx3, GPx4, GPx5 i GPx6. Innymi niezbędnymi selenoenzymami są: TrxR, które używają trioredoksyn jako substratu do utrzymania systemu Trx/TrxR w stanie zredukowanym w celu usuwania szkodliwego nadtlenu wodoru [4, 37].

W badaniach na zwierzętach [17] potwierdzono, iż niedobór selenu powoduje spadek aktywności LDL-receptora, odgrywającego ważną rolę w regulowaniu poziomu cholesterolu w osoczu. Obecność odpowiedniej ilości selenu przyczynia się do zmniejszania wytwarzania utlenionego LDL, a więc wiąże się z rzadszym występowaniem chorób serca [77]. Obiecujące wydają się również badania Clarka i współpracowników, którzy donieśli, że u ludzi uzupełniających swoją dietę związkami selenu (głównie w formie selenometioniny) występuje o wiele niższa zachorowalność na raka [13]. Niedobór selenu może prowadzić do powstania choroby Keshan (kardiomiopatii rozstrzeniowej) [6]. Prowadzi także do upośledzenia funkcji układu odpornościowego [10].

Mangan jest pierwiastkiem fizjologicznie występującym w organizmie i niezbędnym do zachowania jego prawidłowych funkcji. Niedobory tego pierwiastka występują stosunkowo rzadko. Mangan wchodzi w skład wielu ważnych enzymów, między innymi dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), dehydrogenazy kwasu cytrynowego czy też syntetazy ferrezylopirofosforanowej, i jest związkiem o wysokim potencjale redukcyjnym. Mn jest także kofaktorem arginazy, która jest odpowiedzialna za wytwarzanie mocznika w wątrobie. W mózgu natomiast 80% manganu wiąże się ze specyficznym dla astrocytów enzymem syntetazy glutaminowej, gdzie Mn pełni funkcję regulacyjną. Mangan, jako antyoksydant, uczestniczy w usuwaniu szkodliwych produktów ubocznych metabolizmu tlenu, na przykład anionorodnika ponadtlenkowego czy też nadtlenu wodoru [2, 15]. Zanotowano przypadki niedoborów manganu w populacjach ludzi stosujących dietę o zawartości manganu: 2–4 mg dziennie, obserwowano u nich deformacje kości oraz zmiany skórne [20]. Konsekwencjami niedoboru manganu mogą być ponadto: zmieniony metabolizm węglowodanów, zmniejszenie metabolizmu glukozy, zaburzenia metabolizmu lipidów, zaburzenia działania i syntezy insuliny (większa zachorowalność na cukrzycę typu drugiego). Zaobserwowano niższy poziom tego związku u osób z chorobami: padaczką, osteoporozą, fenyloketonurią i kilkoma innymi [36]. Wykazano także korzystny wpływ związków manganu na pracę mięśnia sercowego, między innymi poprawę kurczliwości [11]. Jednak jak powszechnie wiadomo, mangan jest substancją neurotoksyczną i nie należy przekraczać dawki zalecanego spożycia [69]. Mangan może dostać się do mózgu trzema różnymi sposobami: (1) za pośrednictwem naczyń włosowatych komórek śródbłonna bariery krew – mózg, (2) poprzez naczyńniczkę spłotu bariery krew – płyn mózgowo-rdzeniowy oraz poprzez nerw węchowy w jamie nosowej bezpośrednio do mózgu [15]. Większość zgłaszanych przypadków poważnych zatrucí wiąże się z wdychaniem manganu z powietrza i dotyczy głównie narażenia zawodowego. Takie zatrucia

odnotowano między innymi u górników pracujących w kopalniach [14] i spawaczy [12].

Bezpieczeństwo stosowania związków antyoksydacyjnych

Izoflawony należą do rodziny polifenoli, które są podobne ze względu na ich aktywność estrogenową. Z powodu tej działalności mogą one mieć zarówno pozytywny jak i negatywny wpływ na organizm ludzki. Całkowity poziom izoflawonów w osoczu wynosi na ogół od 0,05 do 5 mmol/l. Nawet w populacjach azjatyckich, które reprezentują konsumentów spożywających duże ilości produktów bogatych w izoflawony (np. soi), poziom jest podobny. Spożycie izoflawonów w zachodniej diecie jest szacowane na 0,2–5 mg dziennie, podczas gdy tradycyjna azjatycka dieta dostarcza 20–120 mg izoflawonów na dzień. Okazuje się, że wysokie spożycie tych związków koreluje ze zmniejszoną płodnością u zwierząt i antyluteinizującym wpływem hormonów wśród kobiet przed menopauzą. Pojawiają się również obawy dotyczące dojrzewania płciowego niemowląt otrzymujących bardzo wysoki poziom izoflawonów w mieszankach dla niemowląt na bazie soi. Ma to szczególne znaczenie dla chłopców, którzy normalnie wykazują wydzielanie hormonu luteinizującego od urodzenia do wieku 6 miesięcy.

Podkreślić należy korzystny wpływ izoflawonów w rozwoju raka poprzez hamowanie pewnych enzymów, co było obserwowane na poziomach, które są znacznie wyższe (w niektórych > 20 razy) niż te zauważalne w osoczu ludzkim w warunkach normalnych. Na tych poziomach izoflawony mogą mieć skutki antyandrogeniczne, wywierając wpływ na płodność kobiet i mężczyzn i rozwój seksualny w okresie życia płodowego i po urodzeniu oraz wywołując zanik jąder. Spożywanie polifenoli może mieć również skutki anty-odżywcze. Hamowanie niehemowego wchłaniania żelaza w okresie wysokiego spożycia herbaty jest równie dobrze znane; wysokie spożycie polifenoli może zwiększać ryzyko uszczuplenia żelaza w populacji osób z niskim z poziomem żelaza, co jest niebezpieczne z uwagi na wywoływanie niedokrwistości. Ważny w tym kontekście jest fakt, że główne źródło polifenoli, takie jak herbata, kawa czy wino, które są regularnie spożywane z posiłkami, nie zawierają witaminy C, która to wzmacnia absorpcję niehemowego żelaza. Ponadto proantocyjanidyny (skondensowane taniny) zostały uznane za związki antyodżywcze (przy wysokich dawkach), w szczególności w żywieniu zwierząt, ponieważ są one zdolne do oddziaływania z białkami i hamują działanie niektórych enzymów. Polifenole mogą wpływać także na biodostępność niektórych leków [50].

Podczas badań wykonywanych z udziałem utlenionego askorbinianu (dehydroaskorbinianu) zaobserwowano, iż może on być źródłem lizy erytrocytów oraz przyczyniać się do hamowania różnego rodzaju reakcji metabolicznych

i transportu. Posądzano go również o uszkodzanie komórek beta trzustki oraz zdolność inaktywacji białek (np. heksokinazy), na skutek oddziaływania z ich grupami tiolowymi. Jednak poza tymi szkodliwymi działaniami utlenionego askorbinianu dowiedziono również jego korzystnych właściwości. Dehydroaskorbinian może, poprzez działanie na limfocyty oraz komórki limfoidalne, pobudzać czynność transaldolazy, dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i dehydrogenazy 6-fosfoglukonianowej (enzymów obecnych w cyklu pentozowym), a także podwyższać poziom glutationu [5].

Według badań poziom witaminy C we krwi osób chorych na nowotwory jest istotnie niższy niż u osób nieobarczonych tymi chorobami. Na tej podstawie przypuszcza się, że dieta dostarczająca odpowiednich ilości witaminy C może mieć wpływ na obniżenie ryzyka powstania nowotworów. Jednakże jeśli weźmiemy pod uwagę wszystkie wyniki badań interwencyjnych i epidemiologicznych nad wpływem kwasu askorbinowego na proces karcynogenezy, okazuje się, że nie są one jednoznaczne. Część autorów [25, 28, 53] wykazuje działanie prewencyjne kwasu askorbinowego, z kolei wyniki innych badań [44, 46] wskazują na brak wpływu tej witaminy na karcynogenezę. W jednej z prac przeglądowych (analiza czterdziestu sześciu badań) autorka wykazuje, iż znaczenie ma dawka przyjmowanej witaminy. Spożycie kwasu askorbinowego w niskim stężeniu powoduje około dwukrotny wzrost ryzyka zachorowalności na raka w stosunku do przyjmowania tej witaminy w wysokich stężeniach [68].

Z danych literaturowych wynika, że podawanie witaminy C w celach terapeutycznych (duże dawki) podnosi stężenie sodu we krwi, natomiast obniża poziom potasu (co w dłuższym okresie czasu może prowadzić do jego niedoborów) [29, 62]. Ponadto nie powinno się jej podawać w zestawieniu z niektórymi lekami, ponieważ mogą powodować niszczenie witaminy B₁₂ (również nie zaleca się podawania obu witamin jednocześnie). Z uwagi na niekompatybilność chemiczną, witamina C nie może być stosowana z lekami o właściwościach oksydacyjnych, ponieważ będzie zaburzać ich działanie. Powinna natomiast być podawana przy zapewnieniu odpowiedniej dawki witaminy E dla organizmu, w celu niedopuszczenia do powstania mutagennych związków eteno-2-deoksyadenozyny, do czego może dojść w przypadku selektywnego stosowania witaminy C przy zapobieganiu peroksydacji lipidów [62, 63].

Karotenoidy, należące do najczęściej występujących polienowych barwników roślinnych, o charakterze antyoksydacyjnym, wykazują, według badań [40], działanie ochronne w stosunku do komórek oraz działanie antynowotworowe. Zwraca uwagę fakt, iż do tej pory nie ustalono dziennego zapotrzebowania na wszystkie związki należące do tej grupy. Jednak, jak się okazuje, ich przyjmowanie nie zawsze jest bezpieczne. Osoby, które przyjmują karotenoidy (szczególnie w postaci suplementów) w dużych ilościach, mogą być narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór płuc. Jeszcze bardziej narażone są osoby palące, u których ryzyko to jest podwójone [40, 46].

Selen również jest uznawany za związek o właściwościach antyoksydacyjnych, mających szczególne znaczenie w działaniach prewencyjnych wobec nowotworów u mężczyzn – badania wykazały, iż zmniejszony poziom selenu koreluje ze zwiększoną zapadalnością na raka prostaty [73]. Mówi się również o korzystnym wpływie tego pierwiastka przy chorobach serca [21, 75, 77]. Dane te nie są do końca jednoznaczne, ponieważ niektóre badania epidemiologiczne nie wykazują związku między chorobami serca a stężeniem selenu w organizmie [32]. Jednak i tutaj bardzo istotna jest dawka, nie powinna bowiem przekraczać poziomu 106 mikrogramów na litr surowicy, gdyż zbyt wysokie dawki tego związku wiążą się z aż 25% wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwór płuc [73]. Ponadto jest to związek toksyczny. Zbyt duże dawki tego związku prowadzą do zatrucia, co wiąże się z wystąpieniem takich objawów, jak: biegunka, zmęczenie, wypadanie włosów, ból stawów, przewlekłe zmęczenie [47]. Również badania związków selenu z chorobami serca nie są jednoznaczne; badania przeprowadzone przez Stranges i współprac. dowodzą, iż suplementacja związkami selenu przy chorobach serca nie wykazuje korzystnego działania [67]. Inne natomiast sugerują ich korzystny wpływ poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego [67, 75]. Suplementacja selenem u osób ze zwiększonym stężeniem tego pierwiastka w organizmie, jak wskazują badania, wiąże się nawet z 25% zwiększeniem ryzyka zachorowania na nowotwór płuc [7]. W skrajnych przypadkach nadmierna suplementacja związkami selenu może nawet doprowadzić do śmierci. Za przykład służyć może przypadek 75-latka, który zmarł na skutek przyjmowania zbyt dużych dawek tego suplementu, po przeczytaniu w Internecie informacji jakoby ten związek miał leczyć raka prostaty [65].

Cynk, w porównaniu do innych metali o podobnych właściwościach, nie jest szczególnie szkodliwy. Wydaje się, że jest substancją korzystnie wpływającą na zdrowie, wzmacniającą naturalną odporność człowieka. Badano jego działanie pod różnymi kątami; w ekspozycji na powierzchnię skóry nie wykazał negatywnego działania (brak oznak podrażnienia skóry) [1, 78]. Na skutek wdychania związków cynku znajdujących się w dymie pochodzącym z procesów przemysłowych może dojść to powstania tzw. gorączki metalicznej; jest to choroba przemysłowa spowodowana głównie przez wdychanie tlenu cynku i dotyczy przeważnie pracowników mających bezpośredni kontakt z oparami związków cynku podczas procesu technologicznego. Daje objawy takie jak: ból w klatce piersiowej, duszności czy kaszel. Nie jest ona jednak zagrożeniem dla życia, a objawy oddechowe ustępują po kilku dniach. Jeżeli chodzi o przyjmowanie związków cynku drogą pokarmową, dostarczany w odpowiednich ilościach, ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające, korzystnie wpływa na stan zdrowia człowieka, a jego niedobór może przyczyniać się do zmniejszenia odporności, osłabienia układu immunologicznego oraz powstawania chorób, między innymi nowotworowych. Jednak zbyt duże dawki tej substancji mogą prowadzić do niebezpiecznych zmian w organizmie człowieka. Do na-

tychmiastowych działań wynikających z zatrucia cynkiem możemy zaliczyć objawy takie jak: wymioty, utrata apetytu, bóle głowy [64]. Długotrwałe przyjmowanie wysokich dawek tego związku może także prowadzić do powstawania zmian nowotworowych [51, 57, 61]. Dla przykładu, z badań wynika, iż u mężczyzn przyjmujących ekstremalnie wysokie dawki cynku przez długi czas występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka prostaty [45]. Ponadto wykazano, iż wysoki poziom wewnątrzkomórkowego cynku indukuje śmierć komórek w różnych typach tkanek [19, 74]. Długotrwałe przyjmowanie wysokich dawek cynku może doprowadzić również do zmian w metabolizmie niektórych pierwiastków i powoduje np. hamowanie wchłaniania miedzi i żelaza, co może być równie niebezpieczne dla zdrowia człowieka (niedobór żelaza może prowadzić na przykład do anemii) [78]. Pomimo iż niektóre badania wskazują na korzystne działanie preparatów cynku przyjmowanych podczas przeziębienia [66], niektóre z nich (szczególnie preparaty donosowe) mogą mieć niekorzystne skutki uboczne, np. całkowita utrata węchu [3].

Mangan, pomimo doniesień o korzystnym działaniu na ustrój człowieka, a nawet właściwościach terapeutycznych (np. nabywanie tolerancji na niedokrwienie mięśnia sercowego za pośrednictwem MnSOD), może – w nieodpowiednich dawkach – wykazać właściwości toksyczne [11, 76]. Toksyczność manganu objawia się głównie w środkowym układzie nerwowym i w tkance płucnej (ekspozycja poprzez wdychanie), ale dotyczy także wątroby, układu krążenia i rozrodczego [15].

Przewlekłe dostarczanie w nadmiarze związków manganu prowadzi do powstania zaburzeń neurologicznych, powstałych na skutek uszkodzenia układu piramidowego i pozapiramidowego przez wolne rodniki, ponadto do zespołu parkinsonoidalnego (manganizmu) [52, 69]. Zespół ten wykazuje podobieństwo do idiopatycznej choroby Parkinsona (IPD) na poziomie objawów ze strony układu pozapiramidynowego. Jednak indukowane przez związki manganu uszkodzenia neurologiczne, a co za tym idzie objawy kliniczne – różnią się od objawów opisanych u chorych na IPD. W przypadku działania toksycznego Mn w mózgu uszkodzenie zapoczątkowane zostaje przeważnie w gałce błędej oraz ciele prążkowanym kresomózgowia. Inaczej jest w przypadku idiopatycznej choroby Parkinsona (gdzie neurodegradacja obejmuje głównie istotę szarą). Neurotoksyczność manganu objawia się poprzez fizyczne i psychiczne objawy, a także neurochemiczne zmiany w mózgu człowieka [34, 72]. Objawy, jakie mogą wystąpić na skutek zatrucia manganem, to między innymi: bóle głowy, utrata pamięci, niestabilność emocjonalna czy chwiejny chód. Mangan jest również posądzany o toksyczne właściwości w stosunku do tkanek, komórek mięśniowych i serca, pochodzących od zwierząt, ale niekoniecznie toksyczne dla całego organizmu zwierzęcia czy człowieka. Wysokie stężenia manganu mogą zaburzać pracę serca poprzez blokowanie kanałów wapniowych [15]. Badania doświadczalne na szczurach laboratoryjnych wykazały także, iż pod

wpływem manganu w dużych stężeniach (80 mg/kg) dochodzi do modyfikacji metabolizmu kwasów tłuszczowych oraz zwiększenia ilości lipoprotein LDL i stężenia cholesterolu całkowitego, natomiast zmniejszenia lipoprotein HDL, co może wywierać niekorzystny wpływ na zdrowie (działanie promiażdżycowe) [30, 38].

Podsumowanie

Z przywołanych badań prowadzonych zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* możemy wnioskować, że niektóre witaminy, polifenole oraz jony metali wykazują działanie prewencyjne w zapobieganiu chorobom nowotworowym oraz innym chorobom, których podłoże stanowi nadmierna ilość wolnych rodników. Przy czym należy zaznaczyć, że związki te rzadko działają jako niezależne czynniki. Przeważnie współdziałają one ze sobą (przykład odtwarzania tokoferolu przez witaminę C) oraz z innymi przeciwutleniaczami, zarówno egzogennymi, jak i endogennymi. Można więc uznać, że są one częścią złożonego systemu, nazywanego antyoksydacyjną barierą. Z suplementacji takimi związkami powinni skorzystać sportowcy, osoby uprawiające wzmożony wysiłek fizyczny oraz osoby palące, ponieważ dzięki temu możliwe jest uniknięcie pojawienia się stresu oksydacyjnego. Powinno się jednak najpierw przeprowadzić dokładne badania i określić, jaki związek powinien być w danym przypadku stosowany i w jakiej dawce, gdyż suplementacja związkami o właściwościach antyoksydacyjnych nie zawsze wykazuje korzystne działanie. Na przykład u palaczy nie powinno się stosować karotenoidów, ze względu na działanie wzmacniające efekt prooksydacyjny. Należy również pamiętać, iż niektóre związki, pomimo antyoksydacyjnego działania w niskich dawkach, w stężeniach zbyt wysokich prowadzą do powstania poważnych zmian chorobowych. Tak jest w przypadku w przypadku cynku czy selenu, które dostarczane w odpowiednich ilościach, ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające, korzystnie wpływają na stan zdrowia człowieka. Natomiast zbyt duże dawki tych pierwiastków mogą prowadzić do zachorowania na choroby nowotworowe. Zwraca uwagę fakt, iż nie wszystkie wyniki badań dotyczących oddziaływania substancji antyoksydacyjnych w określonym zakresie są jednoznaczne. Przyczyną niektórych niejednoznaczności w wynikach badań mogą być różnice w wieku i stanie zdrowia badanych, konstytucja biochemiczna danej osoby oraz różnice w stosowanych w tych badaniach biomarkerach określonych chorób. Należy również wziąć pod uwagę, iż nie zawsze dawka związku antyoksydacyjnego, która wykazuje *in vitro* korzystne działanie, będzie działać w identyczny sposób w warunkach *in vivo*. Wysokie dawki syntetycznych przeciwutleniaczy: witamin A, E, C i β -karotenu oraz polifenoli, są często wykorzystywane w długim przedziale czasowym w wielu profilaktycznych i terapeutycznych zastosowaniach medycznych. Ko-

rzystanie z tych suplementów w – sposób niewłaściwy – może, zamiast oczekiwanych efektów korzystnych dla zdrowia, prowadzić do przypadków hiperwitaminozy, zatrucia czy też innych niekorzystnych dla zdrowia człowieka skutków. Dlatego dawki przyjmowanych substancji antyoksydacyjnych powinny być spersonalizowane, a przed przystąpieniem do ich przyjmowania powinno się przeprowadzać analizę zapotrzebowania na daną witaminę czy inną substancję i określić, czy nie wykazuje ona szkodliwego działania w połączeniu z innymi przyjmowanymi lekami.

Literatura

- [1] Agren M.S., Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man, *Dermatologica*, Vol. 180, 1990, p. 36–39.
- [2] Aguirre J.D., Culotta V.C., Battles with iron: manganese in oxidative stress protection, *J Biol Chem*, Vol. 287, 17, 2012, p. 13541–13548, DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R111.312181>.
- [3] Alexander T.H., Davidson T.M., Intranasal zinc and anosmia: the zinc induced anosmia syndrome, *Laryngoscope*, Vol. 116, 2006, p. 217–220, DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000191549.17796.13>.
- [4] Arner E.S., Holmgren A., Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase, *Eur J Biochem*, Vol. 267, 2000, p. 6102–6109.
- [5] Bartosz G., *Druga twarz tlenu*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa, 2013, str. 26-29, 189-198.
- [6] Beck M.A., Antioxidants and viral infections: host immune response and viral pathogenicity, *J Am Coll Nutr*, Vol. 20, 2001, p. 384–388, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2001.10719172>.
- [7] Borawska M.H. and other, The effects of diet on selenium concentration in serum in patients with cancer, *Nutrition and Cancer*, Vol. 61, 5, 2009, p. 629–633, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/01635580902825555>.
- [8] Brenneisen P., Steinbrenner H., Sies H., Selenium, oxidative stress, health aspects, *Mol Aspects Med*, Vol. 26, 2005, p. 256–67, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.004>.
- [9] Brewer M.S., Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action and potential applications, *Comprehensive Reviews In Food Science and Food Safety*, Vol. 10, 2011, p. 221–247, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-4337.2011.00156.x>.
- [10] Broome C.S. and other, An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status, *Am J Clin Nutr*, Vol. 80, 2004, p. 154–62.

- [11] Brurok H. and other, Manganese dipyridoxyl diphosphate: MRI contrast agent with antioxidative and cardioprotective properties?, *Biochem Biophys Res Commun.*, Vol. 254, 1999, p. 768–772, DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1998.0131>.
- [12] Chandra S.V. and other, An exploratory study of manganese exposure to welders, *Clin Toxicol*, Vol. 18, 4, 1981, p. 407–416, DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15563658108990264>.
- [13] Clark L.C. and other, Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional prevention of cancer study group, *JAMA*, Vol. 276, 1996, p. 1957–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.276.24.1957>.
- [14] Couper J., On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs, *Br Ann Med Pharm Vital Stat Gen Sci*, Vol. 1, 1837, p. 41–42.
- [15] Crossgrove J., Zheng W., Manganese toxicity upon overexposure, *NMR Biomed.*, Vol. 17, 2004, p. 544–553, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.931>.
- [16] Czajka A., Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu, *Nowiny Lekarskie*, t. 75, 6, 2006, p. 582–586.
- [17] Dhingra S., Bansal M.P., Attenuation of LDL receptor gene expression by selenium deficiency during hypercholesterolemia, *Mol Cell Biochem*, Vol. 282, 2006, p. 75–82, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-006-1266-1>.
- [18] Dymarska E., Grochowalska A., Krauss H., Wpływ sposobu odżywiania na układ odpornościowy. Immunomodulacyjne działanie kwasów tłuszczowych, witamin i składników mineralnych oraz przeciwutlenia-czy, *Nowiny Lekarskie*, t. 82, 3, 2013, s. 222–231.
- [19] Fraker P.J., Telford W.G., A reappraisal of the role of zinc in life and death decisions of cells, *Proc Soc Exp Biol Med*, Vol. 215, 1997, p. 229–236, DOI: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-215-44132>.
- [20] Friedman B.J., and other, Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet, *J Nutr*, Vol. 117, 1, 1987, p. 133–143.
- [21] Furman C, and other, Thioredoxin reductase 1 is upregulated in atherosclerotic plaques: specific induction of the promoter in human macrophages by oxidized low-density lipoproteins, *Free Radic Biol Med*, Vol. 37, 2004, p. 71–85, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.016>.

- [22] Galati G., Sabzevari O., Wilson J.X., Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics, *Toxicology*, Vol. 177, 2002, p. 91–104, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00198-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00198-1).
- [23] Gapys B., Raszeja-Specht A., Bielarczyk H., Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu, [w:] *Diagnostyka Laboratoryjna*, Vol. 50, 1, 2014, p. 45–52.
- [24] Gawęcki J. (red.), *Witaminy*, Wyd. AR im. Augusta Cieszkowskiego, Poznań, 2002, p. 7–12, p. 45–77.
- [25] Golde D.W., Vitamin C in cancer, *Integr Cancer Ther*, Vol. 2, 2003, p. 158–159, DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1534735403002002009>.
- [26] Gryszczyńska B., Iskra M., Współdziałanie antyoksydantów egzogennych i endogennych w organizmie człowieka, *Nowiny lekarskie*, 2008, t. 77, 1, s. 50–55.
- [27] Guz J., Dziaman T., Szpila A., Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy?, *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*, Vol. 61, 2007, s. 185–198.
- [28] Halliwell B., Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants, *Nutr Rev*, Vol. 57, 1999, p. 104–113.
- [29] Halliwell B., Vitamin C and genomic stability, *Mutat. Res*, Vol. 475, 2001, p. 29–35, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00072-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00072-0).
- [30] Hernandez M.L. and other, Divalent metal ions as modulators of rat liver microsomal cholesterol esterase, *Rev Esp Fisiol*, Vol. 49, 2, 1993, p. 107–113.
- [31] Hoffman M., Charakterystyka przeciwutleniaczy i synergentów, [w:] F. Świdorski, *Żywność wygodna i żywność funkcjonalna*, WNT, Warszawa 2003.
- [32] Huttunen J.K., Selenium and cardiovascular diseases – an update, *Biomed Environ Sci*, Vol. 10, 1997, p. 220–226.
- [33] Igbal K. and other, Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review, *Pakistan Journal of Nutrition*, Vol. 1, 3, 2004, p. 5–13.
- [34] Inoue N., Makita Y., Neurological aspects in human exposures to manganese, [in:] Chang L.W., *Toxicology of Metals*, 1996, p. 415–421.
- [35] Jarosz M. i inni, Antyoksydanty w leczeniu przewlekłego zapalenia trzustki, *Gastroenterologia Polska*, t. 17, 1, 2010, s. 41–46.
- [36] Keen C., Nutritional and toxicological aspects of manganese intakes: An overview, [in:] W. Mertz, C.O. Abernathy, S.S. Olin, *Risk assessment of essential elements*, ILSI Press, 1994, p. 221–235.

- [37] Klotz L.O. and other, Role of copper, zinc, selenium, tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress, *J Nutr*, Vol. 133, 2003, p. 1448–1451.
- [38] Knight J.A., Searles D.A., The effects of various antioxidants on lipid peroxidation in stored whole blood, *Ann Clin Lab Sci*, Vol. 24, 1994, p. 294–301.
- [39] Kośmider L. i inni, Wolne rodniki w dymie papierosowym – metody analizy i znaczenie biomedyczne, *Medycyna Środowiskowa*, t. 16, 3, 2013, s. 7–14.
- [40] Krinsky N.I., Johnson E.J., Carotenoid actions and their relation to health and disease, *Mol. Aspects Med*, Vol. 26, 2005, p. 459–516,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001>.
- [41] Krzysik M., Biernat J., Grajeta H., Wpływ wybranych składników odżywczych pożywienia na funkcjonowanie układu odpornościowego, cz. II. Immunomodulacyjne działanie witamin i pierwiastków śladowych na organizm człowieka, *Adv Clin Exp Med*, t. 16, 1, 2007, s. 123–133.
- [42] Kumirska L. i inni, Skrypt z Ochrony środowiska. Analiza żywności, Wyd. UG, Gdańsk, 2010, s. 44–57.
- [43] Laskowski W., Fitoestrogeny sojowe w profilaktyce chorób cywilizacyjnych, *Post Fitoter*, t. 4, 2007, s. 207–211.
- [44] Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial, *JAMA*, Vol. 294, 2005, p. 56–65.
- [45] Leitzmann M.F. and other, Zinc supplement use and risk of prostate cancer, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 95, 2003, p. 1004–1007,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/95.13.1004>.
- [46] Lin J., Cook N.R., Albert C. and other, Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 101, 2009, p. 14–23,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn438>.
- [47] MacFarquhar J.K. and other, Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement, *Arch Intern Med*, Vol. 170, 3, 2010, p. 256–261,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.495>.
- [48] Maksymowicz T.M. i in., Oksydanty/antyoksydanty w żywieniu chorych na nowotwory, *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*, t. 44, 3, 2011, s. 442–445.
- [49] Maćkowiak H., Torliński L., Współczesne poglądy na rolę witaminy C w fizjologii i patologii człowieka, *Nowiny Lekarskie*, t. 76, 4, 2007, s. 349–356.
- [50] Mennen L. and other, Risks and safety of polyphenol consumption, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 81, 2005, p. 326–329.

- [51] Nriagu J., Zinc toxicity in humans, [in:] Elsevier B.V., 2007, p. 5–7 (data dostępu: 21.11.2015).
- [52] Olanow C.W., Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease *Ann NY Acad Sci*, Vol. 1012, 2004, p. 209–223.
- [53] Padayatty S.J. and other, Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases, *CMAJ*, Vol. 174, 7, 2006, p. 937–942, DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.050346>.
- [54] Palacios A., Piergiacomi V.A., Catala A., Inhibition of lipid peroxidation of microsomes and mitochondria by cytosolic proteins from rat liver: effect of vitamin A, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, vol. 69, 1999, p. 61–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0300-9831.69.1.61>.
- [55] Paszkiewicz M. i inni, Immunomodulacyjna rola polifenoli roślinnych, *Postepy Hig Med Dosw*, t. 66, 2012, s. 637–646 (data dostępu: 21.11.2015).
- [56] Percival M., Antioxidants, *Clinical Nutrition Insights*, Vol. 96, 1, 1996, p. 1–4.
- [57] Plum L.M., Rink L., Haase H., The essential toxin: impact of zinc on human health, [in:] *Int J Environ Res Public Health*, Vol. 7, 4, 2010, p. 1342–1365, (data dostępu: 25.11.2015), DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph7041342>.
- [58] Powell S.R., The antioxidant properties of zinc, *The Journal of Nutrition*, Vol. 130, 5, p. 1447–1454 (data dostępu: 24.11.2015).
- [59] Prasad A.S., Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate, *J Infect Dis*, 197, 2008, p. 795–802, DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/528803>.
- [60] Prescha A., Biernat J., Wpływ fitoestrogenów pokarmowych na organizm człowieka, *Bromatol. Chem. Toksykol.*, t. 41, 4, 2008, s. 947–948.
- [61] Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M., Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków. III. Cynk – składnik i aktywator enzymów, *Pol Merk Lek*, t. 27, 2009, p. 419–422.
- [62] Rutkowski M., Grzegorzczak K., Vitamins with antioxidant action: a general characterization. Part III: Vitamin C, *Farm Pol*, Vol. 55, 1999, p. 74–9.
- [63] Rutkowski M., Grzegorzczak K., Adverse effects of antioxidative vitamins, *Versita. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, Vol. 25, 2, 2012, p. 105–121, DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/s13382-012-0022-x>.
- [64] Sandstead H.H., Understanding zinc: recent observations and interpretations, *J Lab Clin Med*, Vol. 124, 1994, p. 322–327.
- [65] See K.A. and other, Accidental death from acute selenium poisoning, *Med J Aust*, Vol. 185, 2006, p. 388–389.

- [66] Singh M., Das R.R., Zinc for the common cold, *Cochrane Database Syst Rev*, Vol. 2, 2011, p. 1364,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub3>.
- [67] Stranges S. and other, Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial, *Am J Epidemiol*, Vol. 163, 2006, p. 694–699,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj097>.
- [68] Szymańska-Pasternak J., Janicka A., Bober J., Witamina C jako oręż w walce z rakiem, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, t. 7, 1, 2011, s. 9–23.
- [69] Takeda A., Manganese action in brain function, *Brain Res Rev*, Vol. 41, 2003, p. 79–87, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00234-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00234-5).
- [70] Tarnag D.C., Liu T.Y., Huang T.P., Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients, *Kidney Int*, Vol. 66, 2004, p. 820–831,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00809.x>.
- [71] Turner R.B., Cetnarowski W.E., Effect of treatment with zinc gluconate or zinc acetate on experimental and natural colds, *Clin Infect Dis*, Vol. 31, 2000, p. 1202–1208, DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/317437>.
- [72] Walter U. and other, Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes *Neurology*, Vol. 60, 1, 2003, p. 74–77, DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.60.1.74>.
- [73] Waters D.J. and other, Making sense of sex and supplements: differences in the anticarcinogenic effects of selenium in men and women, *Mutation Res*, Vol. 551, 2004, p. 91–107.
- [74] Watjen W. and other, Induction of apoptosis in mammalian cells by cadmium and zinc, *Environ Health Perspect*, Vol. 110, 2002, p. 865–867,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.02110s5865>.
- [75] World C.J., Yamawaki H., Berk B.C., Thioredoxin in the cardiovascular system, *J Mol Med*, Vol. 84, 2006, p. 997–1003,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-006-0109-6>.
- [76] Yamashita N. and other, Heat shock-induced manganese superoxide dismutase enhances the tolerance of cardiac myocytes to hypoxia-reoxygenation injury, *J Mol Cell Cardiol*, Vol. 29, 1997, p. 1805–1813,
DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1997.0415>.
- [77] Zhang H. and other, Endothelial-specific expression of mitochondrial thioredoxin improves endothelial cell function and reduces atherosclerotic lesions, *Am J Pathol*, Vol. 170, 2007, p. 1108–1120 (data dostępu: 25.11.2015), DOI: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060960>.

- [78] Zielińska-Pisklak M., Szeleszczuk Ł., Kuras M., Rola witaminy C i cynku we wspomaganiu układu odpornościowego, *Farmakoterapia*, t. 23, 11, 2013, s. 1–4, (data dostępu: 28.11.2015).