

Blázovics Anna¹⁶: A redox-homeosztázisban szerepet játszó bioaktív kismolekulák

Absztrakt: Ellentétben a sajtóorganumok által az antioxidánsokról sulykolt téves állításokkal, epidemiológiai tanulmányok rámutatnak számos betegség kapcsán az antioxidáns terápia ambivalens vagy negatív szerepére. Mielőtt azonban végleg elutasítanánk a bioaktív és/vagy antioxidáns terápiát, vagy kiegészítő kezelést, szükséges, hogy feltárjuk a terápia hatástalanságának okát. A felmerülő problémák háttérben molekuláris biológiai történéseket találunk. A molekuláris mechanizmusok felismerése lehetővé teszi a transzdukciós terápiát természetes molekulákkal, de jelen ismereteink nem elegendők, hogy minden részletében megértsük, hogy a táplálkozási faktorok hogyan módosítják a jelátviteli utakat, hogyan állítják helyre a redoxi egyensúlyt. Akut és krónikus betegségekben megfigyelhető a szabadgyökös folyamatok és az antioxidáns védekező rendszer együttes hatásának tekinthető redox-homeosztázis eltolódása. A moderált oxidatív stressz fontos a jelátviteli mechanizmusokban és esszenciális a proliferáció és az apoptózis során. Az antioxidáns túlsúly súlyos problémát okoz. Az étkezési bioaktív ágensek, mint pl. a vitaminok, polifenolok, flavonoidok és kvaterner-ammónium-vegyületek in vitro széleskörben vizsgáltak, de in vivo és in vitro hatásuk eltérő, ezért hatásmechanizmusuk feltárása az egészséges életvitel szempontjából rendkívül fontos.

Tudatos, vagy tudatzavaros táplálkozás

A helyes táplálkozás jelentősége

Az emberiség az „emberré” válás során hamar megtapasztalta a különböző ehető anyagok, növények, állatok élettanilag kedvező vagy kedvezőtlen hatásait és ennek megfelelően táplálkozott. Az emberi történelem évezredei alatt azonban sokat fejlődött a táplálkozás, vagyis a létfenntartás egyik fontos eleme, melyet elsődlegesen a természeti adottságok határoznak meg.

Az ősi civilizációk, mint például a hindu, a kínai, a perzsa vagy az egyiptomi már több ezer évvel ezelőtt szembesültek azzal a problémával, hogy a növekvő létszámú népességet megfelelő élelemhez kell juttatniuk. A földművelés kezdetei az írásos emlékek szerint Kr.e. 5-6 ezer évre datálhatók, de egyes források nem tartják kizártnak a 10 ezer évet sem. Az alapvető élelmiszerek a gabonafélék, olajos növények magvai, gyümölcsök, zöldségfélék, gombák és a vad, illetve a háziasított állatok húsa, teje, a szárnyasok tojása, vagy a méz voltak.

A „helyes táplálkozás” fogalma, már az ókorban is ismert volt, de csak a gazdagok, kiváltságosak jutottak megfelelő mennyiségű és minőségű élelemhez. Hippokratész úgy tartotta, hogy a helyes táplálkozás nagyon fontos az egészség megóvása, a betegségek leküzdése szempontjából. Híressé vált mondása, az „Az vagy, amit megeszel.” ma sem veszített aktualitásából. A tudományos kutatások egyértelműsítették, hogy a genetikai determináltságon túl a táplálkozás minőségének döntő szerepe van az életminőség alakulásában.

Mivel a Föld népessége mára már meghaladta a 7 milliárd főt, a helyes táplálkozás ugyancsak gondot jelent az egyes társadalmaknak. A jelenkor kihívásai továbbra is a népesség megfelelő mennyiségű és minőségű élelmiszerekkel történő ellátása [1].

A mezőgazdaság a tömegtermelés gazdaságossága miatt azonban jelentősen szűkítette azoknak az élelmiszereknek a körét, amelyek az egészséges táplálkozás szempontjából fontosak lennének. Eltűntek a piacokról, vagy jelentősen drágábban lehet hozzájutni a korábbi paraszti gazdálkodásból származó hagyományos élelmiszerekhez, mint például sok bogyós gyümölcsőhöz (csipkebogyóhoz, áfonyához, szederhez, faeperhez), a szegények burgonyájához, a csicsókához, vagy a naspolyához, a köleshez, a hajdinához, a cirokhoz stb. Eltűntek a zamatos kerti gyümölcsök, felváltották őket a nagy hozamot adó, de esetleg ízben szegényes fajták.

¹⁶ Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézet

A növényvédelem vegyszerei visszaszorították a növények természetes védekező mechanizmusának vegyületeit, az úgynevezett „másodlagos metabolitok” mennyiségét, egymáshoz viszonyított arányát. Ezek a másodlagos metabolitok az emberi szervezet számára fontos, életminőséget javító, betegséget kivédő vegyületek, mint például a fenolos hidroxilcsoportokat tartalmazó flavonoidok, antocianinok [2,3].

Étrend-kiegészítők

Felismerve a táplálkozás területén bekövetkező kedvezőtlen változásokat, a tudományos kutatások eredményeinek figyelembe vételével megjelentek az étrend-kiegészítő készítmények, melyek célja a hagyományos étrend javítása [4]. A különböző kapszulák, tabletták, porok, cseppek stb., koncentrált formában tartalmaznak vitaminokat, ásványi anyagokat, tápanyagokat és élettani hatással rendelkező anyagokat. Gyógynövények is megjelenhetnek az étrend-kiegészítőkben.

A Magyarországon nyilvántartásba vett étrend-kiegészítők száma az elmúlt 10 évben exponenciálisan nőtt, amíg 2004-ben 150, 2010-re már 6416, 2015-ben pedig már jóval meghaladta 15 ezret. A termékek közül azonban évről-évre nő a kifogásolt termékek száma. 2010-ben már 818 ilyen készítmény volt [5].

Az Európai Unióhoz történt csatlakozás óta megváltozott az étrend-kiegészítők forgalomba hozatalának jogi szabályozása. A 37/2004. (IV. 26.)-es Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium (ESZCSM) rendelet életbe lépésével ún. bejelentési (notifikáció) kötelezettség váltotta fel a korábbi előzetes, kötelező engedélyezési eljárást, ami újabb rendelet, vagy módosítás hatályba lépéséig azt jelenti, hogy a forgalmazónak az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézetnél (OÉTI) kell bejelenteni a terméket, legkésőbb a termék piacra helyezésének napján, amely ezzel egy időben forgalomba kerülhet. Az OÉTI nem végez vizsgálatokat, hanem a gyártó által benyújtott vizsgálati adatok áttanulmányozása után dönti el, hogy a termék fogyasztható-e. (A közeljövőben radikális változásokra lehet számítani az ellenőrzés területén.) [6].

Sok esetben sajnálatos módon durva hamisítások is előfordulnak. Például kevesebb értékes komponens, vagy értéktelen növényi rész van az étrend-kiegészítőkben. Olyan vegyületek is előfordulhatnak a készítményekben, amik nem szerepelnek a tartalmi anyagok között, például szintetikus gyógyszer-hatóanyagok.

Problémát okoz, ha olyan, más földrészekén élelmiszerként fogyasztott növények, gyógynövények, ill. ezekből izolált hatóanyagok kerülnek be a készítményekbe, amelyek Európában ismeretlenek, mert egészségügyi kockázatot jelenthetnek, különösen krónikus betegeknek, vagy ritka betegségeken szenvedőknek.

Az étrend-kiegészítőket nem lehet egészségre vonatkozó állításokkal, betegségeket gyógyító utalásokkal forgalmazni. Ezt a rendeletet azonban gyakran áthágnak, és a reklámszövegek olyan állításokat, tartalmaznak, melyeket a termékek egyes összetevőivel kapcsolatos tudományos publikációkból emelnek ki, de ezeknek gyakorlatilag semmi köze a forgalmazott termékekhez. Nem ismert a dózis-hatás - és a mellékhatás-profil. Szerencsés esetben a termék hatástalan [7,8].

A gyakran tapasztalható hamisítások miatt az utóbbi években súlyos megbetegedések és halálesetek is történtek a növényi étrend-kiegészítők fogyasztása kapcsán. Az utóbbi évek botrányai közé tartoznak az étrend-kiegészítők szintetikus foszfodiészteráz-gátlókkal (potenciafokozó) történő hamisítása, vagy a glibenklamidot (vércukorszint-csökkentő) tartalmazó hamisított készítmények is. A sportolók körében alkalmazott testépítők anabolikus szteroidokat tartalmazhatnak. Sajnos a hamisított termékek száma jelentős, és napról-napra újabb és újabb szintetikus vegyületekre bukkannak.

Az étrend-kiegészítők vitamin- és ásványi elem-tartalma a túladagolás veszélyét hordozza magában. Gyógynövényeket tartalmazó készítményekben előfordulhatnak toxikus, vagy toxikus koncentrációban előforduló vegyületek, mint például az aristolochia sav (vesekárosító), arbutin (májkárosító, glikozuriát okozó), alkaloidok (a nagy mennyiségű koffein emésztési, szív- és légzési zavarokat kiváltó hatású) stb. [8].

A visszásságok elkerülése érdekében várható, hogy a 2015. május 1-től új intézményként megalakult Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) - amely az Országos

Gyógyszerészeti Intézet és az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) összeolvadásával jött létre - szigorú intézkedéseket fog érvénybe léptetni.

Funkcionális élelmiszerek

A „funkcionális élelmiszer” az utóbbi időben szintén slágertéma lett, holott ez a kategória Magyarországon nem létezik. A funkcionális élelmiszer elnevezés Japánból ered, és a múlt század 90-es éveiben kezdett elterjedni. A nemzetközi irodalomban healthy foods, nutraceuticals, nutritional foods, pharmafoods, medical foods, designer foods, super foods megfogalmazások fordulnak elő. Ez a fajta élelmiszer egyre inkább keresett, mert fogyasztásával egyértelmű életminőség javulást lehet elérni. Megjelenési formája a margarinkok, joghurtok, fermentált ivólevelek, krémek, speciális pékáruk stb., tehát élelmiszerformák [9-11].

A funkcionális élelmiszer élettani hatását kísérletes és klinikai vizsgálatoknak kell bizonyítani. Például az ω -3 zsírsavakat tartalmazó készítmények esetében a kedvező hatást szív- és érrendszeri betegségekben, az izoflavonok ösztrogénhez hasonló hatását menopauzában vagy az izotiocianátok jelentőségét tumoros betegségek megelőzésében.

Az European Commission Concerted Action on Functional Food Science Group, FUFOS-Group (1999.) ajánlása úgy értelmezi a funkcionális élelmiszereket, hogy azok olyan élelmiszerek, amelyek táplálkozás-élettani hatásokon túl, a szervezet egy vagy több funkciójára bizonyíthatóan kedvező hatással vannak [12,13].

A funkcionális élelmiszerek lehetnek különböző kalóriaértékűek, alacsony glikémiás-indexű, kalóriaégető, nagy rosttartalmú, vagy rostmentes, roboráló, illetve teljesítményfokozó készítmények. Tartalmazhatnak pre- és probiotikumokat, antioxidáns vegyületeket, vitaminokat, ω -3 zsírsavakat stb.

A funkcionális élelmiszerekben található fontosabb vegyületcsoportok közé tartoznak az izoprén származékok (karotinoidok, szaponinok, tokoferolok, tokotrienolok, terpének), a fenolos vegyületek (kumarinok, tanninok, ligninek, izoflavonoidok, flavonok, flavonolok), a fehérjék/aminosav komponensek (allil-S vegyületek, kapszanoidok, indolok, folát, kolin), a zsírsavak és strukturált lipidek (ω -3 zsírsavak, konjugált linolsav, lecitin), a szénhidrátok és származékaik (aszcorbinsav, oligoszacharidok, nem-keményítő poliszacharidok) és az ásványi anyagok, fémek és nemfémek (Ca, Mg, Cr, Se, Cu, Zn, Mn, B).

A prebiotikumok közé sorolják azokat a növényi anyagokat, amelyek a szervezettel szimbiózisban élő bélbaktériumok életfunkcióit támogatják. Ezek a vegyületek megtalálhatók például a cikóriagyökérben, gyermekláncfűgyökérben, fokhagymában, póréhagymában, aszparáguszban, banánban, cereáliákban.

A tudományos ismeretterjesztésnek köszönhetően egyre nagyobb igény jelenik meg a funkcionális élelmiszerek iránt, ezért intenzív kutatásokat végeznek világszerte új hatóanyagok éltrendbe illesztése érdekében. Itt említendő meg az, hogy Magyarországon az új élelmiszerek engedélyezésére és forgalmazására vonatkozóan 2004. május elseje óta az Európai Parlament és Tanács 1997. január 27-én kihirdetett 258/97/EK szabályozása van érvényben [7, 12-14].

A funkcionális élelmiszerekben előforduló hatóanyagok közül bizonyítottan tumorelles hatásaik az izoflavon genistein, a kurkumin, a glükozinolatokból képződő izotiocianátok, az antioxidáns likopin, a szfingolipidek, az ellágsav és az enterolaktonok. A szív- és érrendszeri betegségekben fontos, a lipidanyagcserét befolyásoló vegyületek közül a β -glükán, az antioxidáns tokotrienolok, flavonoidok, a reszveratrol, a fitoszterinek, a szaponinok, L-karnitin és az ω -3 zsírsavak. Gyulladáscsökkentő vegyületek a többszörösen telítetlen eikozapentaénsav és dokozahexaénsav, a flavonoidok közül a kvercetin és a kempherol, a kurkumin. Membránvédő hatásaik az antioxidáns vitaminok, az A-, C-, E-vitaminok, β -karotin, polifenolok, ezen belül a flavonoidok, ellágsav, lutein, likopin, glutation. A csontok védelmét szolgálja a konjugált linolsav (CLA), szójafehérje, genistein, daidzein, lignánok, D-vitamin és a kalcium [16-18].

A redox-homeosztázis és az antioxidánsok táplálkozás-élettani jelentősége

Szabad gyökök és az antioxidáns védekezés

A szervezet redox-homeosztázisát érzékeny egyensúly biztosítja, ami a szervezetbe bejutó vagy a szervezetben keletkező szabad gyökök és az ellenük védekező antioxidáns mechanizmusok egymásra hatásának eredményeképpen valósul meg, és az életfolyamatok zavartalanságát biztosítja. Az alacsony szöveti oxigén tenzió (kb. 26 Hgmm) és az egymásra épülő védekező mechanizmusok lehetővé teszik, hogy a szabadgyökös reakciók bizonyos határokig a membránstruktúrák, az enzimek és az örökítő (DNS/RNS) anyag károsodása nélkül mehessenek végbe.

A szabad gyökök és az antioxidáns kis molekulák éles különválasztása hibás, ugyanis az antioxidánsok szabad gyököket semlegesítve maguk is szabad gyökké válnak, illetve koncentrációtól függően lehetnek prooxidánsok is. A radikális szabad gyökök és az antioxidánsok közötti különbség a reakciósebességben nyilvánul meg.

A környezetből származó szabad gyökök forrása lehet a radioaktív sugárzás következtében létrejövő indirekt sugárhatás. Indirekt sugárkárosodáskor a 60-70% víztartalmú szövetek és a 90%-os testnedvek esetében a víz radiolízise során hidroxilgyökök (OH^\cdot) és hidratált elektronok (H_2O^\cdot) jönnek létre, melyek reakcióideje 10^{-9} -

10^{-11} sec. A másodlagos szabad gyökök molekuláris oxigén jelenlétében képződnek. Ezek a szuperoxid (O_2^\cdot), perhidroxil (HO_2^\cdot), és a definíció szerint nem szabad gyök, de ahhoz hasonló reaktív molekula, a hidrogén-peroxid (H_2O_2). Reakcióidejük 10^{-8} - 10^{-3} sec. Az UV sugárzás szintén kiválthat szabadgyökös reakciókat. A villámlás energiája szükséges a NO és a NO_2 képződéséhez. Meglepő módon a NO enzimátikus folyamatban a szervezetben is keletkezik. (Az NO-t a nitrogén-monoxid-szintetáz enzim állítja elő l-argininből. A reakcióban NO és l-citrullin képződik. A NO szintéziséhez kalmodulin és tetrahidrobiopterin is szükséges.) A szervezetben keletkező nitrogén-monoxid molekula felfedezéséért és élettani jelentőségének felismeréséért Ignaro és Nathan Nobel-díjat kaptak.

A szervezetben spontán, enzimátikus és nem enzimátikus úton képződnek szabad gyökök. A szabad gyökök képződése az élő szervezet funkciója, mely a legújabb kutatások szerint fontos a sejtek életműködéséhez, a szaporodáshoz és a természetes sejtpusztuláshoz. Moderált oxidatív stressz váltja ki az apoptotikus sejtihalált, amely immunreakciók nélkül, programozott módon megy végbe a szervezetben. A szabadgyök-túltermelés a szövetek nekrotikus pusztulását okozza.

A szervezet fő szabadgyök-termelő helyei a sejt energiaellátását biztosító mitokondriális oxidatív metabolizmus, a mikroszomális drog-metabolizáló enzimrendszer (MFO), a prosztaglandin bioszintézis kaskád, a konstitutív és indukálható NO-szintáz aktivitás, a fagociták, monociták, makrofágok, Kupffer-sejtek „respiratory burst”-je, a peroxiszómákban képződő hidrogénperoxid autooxidációja, a különböző szövetekben, szervekben lokalizált transzmembrán enzimkomplexek, a NOX1-5 és a DUOX 1-2 (NADPH-oxidáz izoformák) funkciója során képződő szuperoxid gyök, az endothel dysfunctioja.

A szabadgyökös reakciók számos betegség kiváltói, illetve a különböző betegségekben fokozott termelődésük igazolható. Intenzív szabadgyök-képződés mutatható ki többek között a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokban, szív- és érrendszeri betegségekben, különböző ráktípusokban, neurodegeneratív megbetegedésekben, asztmában, alkoholos májbetegségben, kóros kövérségben, vesebetegségben stb. Vannak úgynevezett antioxidáns betegségek is, melyekben például hiányzik a szervezetből egy antioxidáns enzim, a kataláz (akatalazémia), egy fontos vegyület, mint a koenzim Q (Leigh-szindróma), lehet túl nagy a szabad bilirubin koncentrációja (Gilbert-kór), általában csökkent az antioxidáns A-, C-, E-vitaminok (gyulladáshoz kapcsolódó betegségek), C-vitamin, E-vitamin, B-vitaminok, valamint a liponsav és a króm (diabetes mellitus) szérumszintje. Megjelenik a szabad protoporfirin az erythrocytában metasztatikus tumorban.

Azok a vegyületek és enzimreakciók tartoznak az antioxidáns védelmi mechanizmushoz, amelyek a szabad gyökök befogásában, semlegesítésében vesznek részt. Sok vegyület és enzim az élő

szervezetekben is megtalálható, mint konstruktív elem, illetve, mint a környezetből táplálékkal, vagy egyéb módon felvett molekula.

Az elsődleges antioxidáns vonalhoz tartoznak az enzimatisz védekezés képviselői, a szuperoxid-dizmutázok (SOD-ok), kataláz, peroxidázok, glutation-S-transzferáz, DT-diaforáz, reduktázok. Az antioxidáns védelem további képviselői a szervezetben keletkező, vagy táplálékkal felvett molekulák, az albumin, cöruoplazmin, transzferrin, vitaminok, kofaktorok, tiol-, foszfor-, amin-, poliamintartalmú vegyületek, fenolok, kinolinok, flavonoidok, poliének, glükóz, urát, bilirubin, koenzim-Q, liponsav stb.

A szabad bilirubin és a protoporfirin mai ismereteink szerint csak kóros folyamatok esetén halmozódnak fel a szövetekben. E két molekula koncentráció-viszonyaiktól függően, pro-, illetve antioxidáns tulajdonságú.

A redox-egyensúly fenntartásában nélkülözhetetlen szerepet tölt be néhány d-mező elem, így a Cu, Zn, Mn, valamint a nemfémes és fémes jelleget egyaránt hordozó szelén.

Amennyiben az elsődleges védekezés elégtelen, akkor javító és eltakarító mechanizmusok segítenek a károsodott molekulák kijávitásában vagy eltávolításában. E védelmi vonal képviselői a DNS-, fehérje- és lipid-degradátumokat elimináló javító mechanizmusok. A károsodott DNS molekulákat exonukleázok, endonukleázok, glikozilázok, polimerázok és ligázok javítják. A fehérje-degradátumok eltakarításában proteinázok, proteázok, peptidázok, és makroxiproteázok vesznek részt. Az oxidált lipidek felszámolásában a foszfolipázok, az organikus hidroperoxidokat bontó glutation-peroxidáz, transzferázok, reduktázok segédkeznek [19-21].

Szabad gyökök / antioxidánsok és a jelátvitel

A korai szabadgyökös és antioxidáns kutatások sikereit követően azonban hamarosan kiábrándító eredmények láttak napvilágot. Epidemiológiai tanulmányok rámutatnak számos betegség kapcsán az antioxidáns terápia ambivalens vagy negatív szerepére [22,23]. A bioaktív és/vagy antioxidáns vegyületek terápiás hasznosságát azonban csak az utóbbi évek molekuláris biológiai kutatási eredményei erősítették meg [24-25].

Az oxidatív stressz kulcsfontosságú a ligand - receptor kapcsolatok létrejötténél, közvetlenül befolyásolja a kinázok működését vagy direkt aktiválja a transzkripció faktorokat, így befolyásolja a gének expresszióját a magban. A szabad gyökök másodlagos hírvivőként hatnak a jelátviteli utakon, Részt vesznek a kemotaktikus citokinek és sejt felszíni adhéziós molekulák aktiválásában.

A legismertebb transzkripció faktorok az NF-κB (nukleáris faktor-κB) és az AP-1 (aktivációs proteín-1) számos gén promóter régiójához kapcsolódnak és működésük az intracelluláris redoxi állapot változásával befolyásolható. Az NF-κB szabályozza a citokinek, kolóniastimuláló faktorok, sejt felszíni receptorok, antioxidáns enzimek génjeinek expresszióját. Mivel a szervezet érzékenyen reagál a redoxpotenciál változásokra, ezért azonnal kompenzál és az oxidatív károsodásokat korrigálja. Az oxidatív stresszre felerősödik az antioxidáns enzimek szintézise, illetve gátlódnak a szabad gyököket generáló folyamatok. A szervezet igyekszik a redox-homeosztázis helyreállítására. Mai ismereteink szerint az apoptózis, az NF-κB aktiválásával képződő TNF-alfa, retinoidok, toxinok, szabad gyökök stb. együttes hatására jön létre, melynek szignalizációjában a kalcium ionok, proteín kináz C, c-AMP, és ceramid, szabályozásában az onkogének, tumorszuppresszor gének és virális fehérjék vesznek részt. A Bcl2 protoonkogén és a p53 proteín játsszák a meghatározó szerepet az apoptózis, ill. a tumoros folyamatok kialakulásában [26-30].

Az antioxidáns védekezésben résztvevő A-, E-, C-vitaminok molekulaszervezetükből adódóan képesek különböző radikális gyököket befogni, miközben ők szabad gyökké alakulnak át, azonban az utóbbi 20 év kutatási eredményei egyértelműsítették, hogy szerepük a jelátvitelben alapvető. A béta-karotinból keletkező retinol, illetve retinsav ligand dependens transzkripció faktoroként hatnak, és pleiotróp hatásúak, a C-vitamin prooxidáns formájában vesz részt a károsodott molekulák helyreállításában úgy, hogy a NF-κB-t aktiválja. Az E-vitamin 5 nagy géncsaládra hat, és számos fehérje átírását befolyásolja, amelyek érintik a transzportfolyamatokat, gyulladási reakciók

kivédését, a lipidmetabolizmus helyreállítását, a rákos sejtburjánzás megfékezését stb. E vitaminok hiánya súlyos egészségkárosodással jár. Túladagolásuk nem kívánt hatásokat vált ki, ezért az antioxidáns védelem érdekében túlzott fogyasztásuk ellenjavalt [31-33].

Számos, az antioxidáns védekezésben résztvevő kismolekuláról kiderült, hogy befolyásolják a sejtmagban zajló folyamatokat. Ilyen molekulák az apigenin, epigallokatechin-gallát, kvercetin, kurkumin, luteolin, reszveratrol, alfa-liponsav stb. Ezek a vegyületek nem minden esetben szívódnak fel teljes mértékben és jutnak el a keringéssel távoli szervekhez, szövetekhez, így számolni kell azok derivátumainak hatásával is [2,34-36].

Fémionok és a jelátvitel

A nyomelemek mind a szabadgyök-képződés, mind az antioxidáns védelem fontos szereplői, és részt vesznek a szignálmechanizmusok szabályozásában is. A transzkripció faktorok működésén keresztül befolyásolják a génkifejeződéseket. A jelátvitel az As, Cd, Co, Cr, Ni és Pb toxikus fémek hatására károsodhat. A szulfhidrilcsoportokban gazdag metallotioneinek fontos, szabályozó szerepet töltenek be az esszenciális és a toxikus fémionok megkötésével, így működésük jelentősen befolyásolja a sejten belüli redoxi viszonyokat. Overexpressziójuk növeli a sejtek és szövetek oxidatív stresszel szembeni védelmét.

A szabad gyökök és fémionok sejten, illetve sejtmagon belüli jelenléte a szignáltranszdukció során felhívja a figyelmet a helyes táplálkozás fontosságára, különösen a gyógynövénytartalmú étrend-kiegészítők, és gyógynövénykivonatok fogyasztásánál. A gyógynövények farmakológiai hatásáért a bennük levő bioaktív komponensek, és az ásványi eredetű fémek, a Ca, Mg, Fe, Mn, Zn, Cu, stb. egyaránt felelősek.

A szerves elemi komponensek a szerves hatóanyagokkal különböző stabilitási állandójú komplexeket alkotnak, melyek jelentősen befolyásolják a felszívódásukat, és a szervezetben történő hasznosulásukat. Emiatt az elemek abszolút mennyiségein kívül azok koncentrációviszonyainak ismerete is fontos.

A fémionösszetétel kétlaki növények esetében szignifikáns eltéréseket mutathat ivartól függően. Például a Ginkgo biloba nőivarú egyedeinek levele és levele+levélnyele nagyobb koncentrációban tartalmazza az Al, Fe, K, Na, Mn, Zn, Ti, Si és P elemeket, mint a porzós növények azonos mintái. Mindkét egyed mintáiban <0.5 µg/g koncentrációban található volt Cr, Mo, Ni és V is. Alzheimer-betegségben az agyban jelentős mértékben felhalmozódik az Al, ezért nem mindegy, hogy a Ginkgo tea melyik növényből készül [24,37-39].

Előfordulhat, hogy gyógynövényteák talajjal szennyezetten kerülnek forgalomba, ezért sohasem szabad a teafiltereket órákon át áztatni, mert a toxikus fémek beoldódhatnak a teába. A talajjal mikrobák is bejuthatnak, illetve elszaporodhatnak az italokban, ha például a felforralt vizet hideg pohárba, csészébe öntve az olyan mértékben hűl le, hogy a baktériumok, gombák nem pusztulnak el a teakészítés során. A teadrogokat pedig előzetesen hideg vízzel célszerű leöblíteni, és csak utána forrázni vagy áztatni, így csökkenthető a szennyezéssel bevitt fémek mennyisége. A szennyezéstől megtisztított drogok fémionösszetételét azonban szükséges lenne ismerni, mert a napi szükséglet a teák fogyasztásával kielégíthető, vagy kiegészíthető [40,41].

Antioxidánsokban gazdag táplálékok fogyasztására vonatkozó vizsgálatok

A Semmelweis Egyetem és a Szent István Egyetem munkatársai közösen végeztek kutatásokat annak érdekében, hogy megismerjék, milyenek a zöldség és gyümölcsfogyasztási szokások a magyar lakosság körében. 308 belgyógyászati (gyulladásos bélbetegségek /IBD-betegek/, vastagbél-tumor, alkoholos és nem alkoholos májbetegség) panaszokkal orvoshoz forduló egyén válaszai kerültek feldolgozásra. A megkérdezettek 55,8 %-a minden nap fogyasztott gyümölcsöt, de csak 100-250 g-ot, ami kevés, és mindössze 7,1 % evett 0,5 kg-nál több gyümölcsöt naponta.

A válaszadók leginkább az őszibarackot szerették (81,5 %), majd sorrendben a többi gyümölcs következett: alma (77,9 %), görögdinnye (72,1 %), cseresznye (69,2%), fehér szőlő (69,2%), eper (68,5 %), sárgabarack (65,9 %), banán (64,9 %), málna (61,3 %), narancs (57,1 %), sárgadinnye (55,8 %),

körte (54,2 %), piros szőlő (54,2 %), meggy (51,6 %), szilva (48,1 %), mandarin (47,7%), dió (43,5 %), mogyoró (40,6 %), citrom (39,6 %). A zöldségfogyasztással kapcsolatban megállapítható volt, hogy a megkérdezetteknek csak 38,6 %-a fogyasztott minden nap zöldséget, és 54,2 %-uk fogyasztott terméket is vásárolt. Arra a kérdésre, hogy - honnan szerzi be a zöldséget -, többen választották, hogy családi gazdaságból is (35,1%). A válaszadók 27,9 %-ban viszont a családi gazdaságot jelölték meg egyedüli forrásként. Az emberek mindössze 21 %-a mondta, hogy kizárólag friss alapanyagokat fogyaszt, és 86,4 % vallotta, hogy friss zöldséget is eszik. Friss salátát a megkérdezettek 62,7 % fogyasztott, és 79,9 % a zöldségfélék elkészítéséhez olajat használt. A válaszadók szabadnapokon maguk készítették ételleiket, azonban hétköznapokon 41,9 % vallotta, hogy ebédjét nem maga készíti. Az emberek 74,7 %-a este maga állította elő vacsoráját. Sajnálatos módon sokan nem adtak ezekre a kérdésekre választ, ami abból adódhatott, hogy közétkeztetésben vesznek részt, és nem tudják, mit esznek valójában. A magukat egészségesnek valló kontrollok és az gyulladásoos bélbetegségben szenvedők zöldség és gyümölcsfogyasztásában jelentős eltérés mutatkozott. A betegek kevesebb zöldséget és gyümölcsöt fogyasztottak általában, továbbá étrendjükben teljesen hiányzott a spenót, spárga, sóska, ami kiváló elemforrás. Sajnálatos módon kevés káposztafélé, és csak kis mennyiségben illesztenek be étkezésükbe, ezért a szervezet számára fontos izotiocianátok és derivátumaik nem védenek a vastagbélrák kifejlődése ellen.

Ha az étkezési szokásokat elemezve lett megbecsülve a fémion-bevitel 50 IBD-ben szenvedő beteg esetében, akkor az volt megállapítható, hogy az egészségesekhez (50 fő) viszonyítva kevesebb Ca ($0,975 \pm 0,44$ g/g), Mg ($1,02 \pm 0,24$ g/g) és Zn ($0,776 \pm 0,482$ g/g) jut a szervezetükbe, mint az egészségeseknek, ahol a Ca ($2,9 \pm 2,25$ g/g), Mg ($18,28 \pm 9,66$ g/g) és Zn ($1,05 \pm 0,48$ g/g) beviteli értékei kedvezőbbek voltak, mégis kisebbek, mint a nyugat-európai országok átlagértékei [42].

A legalább negyedszázada közismertté vált „French Paradox” a megfelelő étkezés mellett fogyasztott napi 1-2 dl reszveratrolban és flavonoidokban gazdag vörösbor egészségmegőrző hatását igazolja. A francia National Cancer Institute azonban 2011-ben egy érdekes felmérést tett közzé, miszerint a napi 125 ml bor fogyasztása már megduplázza a különböző rákos megbetegedések rizikóját, különösen a száj-, gége-, garat- és a nyelőcső, valamint a gasztrointesztinális rákok vonatkozásában. A rákos folyamat a bor alkoholtartalmának köszönhető, ugyanis az alkoholból keletkező acetaldehid gyulladást okozó hatása nem védhető ki a bor antioxidáns vegyületeivel [43].

A francia tapasztalatok alapján egy tanulmányban arra keresték a választ, hogy az egy hónapig tartó, orvosi szempontból elfogadható (nők: 2 dl/nap, férfiak: 3 dl/nap) vörösborfogyasztás (forgalomban kapható 10,5% v/v alkoholtartalmú vörösbor) milyen mértékben változtatja meg a fiatal egészséges férfiak és nők citokin-profilját. Vizsgálatok során 20-25 év közötti 9 egészséges férfi és 8 nő szérummintáiból „Evidence Biochip Array Analyzer Cytokin”- pannellel (RANDOX) 9 különböző citokint (IL-1a; IL-1b; IL-2; IL-4; IL-6; IL-8; IL-10; IF-gamma; TNF-alfa) és 3 növekedési faktort (endothelial growth factor (EGF); monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1); vascular endothelial growth factor (VEGF)) határoztak meg. A rutin laboratóriumi vizsgálatok során 27 paraméter kiértékelésekor nem találtak szignifikáns különbséget a férfiak és nők adatai között sem a vörösbor fogyasztását megelőzően, sem az egyhónapos kezelést követően. A citokin-profil meglepetésre azonban a normáltartományon belül szignifikáns különbségeket mutatott. A férfiak IL-1a, IL-8, EGF, MCP-1 és VEGF értékei a nőknél magasabb értékeket adtak, és a kezelés hatására további növekedés volt megfigyelhető az MCP-1-nél. A többi paraméterben azonban jelentős csökkenést kaptak. A nőknél viszont nagymértékű volt az IL-1a, EGF MCP-1, VEGF koncentráció-emelkedés a vörösborfogyasztás után. A TNF-alfa-koncentráció a férfiak borfogyasztását követően jelentős mértékben megnőtt. A C-reaktív protein (CRP) koncentrációjának kismértékű csökkenését tapasztalták mind a férfiaknál, mind a nőknél a vizsgálat végére, bár a kiindulási értékek a nőknél magasabbak voltak. Az IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 és az IF-gamma esetében nem találtak eltéréseket a vizsgálat során. A plazmaviszkozitás-értékek egyik csoportban sem mutattak eltérést a mért időpontokban. Tehát az egy hónapig tartó rendszeres borfogyasztás már jelentős mértékben befolyásolta a szervezet immunháztartását, és a

nők immunrendszere érzékenyebben reagált a férfiakénál még az ajánlott kisebb dózis elfogyasztása esetében is [44]. Ezt a vizsgálati tapasztalatot megerősíti a 2011-ben megjelent, korábban említett francia National Cancer Institute jelentés [43].

Összefoglalás

A táplálékból származó antioxidánsok nélkülözhetetlenek az egészséges élethez, de az antioxidáns vegyületek fogyasztása esetében a koncentrációtartomány széles, és függ az egyed genetikai adottságaitól is. Az antioxidánsok, hasonlóan a fémekkelhez befolyásolják a jelátviteli utakat, helyreállítják a szervezet normális funkcióit, de a bioaktív vegyületek hosszas, kontrollálatlan fogyasztása ellenjavalt, tehát az a téves felfogás, melyet a médiából áradó marketing szellemiség váltott ki, hogy az antioxidánsokban, a vitaminokban és a nyomelemekben gazdag készítmények bőséges fogyasztása a természetes alapanyagok helyett, illetve mellett az egészségmegőrzés kulcsa, helytelen. A szervezet jelentős kompenzáló hatása következtében esszenciális szabad gyököket gerjeszt a nutritív antioxidáns túlsúly miatt, valamint visszaszorul a természetes enzimikus védekezés, tehát a redox-homeosztázistól bármely irányban történő jelentős eltérés súlyos következményeket vonhat maga után.

Belátható tehát az is, hogy a szabad gyök - antioxidáns egyensúly, vagyis a redox-homeosztázis vizsgálata kiemelten fontos a betegségek patogenezisének megismerése és a terápiás hatékonyság szempontjából. A redox-homeosztázis vizsgálata új utakat nyithat az általános egészségi állapotot felmérő, betegségmegelőző programok megtervezésére és megvalósítására.

Referenciák

- [1] Blázovics A., Fehér J.: Növényi alapú táplálkozás és gyógynövények szerepe a szervezet redox homeosztázisában. *Komplementer Medicina*, 3, 12-16, 2002.
- [2] Lugasi A.: Az élelmiszer eredetű flavonoidok potenciális egészségvédő hatása. *Orvosi Hetilap*, 141, 1751-1760, 2000.
- [3] Chen A.Y., Chen Y.C.: A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem.*, 138, 2099–2107, 2013.
- [4] Janicsák G.: Növényi eredetű készítmények termékkategóriái. In: *Természetes hatóanyagok a modern orvoslásban*, Eds. Blázovics A., Mézes M., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., ISBN 978-963-269-412-2, 2014, pp. 23-27.
- [5] Lugasi A., Horacsek M., Martos É.: Étrend-kiegészítők a hazai piacon: a termékek forgalmazását, összetételét meghatározó jogszabályi előírások. *Orvosi Hetilap*, 151, 1563-1572, 2010.
- [6] A 37/2004. (IV.26.) ESZCSM rendelet az étrend-kiegészítőkről.
- [7] Lugasi A.: Növényi hatóanyagokat tartalmazó étrend-kiegészítők forgalmazása: jogi környezet, szakértői értékelés. In: *Természetes hatóanyagok a modern orvoslásban*, Eds. Blázovics A., Mézes M., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., ISBN 978-963-269-412-2, 2014, pp.34-39.
- [8] Csupor D.: Természetes, tehát biztonságos? Növényi eredetű termékek minőségellenőrzési tapasztalatai. In: *Természetes hatóanyagok a modern orvoslásban*, Eds. Blázovics A., Mézes M., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., ISBN 978-963-269-412-2, 2014, pp.28-33.
- [9] Bellisle F., Diplock S.T., Hornstra G., Koletzko B., Roberfroid M., Salminen S., Saris W.H.M.: *Functional Food Science in Europe*. *Brit. J. Nutr.*, 80, (Suppl. 1) S1-S193, 1998.
- [10] Aggett P.J., Ashwell M., Bornet F., Diplock A.T., Fern E.B., Roberfroid M.B.: *Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document*. *Brit. J. Nutr.*, 81 (Suppl. 1), S1-S27. 1999.
- [11] Milner J.A.: *Functional foods: the US perspective*. *Am. J. Clinical Nut.*, 71, 1654S-1659S, 2000.
- [12] Temesi Á., Biacs P.Á.: Gyógy- és fűszernövényekkel dúsított funkcionális élelmiszerek piaci vizsgálata. In: *Természetes hatóanyagok a modern orvoslásban*, Eds. Blázovics A., Mézes M., Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft., ISBN 978-963-269-412-2, 2014, pp. 40-45.

- [13] Szakály Z., Szente V., Széle, Gy.: Fogyasztói trendek és stratégiák az öko-, hagyományos- és funkcionális élelmiszerek piacán. In: Hatékonyság a mezőgazdaságban. Elmélet és gyakorlat. Eds.: Szűcs I., Farkasné Fekete M., Agroinform Kiadó és Nyomda Kft., Budapest, 2008, pp. 207-226.
- [14] Aisling A.S., O'Brien N.M.: Dietary flavonols: Chemistry, food content and metabolism. *Nutrition*, 18, 75-81, 2002.
- [15] Chen C., Kong A.N.T.: Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects. *Trends in Pharmacol. Sci.*, 26, 318-326, 2005.
- [16] Theodoratou E., Kyle J., Cetnarskyj R., Farrington S.M., Tenesa A., Barnetson R., Porteous M., Dunlop M., Campbell H.: Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidem. Biomar.*, 16, 684-693, 2007.
- [17] Fébel H., Mézes M., Pálffy T., Hermán A., Gundel J., Lugasi A., Balogh K., Kocsis I., Blázovics A.: Effect of dietary fatty acid pattern on growth, body fat composition and antioxidant parameters in broilers. *J. Animal Physiol. Animal Nutr.* 92, 369-365, 2008.
- [18] Langne, E., Rzeski W.: Dietary derived compounds in cancer chemoprevention. *Wspolczesna Oncol.*, 16, 394-400, 2012.
- [19] Fehér J., Csomós G., Vereckei A.: *Free Radical Reactions in Medicine*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1987.
- [20] Fehér J., Blázovics A., Matkovic B., Mézes M.: *Role of Free Radicals in Biological Systems*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992.
- [21] Fehér J. Lengyel G.: *Hepatológia, Medicina*, 2001.
- [22] Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L. Jr., Valanis B., Williams J. H. Jr., Barnhart S., Cherniack M.G., Brodtkin C.A., Hammar S.: Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 88, 1550-1559, 1996.
- [23] Bjelakovic, G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 297, 842-857, 2007.
- [24] Blázovics A.: Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy, *Curr. Signal Transduction Therapy*, 2, 226-239, 2007.
- [25] Blázovics A.: Small Molecules in Cancer Therapy: Cytotoxics and Molecularly Targeted Agents *Current Signal Transduction Therapy*, 6, 2-19, 2011.
- [26] Abate C., Patel L., Rauscher I.F.J., Curran T.: Redox regulation of Fos and Jun DNA: binding activity in vitro. *Science* 249, 1157-1161, 1990.
- [27] Suzuki Y.J., Forman H.J., Sevanian A.: Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Rad. Biol. Med.*, 22, 269-285, 1997.
- [28] Kong A.N., Yu R., Chen C., Mandlekar S., Primiano T.: Signal transduction events elicited by natural products: role of MAPK and caspase pathways in homeostatic response and induction of apoptosis. *Arch. Pharmacol. Res.* 23, 1-16, 2000.
- [29] Ushio-Fukai M., Nakamura Y.: Reactive oxygen species and angiogenesis: NAD(P)H oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 266, 37-52, 2008.
- [30] Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Tkachev V.O.: [Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive signaling system as a pharmacological target](#). *Biochemistry Moscow*, 78, 19-36, 2013.
- [31] Vásárhelyi B., Blázovics A., Fehér J.: Az A-vitamin analóg - és származék család jelentősége a sejtműködés szabályozásában, *Orvosi Hetilap*, 134, 845-848, 1993.
- [32] Cooke M.S., Evans M.D., Mistry N., Lunec J.: Role of dietary antioxidants in the prevention of in vivo oxidative DNA damage, *Nut. Res. Rev.*, 15, 19-41, 2002.
- [33] Azzi A., Gysin R., Kempná P., Munteanu A., Villacorta L., Visarius T., Zingg J.M.: Regulation of gene expression by alpha tocopherol, *Biol. Chem.*, 385, 585-591, 2004.
- [34] Chen A.Y., Chen Y.C.: A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem.* 138, 2099-2107, 2013.
- [35] Neto C.C., Amoroso J.W., Liberty A.M.: Anticancer activities of cramberry phytochemicals: an update. *Mol. Nutr. Food Chem.* 52, S18-27, 2008.

- [36] Bishayee A., Mbimba T., Thoppil, R.J., Háznagy-Radnai E., Sipos P., Darvesh, A.S., Folkesson, H.G., Hohmann J.: Anthocyanin-rich black currant (*Ribes nigrum* L.) extract affords chemoprevention against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinogenesis in rats. *J. Nutr. Biochem.* 22, 1035-1046, 2011.
- [37] Kudrin A.V.: Trace elements in regulation of NF- κ B activity, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 14, 129-142, 2000.
- [38] Szentmihályi K., Kéry Á., Then M., Lakatos B., Sándor Z., Vinkler P.: Potassium-sodium ratio for the characterization of medicinal plant extracts with diuretic activity, *Phytother. Res.*, 12, 163-166, 2000.
- [39] Stefanovits-Bányai É., Szentmihályi K., Hegedűs A., Koczka N., Váli L., Taba G., Blázovics A.: Metal ion and antioxidant alterations in leaves between different sexes of *Ginkgo biloba* L. *Life Sci.*, 78, 1049-1056, 2006.
- [40] Schvéder E., Sebő J., Papp N., Stefanovits-Bányai É., Somogyi L., Lehoczkiné Tornai J.: Különböző árkategóriájú teák mikrobióta összetételének és antioxidáns kapacitásának vizsgálata. Aktualitások a táplálkozástudományi kutatásokban, Workshop. Budapest, 2014., ISBN 978-963-88108-7-8. Szerk.: Gelencsér É., Horváth Z.
- [41] Schéder E., Sebő J., Papp N., Stefanovits-Bányai É., Lehoczkiné Tornai J.: Fermentált és nem fermentált teák mikrobióta összetételének és antioxidáns kapacitásának vizsgálata a fogyasztói ár összefüggésében. MSZKT Munkaértekezlet. 2014., Budapest.
- [42] Mácsai É.: Az egészségtudatosság megjelenése az élelmiszer-fogyasztásban (Empirikus kutatás az emésztési problémákkal küzdők körében), Szent István Egyetem, Gazdaság- és Társadalomtudományi Kar Tudományos Diákköri Konferencia, 2007. december 6.
- [43] Wine increases risk of cancer, Sci-Tech | Press Trust of India | Updated: April 03, 2009 15:28 IST
- [44] Bekő G., Hagymási K., Szentmihályi K., Bányai E.S., Osztoivits J., Fodor J., Fehér J., Blázovics A.: Sex-dependent alterations in erythrocyte trace element levels and antioxidant status after a month of moderate daily red wine consumption. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 22, 185-91, 2010.