

Received: 2009.01.19
Accepted: 2009.03.16
Published: 2009.04.17

Substancje pochodzenia roślinnego przeciwdziałające kardiotoksyczności towarzyszącej chemioterapii nowotworów

Phytochemicals that counteract the cardiotoxic side effects of cancer chemotherapy

Anita Piasek¹, Agnieszka Bartoszek², Jacek Namieśnik¹

¹ Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska

² Katedra Chemii, Technologii i Biotechnologii Żywności, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska

Streszczenie

Prawie wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane klinicznie wykazują właściwości toksyczne w stosunku do mięśnia sercowego. Kardiotoksyczność występująca podczas chemioterapii przeciwnowotworowej może być czynnikiem limitującym dawkę leku i tym samym decydującym w znacznym stopniu o skuteczności leczenia. Uważa się, że jednym ze zjawisk przyczyniających się do kardiotoksyczności jest stymulacja stresu oksydacyjnego przez leki przeciwnowotworowe. Dlatego można stwierdzić, że właściwy dobór składników diety zawierających fitozwiązki o aktywności przeciwutleniającej może zmniejszać toksyczność chemioterapii i obniżyć zagrożenie niewydolnością układu krążenia.

W literaturze można spotkać doniesienia na temat wykorzystania roślin jadalnych lub ich wybranych składników w kardioprotekcji podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Na szczególną uwagę zasługują: winogrona, czosnek, pomidory, kurkuma, burak ćwikłowy. Ochronne działanie wykazują również: melatonina (hormon syntetyzowany przez szyszynkę, a także obecny w wielu roślinach jadalnych), chalkony – związki będące prekursorami wszystkich znanych flawonoidów, niektóre ziołowe suplementy diety, witaminy A, C, E oraz selen, a także półsyntetyczny flawonoid 7-monohydroksyetylorutozyd (monoHER). Wyniki nielicznych badań w tym zakresie mogą wskazywać, że wzbogacenie diety w naturalne składniki o działaniu kardioprotekcyjnym może się stać bezpiecznym i efektywnym sposobem przeciwdziałania toksycznym efektom chemioterapii przeciwnowotworowej, a także zapobiegania chorobom serca.

Słowa kluczowe:

kardiotoksyczność • kardioprotekcja • dokсорubicyna • przeciwutleniacze • fitozwiązki

Summary

Almost all clinically used antitumor drugs exhibit toxic side effects affecting heart function. Because of cardiotoxicity during anticancer chemotherapy, effective doses of cytostatics have to be limited, which may worsen antitumor efficacy. The cardiotoxicity induced by cytostatics of the anthracycline group in particular results, among others, from massive stimulation of ROS. It has therefore been suggested that some phytochemicals with high antioxidant potential, when administered together with antitumor agents, could decrease the toxic side effects of chemotherapy and reduce the risk of heart failure. This review summarizes findings of studies undertaken to identify edible plants or phytochemicals isolated from them displaying cardioprotective properties during chemotherapy. Such properties have been shown for such foods as grapes, gar-

lic, tomato, spinach, and beetroot. A protective role on the heart is also displayed by melatonin (a hormone synthesized by the pineal gland, but also present in many edible plants), chalcones (precursors of all known flavonoids), some herbal dietary supplements, vitamins A, C, and E, selenium, and semisynthetic flavonoid 7-monohydroxyethylrutinoside (monoHER). Although to date only a limited number of investigations have been carried out, their results suggest that dietary intervention with antioxidants found in edible plants may be a safe and effective way of alleviating the toxicity of anticancer chemotherapy and preventing heart failure.

Key words: cardiotoxicity • cardioprotection • doxorubicin • antioxidants • phytochemicals

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=883322>

Word count: 5595

Tables: 17

Figures: 1

References: 93

Adres autorki: mgr inż. Anita Piasek, Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk; e-mail: anipia@wp.pl

Wykaz skrótów: **CAPE** – ester fenyloetylowy kwasu kawowego (caffeic acid phenethyl ester); **CAT** – katalaza (catalase); **CK** – kinaza kreatynowa (creatine kinase); **CML** – N^ε-(karboksymetylo)lizyna (N^ε-(carboxymethyl)lysine); **CO** – wydolność serca (cardiac output); **CPK** – fosfokinaza kreatynowa (creatine phosphokinase); **DNR** – daunorubicyna (daunorubicin); **DNRol** – daunorubicynol (daunorubicinol); **DOX** – doksorubicyna (doxorubicin); **DOXol** – doksorubicynol (doxorubicinol); **EKG** – elektrokardiogram (electrocardiogram – ECG); **EP** – ekstrakt z pomidora (tomato extract); **EPW** – ekstrakt z pestek winogron (grape seed extract); **ES** – ekstrakt ze szpinaku (spinach extract); **GSH** – glutation (glutathione); **GSH-Px** – peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase); **HPLC** – wysokosprawna chromatografia cieczowa (high performance liquid chromatography); **IC₅₀** – stężenie hamujące (50%) (inhibitory concentration (50%)); **IDA** – idarubicyna (idarubicin); **IDol** – idarubicynol (idarubicinol); **i.p.** – dootrzewnowo (intraperitoneally); **i.v.** – dożylnie (intravenously); **KON** – kontrola (control); **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase); **LVEDP** – lewokomorowe ciśnienie rozkurczowe (left ventricular end-diastolic pressure); **LVESP** – lewokomorowe ciśnienie skurczowe (left ventricular end-systolic pressure); **LYC** – likopen (lycopene); **MDA** – dialdehyd malonowy (malondialdehyde); **MEL** – melatonina (melatonin); **m.m.** – mokra masa (wet weight); **monoHER** – 7-monohydroksyetylorutozyd (7-monohydroxyethylrutinoside); **8-M-PDOT** – 8-metoksy-2-propionamidotetralina (8-methoxy-2-propionamidotetralin); **NAC** – N-acetylocysteina (N-acetylcysteine); **NFκB p50/p65** – czynnik jądrowy κB (p50/p65) (nuclear factor κB (p50/p65)); **6-OH MEL** – 6-hydroksymelatonina (6-hydroxymelatonin); **PC** – kwas p-kumarowy (p-coumaric acid); **PU** – *Phyllanthus urinaria*; **RFT** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species – ROS); **SA** – kwasy szawliowe (salvianolic acids); **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase); **SV** – objętość wylewu (stroke volume); **TBARS** – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (thiobarbituric acid reactive substances); **TNF-α** – czynnik nekrozy nowotworów α (tumor necrosis factor α).

WPROWADZENIE

Kardiotoksyczność jest działaniem niepożądanym często występującym podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Zajmuje też istotne miejsce wśród powikłań występujących po zakończeniu leczenia. Kardiotoksyczność obejmuje wiele niekorzystnych objawów począwszy od niewielkich zmian ciśnienia tętniczego krwi, poprzez zaburzenia rytmu, na kardiomiopatii skończywszy [71]. Ten rodzaj toksyczności był szeroko badany w odniesieniu do antracyklin, w szczególności doksorubicyny (DOX), skutecznych leków przeciwnowotworowych, których kliniczne

zastosowanie jest ograniczone przez kumulatywne, czyli zależne od dawki uszkodzenia mięśnia sercowego, zagrażające często życiu pacjentów mimo zakończonego sukcesem leczenia [8,49]. W następstwie chemioterapii u stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów (nawet ponad 30% populacji chorych poddanych leczeniu) obserwuje się zastoinową niewydolność serca, zwłaszcza gdy DOX podaje się z innymi chemioterapeutykami [48]. Kardiotoksyczność antracyklin, przynajmniej częściowo, jest związana z ich zdolnością do wchodzenia w reakcje redoks z tlenem molekularnym, prowadzące do powstawania rodnika ponadtlenkowego, który inicjuje kaskadę reakcji z udziałem re-

aktywnych form tlenu i azotu. Tkanka mięsna sercowego jest szczególnie wrażliwa na stres oksydacyjny. Badania wykazały, że podawanie DOX może wpływać na powstawanie uszkodzeń DNA, białek, lipidów i struktur komórkowych kardiomiocytów [48,63]. Swoistymi strukturami komórkowymi, które są obiektem ataku reaktywnych form tlenu lub azotu, przez co prowadzą do uszkodzeń kardiomiocytów, są mitochondria [14], miofibryle [31], siateczka sarkoplazmatyczna [12], jądro [28,42]. Następstwem uszkodzeń jest apoptoza lub nekroza kardiomiocytów [48].

Kardiotoksyczność, choć została najlepiej opisana dla DOX, jest działaniem niepożądanym obserwowanym podczas chemioterapii z zastosowaniem większości leków przeciwnowotworowych o różnych mechanizmach działania: mitoksantronu (kardiomiopatia), fluorouracylu (zawał mięśnia sercowego), cyklofosfamidu i alkaloidów Vinca (martwica komórek serca) [71]. Znaczący wzrost dysfunkcji serca również zauważano dla trastuzumabu (Herceptyny), przeciwciała podawanego z chemioterapeutykami lub po zakończeniu leczenia, wykazującego aktywność przeciwnowotworową przez zapobieganie nadekspresji genu HER-2 w przypadku raka piersi [7]. Także swoisty inhibitor kinazy tyrozynowej Imatinib mesilate (Glivec) powoduje niewydolność zastoinową serca [35]. Ponadto, niespodziewane ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia doprowadziło do wycofania ze sprzedaży leku chemiopreventyjnego o nazwie Rofecoxib (Vioxx) – inhibitora enzymu COX-2 [4].

Powszechność działań kardiotoksycznych podczas chemioterapii przeciwnowotworowej sugeruje konieczność poszukiwania środków zapobiegawczych. Obecnie w trakcie leczenia prowadzi się pomiary poziomu biomarkerów skorelowanych ze stopniem uszkodzeń serca, pojawiających się w skutkach leczenia, co zapewnia możliwość kontroli wielkości podawanej dawki cytostatyków. Takie podejście pozwala jednak nie tylko na określenie stopnia kardiotoksyczności, ale umożliwia również badania kardioprotekcyjnego wpływu różnych substancji, w tym także związków pochodzenia naturalnego.

Jedną ze strategii, z którą wiąże się duże nadzieje, jest zastosowanie związków lub preparatów uzyskanych z roślin jadalnych jako czynników ochronnych. Wykazując wysoki potencjał przeciwutleniający chroniłyby one mięsień sercowy przed negatywnymi skutkami stresu oksydacyjnego.

Poniżej opisano rośliny jadalne, zioła oraz związki naturalne izolowane z roślin jadalnych, które charakteryzują się właściwościami ochronnymi w stosunku do mięśnia sercowego podczas chemioterapii z użyciem antracyklin – skutecznych leków przeciwnowotworowych, których stosowanie, jak wspomniano, ogranicza silne działanie kardiotoksyczne. W tabeli 1 przedstawiono struktury chemiczne fitozwiązków uznawanych obecnie za najbardziej obiecujące z punktu widzenia możliwości ich wykorzystania w kardioprotekcji.

W pracy uwzględniono dostępne informacje o tych roślinach i substancjach wykazujących właściwości kardioprotekcyjne, dla których przeprowadzono badania kliniczne, przedkliniczne lub *in vitro* z zastosowaniem kardiomiocytów lub linii komórek wywodzących się z tkanki serc em-

brionów zwierzęcych. Natomiast w tabeli 2 zestawiono informacje o markerach biochemicznych, które wykorzystano do oceny kardioprotekcyjnych właściwości.

ROŚLINY JADALNE POTENCJALNIE UŻYTECZNE W KARDIOPROTEKCJI W TRAKCIE CHEMIOTERAPII NOWOTWORÓW

Winogrona

Badania epidemiologiczne wskazują, że winogrona mają właściwości przeciwrakotwórcze dzięki obecności resweratrolu (tabela 1) – najbardziej aktywnego biologicznie związku występującego w tych owocach [20]. Ostatnio w literaturze pojawiły się dane wskazujące, że resweratrol przyczynia się do ochrony serc mysich przed uszkodzeniami indukowanymi przez DOX [68]. Także ekstrakt z pestek winogron (EPW) zawierający proantocyjanidyny wykazuje właściwości kardioprotekcyjne podczas terapii z zastosowaniem DOX [6]. Dowodem na to są wyniki doświadczeń, w których myszy traktowano DOX (20 mg/kg *i.p.*), ekstraktem z pestek winogron (100 mg/kg/dz. doustnie, przez 9 dni) lub DOX w skojarzeniu z ekstraktem z pestek winogron (100 mg/kg/dz. 7 dni przed i 2 dni po podaniu DOX). W trakcie badań mierzono aktywność kinazy kreatynowej (CK), której podwyższony poziom jest biomarkerem uszkodzeń komórek mięśnia sercowego. Wyniki uzyskane w trakcie tego doświadczenia zestawiono w tabeli 3.

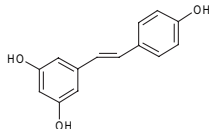
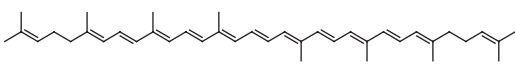
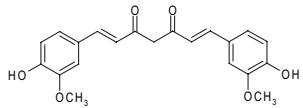
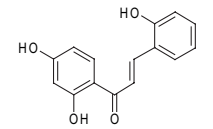
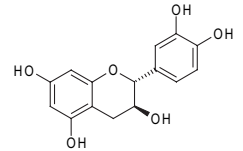
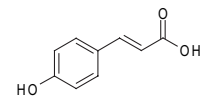
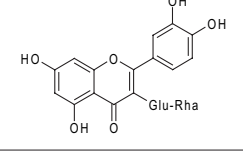
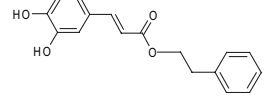
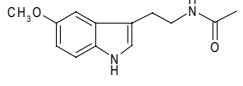
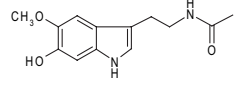
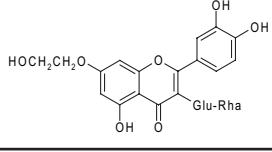
W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że podanie zwierzętom ekstraktu z pestek winogron, poprzedzające traktowanie DOX, może działać kardioprotekcyjnie ze względu na obniżenie aktywności kinazy kreatynowej [6]. Dodatkowo, takie postępowanie przyczynia się do zmniejszenia stopnia fragmentacji DNA w komórkach serc myszy narażonych na działanie DOX [6,66].

Czosnek

Czosnek jest bardzo popularnym warzywem spożywanym od czasów starożytnych. Jego obecność w diecie wpływa na redukcję poziomu cholesterolu oraz zmniejsza ryzyko występowania chorób układu krążenia. Jest on składnikiem diety, który charakteryzuje się właściwościami przeciwnowotworowymi, przeciwdrobnoustrojowymi [75] i przeciwutleniającymi [26]. Ponadto, dostępne są dane literaturowe sugerujące, że spożywanie czosnku może hamować toksyczność DOX w stosunku do komórek mięśnia sercowego [37,54].

W czasie jednej z serii doświadczeń porównano kardioprotekcyjne działanie czosnku u szczurów traktowanych DOX z probukolem, który jest substancją o charakterze przeciwutleniacza obniżającego poziom triacylogliceroli i podwyższającego poziom endogennych przeciwutleniaczy oraz jest stosowany jako czynnik ochronny w stosunku do komórek serca narażonych na działanie tego cytostatyku [72]. W badaniach tych DOX (30 mg/kg *i.p.*) podawano w skojarzeniu z probukolem (dawka kumulatywna 120 mg/kg, podawany w 12 dawkach przez 30 dni, *i.p.*) lub podawanym doustnie przez 30 dni z homogenatem czosnku w ilości 250 mg/kg/dz. (G-250) albo 500 mg/kg/dz. (G-500). Oceny działania ochronnego dokonywano na podstawie pomiarów poziomu biomarkerów stresu oksydacyjnego

Tabela 1. Wzory strukturalne najważniejszych fitozywiązków o udokumentowanych właściwościach kardioprotekcyjnych

Nazwa związku	Wzór strukturalny	Piśmiennictwo
Resweratrol		[19]
Likopen		[57]
Kurkumina		[47]
2',4',2-trihydroksychalkon		[73]
Katechina		[92]
Kwas p-kumarowy		[67]
Rutyna		[79]
Ester fenyletylowy kwasu kawowego		[87]
Melatonina		[45]
6-hydroksymelatonina		[45]
7-monohydroksetylorutozyd		[79]

w komórkach serc szczurów. Wyniki uzyskane w trakcie tych badań zestawiono w tabeli 4.

Analizując powyższe dane można stwierdzić, że poziom biomarkerów u zwierząt, którym podawano czosnek z DOX

był zbliżony do obserwowanego dla grupy szczurów traktowanych DOX w skojarzeniu z probukolem. Oznacza to, że czosnek może pełnić rolę kardioprotekcyjną ze względu na łagodzenie toksycznego działania DOX na komórki serca [54].

Tabela 2. Markery biochemiczne wykorzystywane w ocenie właściwości kardioprotekcyjnych związków i preparatów roślinnych

Lp.	Marker biochemiczny	Funkcja	Zmiany w poziomie/aktywności markera wskazujące na wzrost kardioprotekcyjności
1	CAT – katalaza	enzym katalizujący reakcję rozkładu H_2O_2 ; zapobiega powstawaniu wolnych rodników	↓
2	CK, CPK – kinaza kreatynowa	wskaźnik martwicy kardiomiocytów; katalizuje reakcję fosforylacji kreatyny do fosfokreatyny stanowiącej główne źródło energii dla komórek mięśniowych	↑
3	CML – N ^c -(karboksymetylo)lizyna	marker stanu zapalnego komórek serca, powstający podczas uszkodzeń białek	↑
4	GSH – glutation	redukcja nadtlenu wodoru	↓
5	GSH – Px – peroksydaza glutationowa	enzym katalizujący reakcję rozkładu H_2O_2 z udziałem GSH	↓
6	Kaspaza 3	udział w apoptozie komórek	↑
7	LDH – dehydrogenaza mleczanowa	udział w peroksydacji lipidów	↑
8	MDA i inne substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS)	produkty peroksydacji lipidów	↑
9	Mieloperoksydaza	utlenianie niektórych kancerogenów z udziałem H_2O_2 , odgrywające istotną rolę w ich biotransformacji	↑
10	NFκB p50/p65 – czynnik transkrypcyjny	inhibitor apoptozy (działanie przez regulację ekspresji genów)	↑
11	Reduktaza aldehydowa	enzym katalizujący m.in. powstawanie drugorzędowych metabolitów leków przeciwnowotworowych	↑
12	Reduktaza karbonylowa	enzym katalizujący m.in. powstawanie drugorzędowych metabolitów leków przeciwnowotworowych	↑
13	SOD – dysmutaza ponadtlenkowa	enzym katalizujący reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego z powstaniem H_2O_2	↓
14	Sprzężone dieny	produkty peroksydacji lipidów	↑
15	TNF-α – czynnik nekrozy nowotworów	działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych	↑

↑ – wzrost poziomu biomarkera wskazuje na **wzrost** kardioprotekcyjności; ↓ – spadek poziomu biomarkera wskazuje na **wzrost** kardioprotekcyjności.

Tabela 3. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) u myszy poddanych działaniu DOX w skojarzeniu z ekstraktem z pestek winogron (EPW) [6]

Grupa	Aktywność CK [%] ^a
Kontrola	100±2,4
EPW	bez zmian w porównaniu z kontrolą
DOX	589,6±60,7
EPW + DOX + EPW	142,4±19,1

^a 100% aktywności CK = 1009 U/L.

Pomidor i likopen

Pomidor (*Lycopersicon esculentum*) jest bardzo popularnym składnikiem diety spożywanym w wielu krajach. Stanowi on bogate źródło karotenoidu – likopenu (tabela 1), a także kwercetyny oraz witamin: A, E, C.

Wyniki badań z użyciem ekstraktu z pomidorów lub likopenu sugerowały, że mogą one stanowić czynnik ochronny przeciwko kardioprotekcyjności stymulowanej przez DOX [34]. W celu weryfikacji tej tezy przeprowadzono doświadczenia, w których myszom podawano DOX (15 mg/kg *i.p.*), DOX w połączeniu z ekstraktem z pomidorów (1,2 g/kg lub 2,4 g/kg, podawany *i.p.* 1 dzień przed i przez 3 dni po traktowaniu DOX) lub DOX z likopenem (1,7 mg/kg lub

Tabela 4. Poziomy biomarkerów kardiotoxyczności u szczurów poddanych działaniu DOX w skojarzeniu z probukolem (PRO) lub homogenatem czosnku (G-250, G-500) [54].

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Poziom GSH [%] ^b	Aktywność CAT [%] ^c	Aktywność SOD [%] ^d	Aktywność GSH-Px [%] ^e	Ekspresja TNF- α
KON	100±5,7	100±8,5	100±5,9	100±11,5	100±20,7	0
DOX	161,9±17,1	143,6±2,5	27,9±7,5	66±7,7	43±1	4
PRO + DOX	71,5±6,5	105,9±3,6	29,8±4	90,3±11,5	81,9±15,5	1,6
G-250 + DOX	50,9±8,5	93,4±3,9	50,8±6,7	88,4±25	77,2±15,5	2,8
G-500 + DOX	136,2±9,7	131,4±2,4	31,1±6,5	110,6±13,5	91,7±5,2	2,9

^a 100% MDA = 203,03 nmol/g m.m.; ^b 100% GSH = 479,17 μ g/g m.m.; ^c 100% aktywności CAT = 49,49 U/mg białka; ^d 100% aktywności SOD = 6,88 U/mg białka; ^e 100% aktywności GSH-Px = 0,193 U/mg białka.

Tabela 5. Wpływ ekstraktu z pomidorów (EP) oraz likopenu (LYC) na zmiany poziomu CK indukowane przez DOX w surowicy krwi u myszy [34]

Grupa	Aktywność CK [%] ^a
KON	100±6,6
DOX	781,4±99,2
EP (1,2 g/kg) + DOX + EP	425,5±30,5
EP (2,4 g/kg) + DOX + EP	256,1±24
LYC (1,7 mg/kg) + DOX + LYC	464,2±33,2
LYC (3,5 mg/kg) + DOX + LYC	243,6±25,9

^a 100% aktywności CK = 192,3 U/L.

3,5 mg/kg, podawany *i.p.* 1 dzień przed i przez 3 dni po podaniu DOX). Po uśmierceniu zwierząt zmierzono poziom kinazy kreatynowej CK (tabela 5) oraz przeprowadzono badania histopatologiczne [34].

Wykazano, że ekstrakt z pomidorów oraz likopen mogą w znacznym stopniu, w sposób zależny od dawki, wpływać na obniżenie aktywności badanego enzymu, którego podwyższony poziom obserwuje się u zwierząt traktowanych DOX. Natomiast wyniki badań histopatologicznych wykazały, że badane tkanki zwierząt, którym podawano DOX oraz ekstrakt z pomidorów lub likopen, w dawkach odpowiednio 2,4 g/kg i 3,5 mg/kg, charakteryzowały się mniejszą podatnością komórek serca na martwicę w porównaniu z wycinkami serca myszy, którym podawano wyłącznie DOX [34].

W literaturze dostępne są również informacje o innym podejściu w celu wykazania ochronnej roli likopenu w stosunku do serca narażonego na działania niepożądane DOX. W trakcie doświadczeń szczurom podawano DOX (10 mg/kg *i.p.*) lub DOX z likopenem w dwóch schematach. W pierwszym z nich podawano przez węglonik likopen (4 mg/kg) w oleju kukurydzianym przez 10 dni przed traktowaniem DOX, zaś w drugim likopen podawano w ten sam sposób przez 2 dni przed i przez 3 dni po podaniu DOX [89]. Badane wycinki z serca zwierząt poddano badaniom biochemicznym, w trakcie których dokonano pomiarów po-

ziomu dialdehydu malonowego (MDA) – produktu procesu peroksydacji lipidów, zredukowanego glutationu (GSH) oraz oznaczano aktywność katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GSH-Px). Jak można wnosić na podstawie wyników oznaczeń (zestawionych w tabeli 6) szczególnie korzystne okazało się podawanie zwierzętom likopenu po terapii DOX. Także przeprowadzone badania histopatologiczne serc szczurów wskazywały m.in. na zmniejszenie obrzęku śródmiąższowego i stanów zwyrodnieniowych u zwierząt traktowanych likopenem z DOX w porównaniu z sercami szczurów traktowanych tylko DOX.

Przedstawione wyżej wyniki sugerują, że likopen oraz ekstrakt z pomidorów przyczyniają się do ochrony mięśnia sercowego przed toksycznym wpływem DOX [89]. Według Karimi i wsp. tak korzystne właściwości zawdzięczają one zdolności do unieszkodliwiania wolnych rodników oraz hamowania peroksydacji lipidów [34]. W przypadku tych badań szczególnie cenne jest użycie rzeczywistego popularnego składnika żywności, bowiem wskazuje to, że przy odpowiednim zaprojektowaniu diety można skutecznie chronić pacjentów onkologicznych przed toksycznymi skutkami chemioterapii.

Szpinak

Szpinak (*Spinacia oleracea*) jest rośliną zawierającą szeroką gamę flawonoidów, które są odpowiedzialne za właściwości przeciwutleniające tego warzywa [62]. W badaniach przeprowadzonych *in vivo* z wykorzystaniem myszy podjęto próbę potwierdzenia tezy, że fitokompleks szpinaku może się przyczynić do ochrony mięśnia sercowego przed toksycznym działaniem DOX. W trakcie badań myszom podawano DOX (20 mg/kg *i.p.*) lub DOX z ekstraktem ze szpinaku (ES) w ilości 10 mg/kg/dz. Szpinak podawano *i.p.* 7 dni przed i 6 dni po traktowaniu DOX, bądź też 6 dni po podaniu DOX. Wyniki przeprowadzonych oznaczeń biochemicznych zestawiono w tabeli 7.

Wyniki tych badań mogą być traktowane jako potwierdzenie postawionej hipotezy, że szpinak wykazuje właściwości ochronne w stosunku do komórek serca narażonego na toksyczne działanie terapii DOX. Wyniki obserwacji histologicznych i oznaczenia biochemiczne wskazują, że najbardziej efektywną ochroną serca przez składniki szpinaku występuje w grupie szczurów, której ekstrakt podawano

Tabela 6. Wpływ likopenu na indukowane przez DOX zmiany poziomu biomarkerów kardiotoxyczności u szczurów [89]

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Poziom GSH [%] ^b	Aktywność CAT [%] ^c	Aktywność GSH-Px [%] ^d
KON	100±21,8	100±8,9	100±12,5	100±20,5
DOX	215,7±17,1	157,5±28,7	190,2±26,6	137±32,9
LYC + DOX	169,6±26,3	131,3±9,2	169,6±8,9	91,8±15,1
LYC + DOX + LYC	126,4±15,9	104,7±2,4	119,7±26,9	97,3±17,8

^a 100% MDA = 61,06 nmol/g białka; ^b 100% GSH = 99,8 μmol/g białka; ^c 100% aktywności CAT = 8,69 k/g białka; ^d 100% aktywności GSH-Px = 0,073 U/mL.

Tabela 7. Wpływ podawania ekstraktu ze szpinaku na indukowane przez DOX zmiany poziomu biomarkerów kardiotoxyczności u myszy [10]

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Aktywność CAT [%] ^b	Aktywność SOD [%] ^c	Aktywność GSH-Px [%] ^d
KON	100±10,3	100±9,6	100±13,4	100±21,2
ES	96±5,6	106,4±11,7	118±18	100,5±5,4
DOX	148±12,9	152±15,9	143,6±15,6	91,1±12,6
ES + DOX + ES	111,5±7,4	105,3±8,5	196,4±14,5	133±14,1
DOX + ES	123,4±11,5	128,7±15,9	138,3±18	100,2±13,4

^a 100% MDA = 8,2 nmol/mg białka; ^b 100% aktywności CAT = 0,94 OD₂₄₀ nmol/mg białka; ^c 100% aktywności Cu/Zn SOD = 20 U/mg białka; ^d 100% aktywności GSH-Px = 413 mU/mg białka.

przed i po traktowaniu DOX. U zwierząt tych zanotowano najniższy poziom peroksydacji lipidów i najsilniejszą stymulację enzymów antyoksydacyjnych [10].

Burak ćwikłowy

Burak ćwikłowy (*Beta vulgaris*) jest cennym źródłem betalain – barwników rozpuszczalnych w wodzie i zawierających w swej strukturze heterocykliczne atomy azotu. Do grupy betalain należą czerwono-fioletowe betacyjaniny i żółte betaksantyny [40]. Fitozwiązkiem występującym w buraku w najwyższych stężeniach spośród wszystkich betalain jest betanina. Innymi substancjami, obecnymi w najwyższych stężeniach w skórce tego warzywa, są związki fenolowe, np. kwas p-kumarowy, kwas ferulowy [41]. Wymienione składniki charakteryzują się dużą aktywnością przeciwutleniającą oraz zdolnością do hamowania rozwoju raka skóry i płuc, co potwierdzają wyniki badań *in vivo* z wykorzystaniem myszy. Istnieją podstawy do stwierdzenia, że za korzystne właściwości tego warzywa są odpowiedzialne betalainy [74].

W ostatnim czasie burak ćwikłowy stał się przedmiotem zainteresowania zespołu badawczego z Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej [46]. Podjęte badania miały na celu sprawdzenie wpływu interwencji żywieniowej z użyciem tego warzywa na kardiotoxyczność wywołaną przez DOX u myszy. Program badań realizowano w oparciu o dwa schematy eksperymentalne (ryc. 1). W przypadku pierwszego cyklu doświadczeń zwierzętom podawano do picia sok z buraka *ad libitum* zamiast wody przez 7 dni, po czym traktowano je toksyczną dawką DOX (20 mg/kg, *i.p.*) przez 2 lub 20 godzin. Po upływie tego czasu badano poziom uszkodzeń DNA w kardiomiocytach. Wyniki uzyskane za pomocą testu kometowego wskazy-

wały na bardzo silną fragmentację DNA w kardiomiocytach myszy traktowanych DOX. Efekt genotoksyczny uległ znacznemu ograniczeniu w grupach, które były traktowane antracykliną w połączeniu z sokiem z buraka.

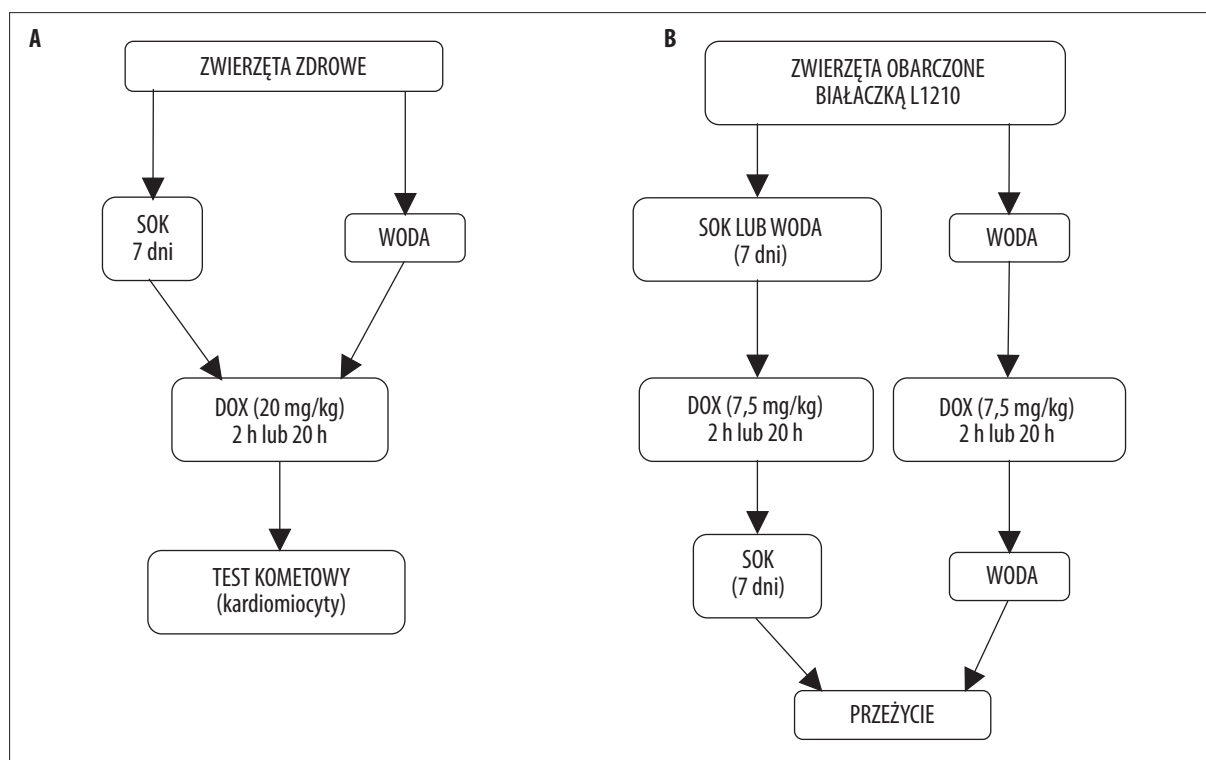
W trakcie badań prowadzonych zgodnie z drugim protokołem wykorzystano myszy obciążone białaczką L1210. W tych doświadczeniach zwierzęta traktowano DOX (dawka terapeutyczna 7,5 mg/kg, *i.p.*), sokiem z buraka ćwikłowego lub DOX w połączeniu z sokiem z buraka ćwikłowego. Czas przeżycia 120 dni uznano za objaw pełnego wyleczenia. Wyniki tych badań dowiodły, że podawanie DOX znacząco przedłuża życie myszy obciążonych białaczką, jednak żadne ze zwierząt nie osiągnęło czasu przeżycia 120 dni. Natomiast w grupach, w których podawanie DOX skojarzone było z interwencją żywieniową obserwowano pełne wyleczenia myszy (około 50%).

Uzyskane wyniki sugerują, że takie czysto żywieniowe podejście może być bardzo skutecznym środkiem chroniącym pacjentów onkologicznych przed niepożądanymi efektami stresu oksydacyjnego i po wnikliwszych badaniach być może będzie rekomendowane osobom z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii.

ZIOŁA I SUPLEMENTY ŻYWIENIOWE O DZIAŁANIU KARDIOPROTEKCYJNYM

Miłorząb japoński

Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*) jest unikalnym drzewem wykorzystywanym w medycynie chińskiej już od ponad 5000 lat. Składniki zawarte w jego liściach charakteryzują się dużą aktywnością przeciwutleniającą [21]. Te korzystne właściwości mogą być rezultatem dużej zawarto-



Ryc. 1. Schemat postępowania podczas badania wpływu soku z buraka na kardiotoksyczność wywołaną przez DOX u myszy, **A** – ocena uszkodzeń DNA, **B** – badania przeżyciowe [46]

ści flawonoidów i terpenoidów (np. ginkgolid B). Ponadto miłorząb wykazuje właściwości przeciwnowotworowe i ma zdolność wpływania na ekspresję genów, przez co może odgrywać istotną rolę w chemioprewencji chorób nowotworowych [18].

Już kilka lat temu wykazano, że podawanie ekstraktu z miłorzębu podczas terapii DOX zapobiega u szczurów kardiomiopatii będącej działaniem niepożądanym stosowania tego chemioterapeutyku [77]. Z kolei inne prace potwierdzają korzystny wpływ miłorzębu na funkcjonowanie serca myszy poddanych działaniu DOX. U zwierząt, którym podawano wyciąg z miłorzębu zauważono:

- obniżenie stopnia peroksydacji lipidów w komórkach serca,
- przywrócenie aktywności enzymów biorących udział w szlakach unieszkodliwiania RFT do stanu zbliżonego do prawidłowego,
- odwrócenie niekorzystnych zmian obserwowanych w EKG,
- występowanie jedynie minimalnych strukturalnych zmian w sercu.

Na podstawie otrzymanych wyników wysunięto wniosek, że bogaty w flawonoidy ekstrakt z miłorzębu japońskiego mógłby się stać suplementem diety umożliwiającym ograniczenie kardiotoksyczności indukowanej przez DOX u pacjentów onkologicznych [55].

Preparaty z szalwii czerwonokorzeniowej

Szałwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza*) jest rośliną leczniczą, powszechnie stosowaną przeciwko choro-

bom układu krążenia w tradycyjnej medycynie chińskiej [93]. Surowcem wykorzystywanym w zielarstwie są jej korzenie [27]. Do głównych, bioaktywnych składników szalwii czerwonokorzeniowej należą kwasy szalwiowe (SA), do których zaliczyć można kwas szalwiowy B, kwas szalwiowy A, kwas rozmarynowy i inne kwasy fenolowe [3]. SA charakteryzują się silnymi właściwościami przeciwutleniającymi, obniżającymi poziom peroksydacji lipidów, a także mającymi zdolność do wychwytywania rodników hydroksylowych [84].

Preparat zawierający kwasy szalwiowe poddano badaniom w celu sprawdzenia ich kardioprotekcyjnych właściwości w stosunku do serca myszy narażonych na działanie DOX. Zwierzęta w tych doświadczeniach otrzymywały DOX (15 mg/kg) lub DOX z preparatem SA (40 mg/kg), podawanym bezpośrednio po traktowaniu lekiem przez 3 kolejne dni. Działanie ochronne preparatu zawierającego SA oceniano na podstawie obserwacji histologicznych tkanki serca, rejestracji zmian w EKG, pomiarów zdolności przeciwutleniających badanych kwasów fenolowych oraz aktywności CK. W wyniku przeprowadzonych badań w sercach myszy traktowanych DOX obserwowano powstawanie cytoplazmatycznych wakuoli, ubytek miofibrili, a także zarejestrowano niekorzystne zmiany w EKG. Jednorazowa dawka DOX przyczyniła się również do wzrostu poziomu wolnych rodników w mięśniu sercowym oraz do wzrostu poziomu MDA i aktywności CK. Natomiast podawanie zwierzętom preparatu SA z DOX skutkowało:

- zmniejszeniem uszkodzeń mięśnia sercowego,
- redukcją niekorzystnych zmian w EKG,
- wzrostem ochrony mięśnia sercowego przed RFT,
- spadkiem poziomu MDA i aktywności CK.

Tabela 8. Poziom biomarkerów kardiotoksyczności w komórkach H9c2 traktowanych 1 μ M DOX w skojarzeniu z przeciwutleniaczami: witaminą C (WIT. C) i N-acetylocysteiną (NAC) oraz etanolowym ekstraktem z *Phyllanthus urinaria* (PU) w różnych kombinacjach [16]

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Poziom GSH [%] ^b	Aktywność SOD [%] ^c	Aktywność CAT [%] ^d	Kaspaza 3 [% kontroli]
KON	100±2,9	100±2,3	100±0,2	100±4	100,00±14,29
PU 1 (1 μ g/mL)	89,4±1,8	213,5±1,9	151,6±2,2	136,8±9,6	84,19±3,34
PU 10 (10 μ g/mL)	88,5±2,7	269,2±3,8	170,7±0	169,4±12,4	34,25±7,00
WIT. C (100 μ M)	93±2,9	99,2±14,3	109±1	73,7±2,5	107,02±13,01
NAC (100 μ M)	97,2±3,2	92,5±13,2	106,4±1,5	67±2,9	97,26±15,13
DOX	289±2,6	5,6±3,4	32,6±0,4	40,8±1,5	227,30±3,88
PU 1 + DOX	55,6±2,5	164,7±0,8	147,3±2,8	128,6±8,5	69,47±6,00
PU 10 + DOX	30,7±2,1	244,4±7,1	160,9±0,6	161,6±11,7	38,78±7,17
WIT. C + DOX	73,7±4,2	71,4±7,9	106,7±0,7	64,9±0,8	146,01±11,61
NAC + DOX	104,2±5,9	63,5±9	95,6±1,6	61,3±2,2	147,09±6,80

^a 100% MDA = 1,179 nmol/mg białka; ^b 100% GSH = 0,266 nmol/mg białka; ^c 100% aktywności SOD = 5,817 U/mg białka; ^d 100% aktywności CAT = 11,854 nmol/min/mL/mg białka.

Zdaniem autorów przeprowadzone doświadczenia świadczą o tym, że preparat SA może się przyczyniać do ochrony serca podczas terapii z wykorzystaniem DOX, niemniej jednak należy poddać go bardziej kompleksowym badaniom [32].

Phyllanthus urinaria L.

Środowiskiem bytowania roślin z rodzaju *Phyllanthus* (wilczomleczowate – *Euphorbiaceae*) są rejony tropikalne i subtropikalne. W tajskiej, ludowej medycynie wykorzystywane są w leczeniu wielu chorób, np. zapaleniu wątroby typu B, dolegliwościach pęcherza moczowego, infekcjach jelitowych, cukrzycy, chorobach nerek, uśmierzeniu bólu. Na szczególną uwagę zasługuje *Phyllanthus urinaria* (PU). Roślina ta zawiera alkaloidy, flawonoidy, ligniny, fenole, terpeny [13]. W ekstraktach uzyskanych z tej rośliny zidentyfikowano związki, takie jak: n-oktadekan, β -sosterol, kwas elagowy, daukosterol, kempferol, kwercetynę, kwas galusowy, rutynę [88], korilaginę, izostryktyninę, geraninę [91]. Są także doniesienia wskazujące, że składniki *Phyllanthus* ochraniają serce przed toksycznym wpływem DOX [16, 85]. Aktywność przeciwutleniająca *Phyllanthus urinaria* chroniąca przed skutkami niepożądanymi działań DOX została oznaczona w komórkach mioblastów sercowych H9c2 [16]. Linia komórek H9c2 wywodzi się z tkanki mięśnia sercowego szczurzych embrionów. Zachowała ona wiele cech charakterystycznych dla mięśnia sercowego i dlatego może być dobrym modelem badawczym. W trakcie przeprowadzonych badań komórki były preinkubowane z etanolowym ekstraktem z PU (1 μ g/mL lub 10 μ g/mL przez 30 min), następnie traktowane DOX (10^{-9} – 10^{-5} M) i inkubowane przez 48 godzin. W celu porównania właściwości ochronnych ekstraktu z PU w stosunku do komórek wykorzystano także związki (witaminę C oraz N-acetylocysteinę), których właściwości przeciwutleniające zostały już dobrze udokumentowane na podstawie wyników licznych badań. Wyniki przeprowadzonych doświadczeń zawiera tabela 8.

Analizując wyniki przeprowadzonych oznaczeń można stwierdzić, że potencjał przeciwutleniający PU jest większy niż witaminy C i N-acetylocysteiny, a preparaty uzyskane z tej rośliny mogłyby być wykorzystywane do przeciwdziałania kardiotoksyczności indukowanej przez DOX. Dodatkowo w toku omawianych badań przeprowadzono oznaczenia cytotoksyczności oraz poziomu czynnika transkrypcyjnego NF κ B p50/p65 – markera procesów zapalnych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że IC₅₀ dla DOX (stężenie DOX hamujące w 50% wzrost komórek) było najwyższe dla komórek H9c2 traktowanych PU 10 + DOX, natomiast aktywacja NF κ B stymulowana przez DOX została całkowicie zahamowana przez PU (w przypadku obu stężeń), wskazując tym samym na inny jeszcze mechanizm ochrony komórek H9c2 [16].

Alga spirulina

Spirulina (*Spirulina platensis*) jest prymitywną, niebiesko-zieloną algą charakteryzującą się dużą zawartością składników odżywczych oraz fitozwiązków [65]. Stanowi ona bogate źródło białka, wapnia, żelaza, β -karotenu i dlatego wykorzystuje się ją do produkcji suplementów żywnościowych. Biologiczna aktywność, a przede wszystkim silne właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne spiruliny mogą być przypisane występującym w niej takim składnikom, jak kwasy tłuszczowe zarówno typu n-3, jak i n-6, β -karoten, α -tokoferol, fikocyjanina, związki fenolowe [15].

Wyniki badań, które niedawno opisano sugerują, że spirulina przeciwdziała kardiotoksyczności indukowanej przez DOX, przez co może wpłynąć na poprawę indeksu terapeutycznego tego leku [36]. W przeprowadzonych eksperymentach myszy traktowano *i.p.* DOX (4 mg/kg/tydzień przez 4 tygodnie), spiruliną (250 mg/kg, doustnie 2 razy dziennie przez 7 tygodni) lub DOX w skojarzeniu

Tabela 9. Wpływ DOX oraz spiruliny na poziom markerów kardiotoksyczności u myszy [36]

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Aktywność SOD [%] ^b	Aktywność GSH-Px [%] ^c
KON	100±13,9	100±4,2	100±7,1
DOX	167,4±21,9	76,7±8,2	72,6±4,9
Spirulina	101,6±12,3	95,8±3,7	102,7±10,4
Spirulina + DOX	138±9,1	100,5±6,3	92,8±11,1

^a 100% MDA = 18,7 nmol/g tkanki serca; ^b 100% aktywności SOD = 37,8 U/mg białka; ^c 100% aktywności GSH-Px = 56,6 nmol/mg białka.

Tabela 10. Skład preparatu *CardiPro* użytego podczas badań w celu określenia wpływu jego składników na kardiotoksyczność stymulowaną przez DOX u myszy [50]

Udział [%]	Zioło	Pochodzenie ekstraktu
25	<i>Terminalia arjuna</i>	kora
25	<i>Emblica officinalis</i>	owoce
25	<i>Withania somnifera</i>	korzeń
12	<i>Ocimum sanctum</i>	liście
12	<i>Boerhaavia diffusa</i>	korzeń

ze spiruliną (250 mg/kg, podawana doustnie 3 dni przed traktowaniem DOX, a następnie przez 7 tygodni jednocześnie z DOX). Wyniki przeprowadzonych badań zestawiono w tabeli 9.

Połączenie DOX ze spiruliną wpłynęło na znaczące obniżenie poziomu uszkodzeń mięśnia sercowego myszy, takich jak ubytek miofibril, powstawanie wodniczek w cytoplazmie oraz powiększenie mitochondriów. Ponadto przyczyniło się do ochrony przed peroksydacją lipidów, miało wpływ na przywrócenie prawidłowej aktywności enzymów odpowiadających za barierę antyoksydacyjną oraz, co więcej, zmniejszyło śmiertelność w tej grupie zwierząt.

Wyniki tych badań mogą świadczyć o tym, że suplementy na bazie spiruliny są kolejnym obiecującym czynnikiem mogącym wywierać efektywne, kardioprotekcyjne działanie podczas chemioterapii z zastosowaniem DOX [36].

CardiPro

Preparat *CardiPro* jest produkowany przez firmę Square Pharmaceuticals Ltd. (Bangladesz). Zawiera on ekstrakty z pięciu ziół *Boerhaavia diffusa*, *Ocimum sanctum*, *Emblica officinalis*, *Withania somnifera*, *Terminalia arjuna*. Każde z wymienionych ziół testowane osobno wykazuje odmienne właściwości biologiczne, chroniące organizm przed chorobami układu krążenia. W literaturze [50] można znaleźć wyniki badań wpływu preparatu *CardiPro* na kardiotoksyczność zaindukowaną przez DOX u myszy. Skład preparatu użytego podczas doświadczeń przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 11. Wpływ preparatu *CardiPro* na peroksydację lipidów oraz poziom enzymów przeciwutleniających w tkance serc myszy traktowanych DOX (dawka kumulatywna 16 mg/kg) [50]

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Aktywność SOD [%] ^b	Aktywność GSH-Px [%] ^c
KON	100±11	100±9,3	100±8
DOX	130,5±3,7	79,5±4,3	72±6,4
<i>CardiPro</i>	79,3±6,1	104±2,7	106±6,2
DOX + <i>CardiPro</i>	97±11	101,3±3,2	98±3,6

^a 100% MDA = 16,4 nmol/g tkanki serca; ^b 100% aktywności SOD = 37,5 U/mg białka; ^c 100% aktywności GSH-Px = 50 nmol/mg białka.

Zwierzętom wykorzystanym w doświadczeniu podawano DOX (4 dawki po 4 mg/kg *i.p.*), *CardiPro* (150 mg/kg, doustnie 2 razy dziennie przez 7 tygodni) lub DOX w skojarzeniu z preparatem *CardiPro* (2 razy dziennie przez 7 tygodni jednocześnie z podawaniem DOX). Mięsień sercowy przebadano pod względem zmian morfologicznych, obecności produktów peroksydacji lipidów oraz poziomu enzymów odpowiedzialnych za unieszkodliwianie wolnych rodników. Wyniki przeprowadzonych badań zebrano w tabeli 11.

Wyniki przeprowadzonych badań świadczą o tym, że mimo zastosowania nietoksycznej dawki DOX, można było zaobserwować uszkodzenia mięśnia sercowego zwierząt (ubytek miofibril i powstawanie wodniczek w cytoplazmie, wyższy poziom produktów peroksydacji lipidów oraz spadek aktywności enzymów niwelujących działanie wolnych rodników). W przypadku serc myszy otrzymujących DOX + *CardiPro* zmiany histologiczne były minimalne w porównaniu z komórkami serc zwierząt z grupy kontrolnej. Ziołowy preparat przyczynił się również do ochrony komórek mięśnia sercowego myszy przed peroksydacją lipidów, natomiast w przypadku oznaczanych enzymów, ich aktywność wróciła do poziomu w stanie prawidłowym. Zdaniem autorów wyniki tych badań dowodzą, że *CardiPro* – bogaty we flawonoidy ziołowy preparat, mógłby znaleźć zastosowanie w ochronie komórek mięśnia sercowego przed chroniczną toksycznością indukowaną przez DOX [50].

ZWIĄZKI IZOLOWANE Z ROŚLIN JADALNYCH O POTENCJALE KARDIOPROTEKCYJNYM

Kurkumina

Kurkuma (*Curcuma longa*), powszechnie używana tradycyjna, indyjska przyprawa, wykorzystywana jako barwnik, jest uważana za roślinę, która wykazuje właściwości kardioprotekcyjne [51]. Może to wynikać z jej zdolności do ochrony komórek przed stresem oksydacyjnym, w tym do przeciwdziałania peroksydacji lipidów. Głównym składnikiem kurkumy jest diferuloilometan, zwyczajowo nazywany kurkuminą (tabela 1). Kurkumina oraz jej analogi charakteryzują się dużą różnorodnością fizjologicznych oraz farmakologicznych efektów [90]. Związek ten jest przeciwutleniaczem o właściwościach przeciwwzapalnych i przeciwinfekcyjnych [51].

Tabela 12. Wpływ DOX oraz kurkuminy na poziom biomarkerów kardiotoxyczności u szczurów [81]

Grupa	Poziom MDA [%] ^a	Zawartość sprzężonych dienów [%] ^b	Poziom GSH [%] ^c	Aktywność GSH-Px [%] ^d	Aktywność CAT [%] ^e
KON	100±11,2	100±26,7	100±35,2	100±18,1	100±34,8
Kurkumina	85,4±15,9	88,3±39,6	109,9±30,2	107,9±22,7	92,1±25,1
DOX	231,7±18	193±57,9	26,5±4,6	60,4±16,2	167,1±31,8
Kurkumina + DOX + kurkumina	129,3±14,1	114,8±52,4	92,6±26,5	90,2±20,5	88,9±27,2

^a 100% MDA = 0,41 nmol/mg białka; ^b 100% zawartości sprzężonych dienów = 4,54 nmol/g tkanki; ^c 100% GSH = 1,62 nmol/g tkanki; ^d 100% aktywności GSH-Px = 28,14 μmol utlenionego NADPH/min/mg białka; ^e 100% aktywności CAT = 18,15 μmol rozłożonego H₂O₂/min/mg białka.

Badania szczurów narażonych na działanie DOX wykazują, że kurkumina ma właściwości ochronne w stosunku do serca. Grupie zwierząt podawano *i.p.* jednorazową, toksyczną dawkę DOX (30 mg/kg), kurkuminę (*i.p.*) lub DOX z kurkuminą (200 mg/kg 7 dni przed i 2 dni po podaniu DOX). Po zakończeniu eksperymentów oznaczano m.in. poziom zawartości sprzężonych dienów i dialdehydu malonowego (produktów peroksydacji lipidów), zawartość glutationu oraz aktywność peroksydazy glutationowej i CAT w komórkach serca. Wyniki przeprowadzonych badań biochemicznych zestawiono w tabeli 12.

Powyższe wyniki wskazują, że połączenie terapii DOX z kurkuminą powoduje pozostanie markerów kardiotoxyczności na poziomie kontrolnym. Chociaż w badaniach tych kurkumina była podawana dootrzewnowo sugerują one, że kurkuma, a zwłaszcza obecna w niej kurkumina, mogłaby być stosowana pomocniczo jako czynnik kardioprotekcyjny podczas chemioterapii [81].

Chalkony

Chalkony (trans-1,3-difenylo-2-propen-1-ony) szeroko rozpowszechnione w roślinach jadalnych są prekursorami wszystkich znanych flawonoidów [25]. W badaniach *in vitro* chalkony stanowiły środek ochronny przeciwko stresowi oksydacyjnemu oraz wykazywały właściwości przeciwdziałalne [69]. Związki te są uważane za regulatory aktywności niektórych enzymów zaangażowanych w metabolizm DOX, np. aldo-keto reduktaz. Reduktazy te katalizują powstawanie drugorzędowych alkoholowych metabolitów, przede wszystkim doksorubicynolu (DOXol) powstającego po podaniu DOX lub daunorubicynolu (DNRol) powstającego po podaniu daunorubicyny. Związki, takie jak DOXol oraz DNRol mogą się przyczyniać do rozwoju kardiotoxyczności [73].

Ostatnio chalkony stały się przedmiotem badań nad wpływem ich struktury na aktywność reduktaz cytoplazmatycznych, które odgrywają istotną rolę w procesach przekształcania DOX i DNR w produkty kardiotoxyczne, takie jak: DOXol i DNRol. W eksperymentach z wykorzystaniem cytosolu z serc królików oraz z serc ludzkich przebadano dwanaście chalkonów, których aktywność porównano z aktywnością kwercetyny i innych flawonoidów (tabela 13).

Tabela 13. Stężenia chalkonów hamujące w 50% (IC₅₀) powstawanie doksorubicynolu (DOXol) i daunorubicynolu (DNRol) w sercach królików traktowanych DOX lub DNR [73]

Związek	IC ₅₀ [μM]	
	DOXol	DNRol
2',4',2-trihydroksychalkon	21,2±3,6	33,8±4,4
2',4',3-trihydroksychalkon	30,9±5,5	83,5±6,9
2',4',2,3-tetrahydroksychalkon	25,3±5,6	39,9±4,5
2',4',2,4-tetrahydroksychalkon	32,8±8,8	59,1±9,1
Kwercetyna	13,7±2,8	8,0±2,0
Moryna	49,3±6,3	18,8±4,1

Wyniki przeprowadzonych doświadczeń mogą stanowić dowód na to, że chalkony, a zwłaszcza 2',4',2-trihydroksychalkon (tabela 1), wpływają na poziom metabolitów antracyklin (DOXol i DNRol) w izolowanych cytosolach serc królików oraz ludzkich. Flawonoidy, a w szczególności kwercetyna, okazały się efektywnymi inhibitorami powstawania DOXol i DNRol w przypadku cytosolu serc króliczych oraz inhibitorami DNRol-u, lecz nie – DOXol-u, w przypadku cytosolu serc ludzkich. Dla porównania, jeden z najbardziej obiecujących półsyntetycznych flawonoidów – monohydroksyetylorutozyd (monoHER) nie miał wpływu na hamowanie tworzenia się żadnego z wyżej wymienionych drugorzędowych metabolitów alkoholowych [2].

Chalkony okazały się więc skutecznymi inhibitorami reduktazy aldehydowej i karbonylowej (enzymów katalizujących redukcję powstawania DOXol i DNRol) w sercach ludzkich. Ma to istotne znaczenie w ochronie serca przed powstaniem drugorzędowych metabolitów alkoholowych, a tym samym przed kardiomiopatią indukowaną przez DOX lub DNR [73].

Katechiny

Katechiny (tabela 1) są to flawonoidy o dość dużym stopniu rozpowszechnienia, ale rośliną szczególnie bogatą w te związki jest zielona herbata [30]. Wyniki badań *in vivo*

Tabela 14. Wpływ katechiny na masę ciała, masę serca, kurczliwość przedsionków oraz odstęp Q-T u szczurów traktowanych DOX w dawce 3 mg/kg/tydzień przez miesiąc [39]

Grupa	Masa ciała [g]	Masa serca [g]	Kurczliwość przedsionków df/dt [g/s]	Odstęp Q-T [ms]
KON	245±9,5	47,7±1,3	18,01±2,31	26,01±1,02
Katechina (200 mg/kg)	224,66±5,26	40,01±2,1	12,11±1,41	26,14±3,42
DOX	204,33±6011	34,11±1,2	9,31±3,41	40,41±1,27
Katechina + DOX (20 mg/kg)	241,66±10,93	44,66±1,2	14,07±2,33	32,17±3,33
Katechina (10 mg/kg) + DOX + katechina	240,01±8,61	43,51±2,6	13,67±2,11	33,21±3,13
Katechina (200 mg/kg) + DOX	235,0±6,61	38,79±3,1	13,17±3,41	33,51±2,17
Katechina (100 mg/kg) + DOX + katechina	237,12±5,42	38,61±2,1	13,11±2,31	35,17±1,11
Katechina (500 mg/kg) + DOX	219,16±5,31	37,79±3,1	10,47±3,01	35,66±4,41

dowodzą, że związki te mają korzystny wpływ na mięsień sercowy i mogą zapobiegać rozwojowi miażdżycy [5] oraz przerostowi serca [44]. Ponadto ekstrakt z zielonej herbaty pomaga utrzymać odpowiednią architekturę kardiomiocytów oraz ich żywotność [61]. Katechiny uznaje się za związki o działaniu przeciwutleniającym, niwelującym działanie wolnych rodników oraz za czynniki chelatujące jony żelaza. Ze względu na powyższe właściwości podjęto badania nad zdolnością katechiny do zapobiegania kardiotoksyczności indukowanej przez DOX u szczurów. Zwierzętom podawano *i.v.* DOX (w dawce 3 mg/kg/tydzień), *i.p.* katechinę (w dawce 200 mg/kg/tydzień) lub katechinę w skojarzeniu z DOX w różnych schematach:

- 20 mg/kg katechiny, a następnie po 30 min DOX,
- 10 mg/kg katechiny 30 min przed i 1 godzinę po traktowaniu DOX,
- 200 mg/kg katechiny, po czym po 30 min DOX,
- 100 mg/kg katechiny 30 min przed i 1 godzinę po podaniu DOX,
- 500 mg/kg katechiny, a następnie po 30 min DOX.

Doświadczenia prowadzono przez jeden miesiąc, ich wyniki zestawiono w tabeli 14.

Największe obniżenie toksyczności DOX w stosunku do serc szczurów zauważono po podaniu zwierzętom katechiny w dawce 20 mg/kg. Jednak w trakcie tego samego cyklu doświadczeń wykazano niekorzystny wpływ katechiny na kurczliwość przedsionków serc u szczurów otrzymujących tylko ten związek (200 mg/kg) [39].

W trakcie badań przeprowadzonych przez inny zespół naukowców stwierdzono, że bogata w katechiny zielona herbata może przeciwdziałać modyfikacji kwasów tłuszczowych zaindukowanej przez DOX w kardiomiocytach w warunkach *in vitro* [30].

Powyższe dane uzyskane w badaniach przedklinicznych sugerują, że katechiny mogą zapobiegać kardiotoksyczności wywołanej przez DOX, a tym samym mogłyby się stać

składnikiem diety wspomagającym chemioterapię u pacjentów onkologicznych.

Kwas p-kumarowy

Kwas p-kumarowy (PC) jest związkiem fenolowym obecnym w wielu roślinach jadalnych (tabela 1). Głównym źródłem tego związku są: herbata, kawa, wino, czekolada oraz piwo. Ze względu na wykazywaną aktywność antyoksydacyjną kilka lat temu podjęto badania nad zdolnością PC do ochrony serca przed stresem oksydacyjnym wywołanym przez DOX. Do przeprowadzenia doświadczeń wykorzystano szczury, które otrzymały *i.p.* jednorazową dawkę DOX (15 mg/kg) lub PC (100 mg/kg) doustnie przez 5 dni albo PC przez 5 dni, a następnie DOX. Po 24 godzinach od zakończenia karmienia zwierząt, w tkance sercowej oznaczono poziomy zawartości wybranych biomarkerów kardiotoksyczności (tabela 15).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że podanie DOX wpłynęło na znaczący wzrost poziomu LDH, CPK oraz MDA, a podawanie zwierzętom kwasu p-kumarowego przez 5 dni poprzedzających podawanie leku zapobiegało temu efektowi. Aktywność enzymów: SOD oraz CAT, a także poziom GSH w grupie zwierząt traktowanych DOX znacząco zmalały. W przypadku szczurów, które otrzymały PC przed podaniem DOX, obserwowano mniejszy spadek tych aktywności. W grupie szczurów, którym podawano tylko kwas p-kumarowy nie zauważono żadnych znaczących zmian w poziomie zawartości wspomnianych biomarkerów w stosunku do grupy kontrolnej.

Kwas p-kumarowy jest więc kolejnym fitozwiązkiem, który może pełnić istotną rolę jako czynnik przeciwdziałający uszkodzeniom serca wskutek stresu oksydacyjnego wywołanego przez DOX [1].

Rutyna (rutozyd)

Rutyna (tabela 1) jest związkiem występującym w dużych ilościach w gryce (*Fagopyrum esculentum*). Znaczące jej

Tabela 15. Poziom biomarkerów kardiotoxyczności w tkance serca u szczurów traktowanych DOX i/lub kwasem p-kumarowym (PC) [1]

Grupa	Aktywność LDH [%] ^a	Aktywność CPK [%] ^b	Aktywność SOD [%] ^c	Aktywność CAT [%] ^d	Poziom GSH [%] ^e	Poziom MDA [%] ^f
KON	100±7,6	100±14,7	100±2	100±4,4	100±2,1	100±2,1
PC	93±4,8	92,1±7,7	109,3±2,9	103,7±5,9	109,5±4	92,2±1,8
DOX	230,3±7,7	513,8±7,6	58,9±2,3	81,7±5,4	64,3±1,9	149,6±3,1
PC + DOX	154,5±6,3	310,1±17,6	84,4±2,5	94,3±4,8	83,3±3,6	96,4±2,4

^a 100% aktywności LDH = 183,9 U/L; ^b 100% aktywności CPK = 151,8 U/L; ^c 100% aktywności SOD = 12,35 U/mg białka; ^d 100% aktywności CAT = 1101,7 U/mg białka; ^e 100% GSH = 4,2 μmol/g tkanki; ^f 100% MDA = 57,7 nmol/g białka.

Tabela 16. Wpływ estru fenoloetylowego kwasu kawowego (CAPE) na poziom biomarkerów kardiotoxyczności w sercach szczurów traktowanych DOX [23]

Grupa	Aktywność CAT [%] ^a	Aktywność SOD [%] ^b	Aktywność GSH-Px [%] ^c	Poziom MDA [%] ^d	Aktywność mieloperoksydazy [%] ^e	Zawartość grup karbonylowych [%] ^f
KON	100±9,1	100±10,2	100±6,2	100±10,1	100±23,8	100±27,3
DOX	168,8±8,6	177,1±12,1	116,4±6,2	233,3±13,8	238±47,8	246±37,4
CAPE + DOX + CAPE	207±10,8	192,4±12,1	166,7±6,7	130,8±8,7	131,2±14,5	112,2±33,8

^a 100% aktywności CAT = 0,186 1/kg białka; ^b 100% aktywności SOD = 0,157 U/mg białka; ^c 100% aktywności GSH-Px = 2,535 U/g białka; ^d 100% MDA = 25,16 nmol/g tkanki; ^e 100% aktywności mieloperoksydazy = 1,207 mU/g białka; ^f 100% zawartości grup karbonylowych = 0,139 nmol/mg białka.

ilości występują także m.in. w bzie czarnym, dziurawcu zwyczajnym, szczawiu. Sugeruje się, że rutyna, ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające, może mieć bardzo korzystny wpływ na zdrowie człowieka.

W literaturze opisano wpływ rutyny na farmakokinetykę przemiany idarubicyny – IDA (kolejnego antybiotyku antracyklinowego stosowanego klinicznie) w idarubicynol (IDol) w tkance sercowej szczurów. Tak jak w przypadku wcześniej omawianych antracyklin, powstawanie drugorzędowych metabolitów alkoholowych, takich jak IDol, jest ważnym czynnikiem odpowiedzialnym za kardiotoxyczność IDA. W trakcie prowadzonych badań przez serca zwierząt pompowano 0,5 mL IDA (1 mg/mL) przez 1 min pod nieobecność lub w obecności rutyny (10 μM). Po zakończeniu doświadczeń zawartość IDA oraz IDol-u oznaczano z wykorzystaniem techniki HPLC. Wyniki przeprowadzonych badań dowiodły, że w komórkach serc zwierząt narażonych na działanie IDA, rutyna przyczynia się do znaczącego obniżenia ilości powstającego IDol-u (nawet do około 60%) [33]. Natomiast fitozwiązek ten nie wpływa na hamowanie powstawania DOXol-u (produktu przemian DOX) w cytosolu komórek serca ludzkiego pozyskanego po sekcji zwłok [73]. Wyniki powyższych badań wskazują, że rutyna mogłaby stanowić efektywny czynnik kardioprotekcyjny podczas chemioterapii ze stosowaniem IDA. Jednak związek ten nie przyczynia się do ochrony komórek tkanki sercowej przed toksycznym działaniem DOX.

Ester fenoloetylowy kwasu kawowego

Ester fenoloetylowy kwasu kawowego (CAPE) jest uważany za aktywny biologicznie czynnik występujący w ekstrakcie

z propolisu. Związek ten występuje także m.in. w gruszkach, bazylii, tymianku, estragonie, oregano, kurkumie, rozmarynie, głogu i kawie. Ester fenoloetylowy kwasu kawowego (tabela 1) uznaje się za związek o właściwościach przeciwutleniających [60]. Prawdopodobnie właśnie dzięki tym właściwościom podawany *i.p.* w dawce 10 μmoli/kg/dz. wpłynął na zmniejszenie kardiotoxyczności u szczurów traktowanych toksyczną dawką DOX (20 mg/kg). Zwierzętom we wspomnianych doświadczeniach podawano *i.p.* DOX lub DOX z CAPE (*i.p.*, 2 dni przed i 10 dni po traktowaniu DOX). Oznaczenia poziomu odpowiednich biomarkerów kardiotoxyczności prowadzone były po 12 dniach traktowania (tabela 16).

U szczurów, którym podawano CAPE + DOX odnotowano wyraźnie zwiększoną (prawie dwukrotnie) aktywność enzymów antyoksydacyjnych chroniących przed reaktywnymi formami tlenu, co prawdopodobnie przyczyniało się do ochrony tkanki serca przed peroksydacją lipidów i utlenieniem białek (tabela 16). Także struktura mitochondriów w komórkach serc szczurów traktowanych DOX z CAPE była podobna do struktury mitochondriów serc zwierząt należących do grupy kontrolnej. W świetle otrzymanych rezultatów autorzy badań wnioskują, że CAPE wpływa w istotny sposób na hamowanie toksyczności DOX w stosunku do mięśnia sercowego [23].

INNE SKŁADNIKI ŻYWIŃCZOŚCI WYKAZUJĄCE WŁAŚCIWOŚCI KARDIOCHRONNE

Selen oraz witaminy: A, C, E

Wyniki licznych badań wskazują, że pewne mikroelementy, takie jak selen oraz witaminy A, C i E podawane doust-

Tabela 17. Wpływ melatoniny (MEL) oraz 6-OH MEL na pracę serca u myszy traktowanych DOX [45]

Grupa	LVEDP [mmHg]	LVESP [mmHg]	+dP/dt [mmHg/s]	-dP/dt [mmHg/s]	SV [μ L]	CO [mL/min]
KON	4,8 \pm 0,7	64,7 \pm 3,8	2,638 \pm 127	2,010 \pm 248	9,7 \pm 0,5	4,3 \pm 0,5
DOX	10,7 \pm 2,1	37,3 \pm 5,5	904 \pm 156	727 \pm 153	4,1 \pm 0,4	1,6 \pm 0,3
MEL	3,0 \pm 0,8	63,2 \pm 3,2	2,664 \pm 120	1,978 \pm 163	9,2 \pm 0,7	4,2 \pm 0,6
MEL + DOX + MEL	4,3 \pm 0,8	60,2 \pm 1,2	1,914 \pm 95	1,629 \pm 143	7,4 \pm 0,8	3,2 \pm 0,4
6-OH MEL	4,5 \pm 1,1	63,9 \pm 4,4	2,384 \pm 334	1,863 \pm 299	9,5 \pm 0,6	4,1 \pm 0,5
6-OH MEL + DOX + 6-OH MEL	5,8 \pm 0,5	57,0 \pm 5,2	1,774 \pm 208	1,586 \pm 121	7,7 \pm 0,6	3,0 \pm 0,5

nie również mogą chronić serce przed kardiotoxycnością indukowaną przez DOX [17,76,80]. Podawanie witaminy A zapobiega nieprawidłowościom w sercach szczurów narażonych na działanie DOX. Może ona wpłynąć na zmniejszenie stopnia uszkodzenia lipidów i białek w komórkach serc, obniżając aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz fosfokinazy kreatynowej [76]. Z kolei podawanie witaminy C myszom i świnkom morskim chroni przed peroksydacją lipidów wywołaną przez DOX oraz prowadzi do zmniejszenia zagrożenia kardiotoxycnością ostrą [17]. Witamina E podawana myszom z DOX przyczynia się do spadku poziomu MDA przy jednoczesnym wzroście zawartości białka oraz aktywności GSH i SOD [64].

Wyniki badań przedklinicznych z udziałem myszy oraz klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych wykazały, że witamina E chroni mięsień sercowy przed występowaniem kardiotoxycności ostrej, lecz nie zapobiega rozwojowi chronicznej kardiotoxycności wywołanej przez DOX [17].

W literaturze można znaleźć sprzeczne informacje na temat kardioprotekcyjnego wpływu witamin podczas chemioterapii u pacjentów onkologicznych. Na przykład sugeruje się, że witamina E wpływa tylko w niewielkim stopniu na ochronę serca podczas leczenia nowotworów [43,82]. Obecny stan wiedzy na ten temat wzbudza więc kontrowersje w środowisku naukowym. Uważa się, że brak jest wystarczających dowodów na określenie witamin antyoksydacyjnych mianem czynników kardioprotekcyjnych podczas podawania leków przeciwnowotworowych. Wydaje się więc celowe, aby tym badaniom poświęcić więcej uwagi [56].

Przedmiotem badań pod kątem ochrony mięśnia sercowego przed chemioterapią stał się także selen. W trakcie przeprowadzonych badań wykazano, że u szczurów, którym doustnie podawano selen w dawce 2,5 mg/kg przez 8 tygodni zostały zahamowane symptomy kardiomiopatii indukowanej przez DOX. Ponadto pierwiastek ten hamował rozwój kardiotoxycności również u królików [64]. Jednak ochronny wpływ selenu na mięsień sercowy narażony na działanie DOX nie został potwierdzony w przypadku badań przeprowadzonych na psach [80] oraz na myszach [64].

Melatonina

Melatonina (5-metoksy-N-acetylotryptamina – tabela 1), która u człowieka jest regulatorem dobowego cyklu snu i czuwa-

nia, jest hormonem wytwarzanym przez gruczoł szyszynki. Występuje ona także u bakterii, pierwotniaków, w roślinach, grzybach, u bezkręgowców oraz kręgowców, gdzie jest wytwarzana w różnych tkankach [29]. Melatonina (MEL) w wielu roślinach jadalnych (np. w ziarnach gorczycy, orzechach włoskich i ziemnych, szparagach, pomidorach, świeżych liściach mięty, czarnej herbacie) występuje nawet w wyższych stężeniach w porównaniu do stężeń tego hormonu we krwi człowieka (w porze nocnej) [9]. Uważa się, że odgrywa ona także ważną rolę jako przeciwutleniacz, który ochrania biomolekuły przed uszkodzeniami wywołanymi przez reaktywne formy tlenu [38]. Melatonina stała się także przedmiotem badań prowadzonych pod kątem jej wpływu na kardiotoxycność indukowaną przez DOX [45]. W tym samym cyklu doświadczeń przebadano również jej naturalne analogi: 6-hydroksymelatoninę (6-OH MEL – tabela 1) oraz 8-metoksy-2-propionamidotetralinę (8-M-PDOT).

Do badań przeżyciowych wykorzystano myszy, które traktowano DOX (25 mg/kg *i.p.*) i/lub MEL, 6-OH-MEL, 8-M-PDOT. MEL i jej analogi podawano doustnie w dawkach 10 mg/L wody 24 godziny przed podaniem jednorazowej, toksycznej dawki DOX. Traktowanie myszy za pomocą MEL i jej analogów kontynuowano przez 5 dni. Po tym czasie przeżywalność zwierząt w przypadku grupy traktowanej tylko DOX oraz traktowanej DOX + 8-M-PDOT wynosiła około 50%. W pozostałych grupach przeżywalność myszy była duża, co interpretowano jako ochronne działanie MEL oraz 6-OH MEL przed toksycnością wywołaną przez DOX [45].

W celu potwierdzenia kardioprotekcyjnych właściwości MEL oraz 6-OH MEL przeprowadzono pomiary, które miały na celu zbadanie funkcji serca w warunkach *in vivo*. Myszom wstrzykiwano toksyczną dawkę DOX (22,5 mg/kg *i.p.*) lub sól fizjologiczną (w przypadku grupy kontrolnej). MEL (0,5 mg w 0,1 mL 10% alkoholu) lub 6-OH MEL (0,5 mg w 0,1 mL 10% DMSO) podawano przez pompę mikroosmotyczną (2,5 μ g/h) 24 godziny przed i przez 5 dni po traktowaniu DOX. Określono następujące parametry funkcji serca:

- lewokomorowe ciśnienie rozkurczowe (LVEDP),
- lewokomorowe ciśnienie skurczowe (LVESP),
- pierwszą pochodną lewokomorowego ciśnienia po czasie (\pm dP/dt),
- objętość wyrzutową (SV),
- wydolność serca (CO).

Wyniki przeprowadzonych badań zestawiono w tabeli 17.

Otrzymane wyniki wskazują, że MEL oraz 6-OH MEL przyczyniają się do poprawy osłabionej przez DOX kurczliwości komórek [45].

Istnieje wiele dowodów na to, że melatonina jest ważnym przeciwutleniaczem oraz że przyczynia się do ochrony błon komórek serca przed peroksydacją lipidów, co uważane jest za jeden z czynników odpowiadających za rozwój kardiotoxyczności stymulowanej przez DOX [52,58,59,70,83]. Działanie ochronne melatoniny tłumaczy się także jej udziałem w podwyższeniu poziomu GSH [22,59,83], indukcji aktywności SOD [83], stymulacji aktywności CAT [22], hamowaniu spadku poziomu cynku powodowanego przez DOX [53].

PÓLSYNTETYCZNE FLAWONOIDY JAKO ZWIĄZKI O WŁAŚCIWOŚCIACH KARDIOOCHRONNYCH

Półsyntetyczny flawonoid 7-monohydroksyetylorutozyd (monoHER) i jego pochodna o nazwie Frederine

7-monohydroksyetylorutozyd (monoHER) jest półsyntetycznym flawonoidem o właściwościach przeciwutleniających. Systematyczne badania wykazały, że monoHER (tabela 1) chroni myszy przeciw kardiotoxyczności indukowanej przez DOX. Zaletą tego związku jest to, że nie wpływa on na aktywność przeciwnowotworową DOX. Jednak aby uzyskać pełną ochronę przed kardiotoxycznością tego leku, niezbędne staje się stosowanie wysokich dawek monoHER (500 mg/kg). Jego właściwości kardioprotective wynikają prawdopodobnie ze zdolności do unieszkodliwiania wolnych rodników i/lub chelatowania jonów żelaza, które katalizują ich powstawanie [79].

Wyniki wcześniej przeprowadzonych badań przedklinicznych dowiodły, że DOX indukuje stany zapalne [24]. Dlatego też monoHER przebadano pod kątem właściwości przeciwzapalnych u myszy traktowanych DOX. Jako wykładnik stanu zapalnego komórek serca wykorzystano N^e-(karboksymetylo)lizynę (CML), będącą markerem uszkodzenia białka. Sprawdzenie właściwości przeciwzapalnych monoHER prowadzono poprzez określenie liczby zabarwionych naczyń krwionośnych zawierających CML oraz pomiar intensywności tego zabarwienia. W tych doświadczeniach zwierzęta traktowano DOX (4 mg/kg *i.v.*) lub DOX w skojarzeniu z monoHER (500 mg/kg *i.v.* 60 min przed podaniem DOX). Okazało się, że monoHER znacząco wpłynął na obniżenie poziomu CML co sugeruje, że wykazuje on właściwości przeciwzapalne podczas terapii DOX [12].

PIŚMIENICTWO

- [1] Abdel-Wahab M.H., El-Mahdy M.A., Abd-Ellah M.F., Helal G.K., Khalifa F., Hamada F.M.: Influence of *p*-coumaric acid on doxorubicin-induced oxidative stress in rat's heart. *Pharmacol. Res.*, 2003; 48: 461–465
- [2] Abou El Hassan M.A., Kedde M.A., Zwiars U.T., Bast A., van Vijgh W.J.: The cardioprotector monoHER does not interfere with the pharmacokinetics or the metabolism of the cardiotoxic agent doxorubicin in mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2003; 51: 306–310
- [3] Adams J.D., Wang R., Yang J., Lien E.J.: Preclinical and clinical examinations of *Salvia miltiorrhiza* and its tanshinone in ischemic conditions. *Chin. Med.*, 2006; 1: 3

Wyniki badań przeprowadzonych niedawno wykazują, że monoHER jest związkiem, którego podawanie zdrowym ochotnikom (w dawce 1500 mg/m²) jest bezpieczne. Może on zatem stanowić bardzo obiecujący czynnik zmniejszający kardiotoxyczność DOX u leczonych pacjentów onkologicznych [86].

Jak już wspomniano wcześniej, aby uzyskać efekt całkowitej ochrony przeciwko kardiotoxyczności stymulowanej przez DOX, niezbędne staje się zastosowanie dużych dawek monoHER. Biorąc za podstawę strukturę 7-monohydroksyetylorutozydu zsyntetyzowano serię nowych flawonoidów, m.in. związku o nazwie Frederine, o najwyższym potencjale przeciwutleniającym wśród uzyskanych pochodnych [78]. Dowiedziono, że ten półsyntetyczny flawonoid (w dawce 68 mg/kg podawany *i.p.* myszom przez 6 tygodni) wykazuje przynajmniej pięć razy większą aktywność przeciwutleniającą niż monoHER, a zatem w skojarzeniu z DOX może się okazać jeszcze lepszym czynnikiem kardioprotective [79].

PODSUMOWANIE

Antybiotyki antracyklinowe, do których należy dokсорubicyna, daunorubicyna, idarubicyna i inne są bardzo skutecznymi lekami przeciwnowotworowymi. Jednak ich kliniczne zastosowanie jest ograniczone przez zależny od dawki rozwój kardiotoxyczności. Ostatnio coraz większą uwagę poświęca się możliwości racjonalnego wzbogacania diety w fitozwiązki i inne naturalne składniki korzystnie wpływające na stan zdrowia pacjentów. Bardzo ważną cechą proponowanych związków jest hamowanie działań niepożądanych towarzyszących leczeniu bez obniżania właściwości przeciwnowotworowych leku. Interwencja żywieniowa wykorzystująca rośliny o odpowiednim składzie związków bioaktywnych może stanowić bezpieczny i efektywny sposób zapobiegania kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny.

Należy jednak podkreślić, że istnieje niewiele doniesień literaturowych na ten temat. Ponadto, brak jest danych dokumentujących hamowanie rozwoju kardiotoxyczności (wywołanej przez leki przeciwnowotworowe) przez związki naturalne u ludzi, a dostępne w literaturze informacje mogą stanowić podstawę do wyciągnięcia sprzecznych wniosków.

Poważnym wyzwaniem w tym zakresie stają się zatem zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne z udziałem pacjentów chorych na nowotwory.

- [4] Alberts D.S., Potter J.D., Martinez M.E., Hess L.M., Stopeck A., Lance P.: What happened to coxibs on the way to cardiologist? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005; 14: 555–556
- [5] Auger C., Teissedre P.L., Gérardin P., Lequeux N., Bornet A., Serisier S., Besançon P., Caporiccio B., Cristol J.P., Rouanet J.M.: Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation. *J. Agric. Food Chem.*, 2005; 53: 2015–2021
- [6] Bagchi D., Sen C.K., Ray S.D., Das D.K., Bagchi M., Preuss H.G., Vinson J.A.: Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat. Res.*, 2003; 523–524: 87–97

- [7] Bengala C., Zamagni C., Pedrazzoli P., Matteucci P., Ballestrero A., Da Prada G., Martino M., Rosti G., Danova M., Bregni M., Jovic G., Guarneri V., Maur M., Conte P.F.: Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Br. J. Cancer*, 2006; 94: 1016–1020
- [8] Birtle A.J.: Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin. Oncol.*, 2000; 12: 146–152
- [9] Blask D.E., Dauchy R.T., Sauer L.A., Krause J.A.: Melatonin uptake and growth prevention in rat hepatoma 7288CTC in response to dietary melatonin: melatonin receptor-mediated inhibition of tumor linoleic acid metabolism to the growth signaling molecule 13-hydroxyoctadecadienoic acid and the potential role of phytemelatonin. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 951–960
- [10] Breitbart E., Lomnitski L., Nyska A., Malik Z., Bergman M., Sofer Y., Haseman J.K., Grossman S.: Effects of water-soluble antioxidant from spinach, NAO, on doxorubicin-induced heart injury. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2001; 20: 337–345
- [11] Bruynzeel A.M., Abou El Hassan M.A., Schalkwijk C., Berkhof J., Bast A., Niessen H.W., van der Vijgh W.J.: Anti-inflammatory agents and mono-HER protect against DOX-induced cardiotoxicity and accumulation of CML in mice. *Br. J. Cancer*, 2007; 96: 937–943
- [12] Burke B.E., Mushlin P.S., Cusack B.J., Olson S.J., Gambliel H.A., Olson R.D.: Decreased sensitivity of neonatal rabbit sarcoplasmic reticulum to anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2002; 2: 41–51
- [13] Calixto J.B., Santos A.R., Cechinel Filho V., Yunes R.A.: A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Med. Res. Rev.*, 1998; 18: 225–258
- [14] Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K., Ittarat W., Szweda L.I., Oberley T.D.: Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury. *Toxicol. Pathol.*, 2004; 32: 536–547
- [15] Chamorro G., Salazar M., Araujo K.G., dos Santos C.P., Ceballos G., Castillo L.F.: Update on the pharmacology of *Spirulina* (*Arthrospira*), an unconventional food. *Arch. Latinoam. Nutr.*, 2002; 52: 232–240
- [16] Chularojmontri L., Wattanapitayakul S.K., Herunsalee A., Charuchongkolwongse S., Niumsukul S., Srichairat S.: Antioxidative and cardioprotective effects of *Phyllanthus urinaria* L. on doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biol. Pharm. Bull.*, 2005; 28: 1165–1171
- [17] Conklin K.A.: Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutr. Cancer*, 2000; 37: 1–18
- [18] DeFeudis F.V., Papadopoulos V., Drieu K.: *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2003; 17: 405–417
- [19] de la Lastra C.A., Villegas I.: Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem. Soc. Trans.*, 2007; 35: 1156–1160
- [20] Delmas D., Passilly-Degrace P., Jannin B., Cherkaoui-Malki M., Latruffe N.: Resveratrol, a chemopreventive agent, disrupts the cell cycle control of human SW480 colorectal tumor cells. *Int. J. Mol. Med.*, 2002; 10: 193–199
- [21] Dubey A.K., Shankar P.R., Upadhyaya D., Deshpande V.Y.: *Ginkgo biloba* – an appraisal. *Kathmandu Univ. Med. J.*, 2004; 2: 225–229
- [22] Dziegiel P., Murawska-Ciałowicz E., Jethon Z., Januszewska L., Podhorska-Okołów M., Surowiak P., Zawadzki M., Rabczyński J., Zabel M.: Melatonin stimulates the activity of protective antioxidative enzymes in myocardial cells of rats in the course of doxorubicin intoxication. *J. Pineal Res.*, 2003; 35: 183–187
- [23] Fadillioglu E., Oztas E., Erdogan H., Yagmurca M., Sogut S., Ucar M., Irmak M.K.: Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 2004; 24: 47–52
- [24] Fujihira S., Yamamoto T., Matsumoto M., Yoshizawa K., Oishi Y., Fujii T., Noguichi H., Mori H.: The high incidence of atrial thrombosis in mice given doxorubicin. *Toxicol. Pathol.*, 1993; 21: 362–368
- [25] Go M.L., Wu X., Liu X.L.: Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Curr. Med. Chem.*, 2005; 12: 481–499
- [26] Gorinstein S., Leonowicz M., Leonowicz H., Najman K., Namieśnik J., Park Y.S., Jung S.T., Kang S.G., Trakhtenberg S.: Supplementation of garlic lowers lipids and increases antioxidant capacity in plasma of rats. *Nutr. Res.*, 2006; 26: 362–368
- [27] Górska-Paukszta M., Krajewska-Patan A., Mścisz A., Dreger M., Łowicka A., Buchwald W., Mrozikiewicz P.M.: Jakościowe i ilościowe badania związków polifenolowych w tkance kalusowej szalwi czerwonokorzeniowej (*Salvia miltiorrhiza Bunge*). *Herba Pol.*, 2005; 51(Supl.1): 249–251
- [28] Hahm S., Dresner H.S., Podwall D., Golden M., Winiarski R., Moosikasuwan M., Cajigas A., Steinberg J.J.: DNA biomarkers antecede semiquantitative anthracycline cardiomyopathy. *Cancer Invest.*, 2003; 21: 53–67
- [29] Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P.: Melatonin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005; 38: 313–316
- [30] Hrelia S., Bordoni A., Angeloni C., Leoncini E., Toschi T.G., Lercker G., Biagi P.L.: Green tea extracts can counteract the modification of fatty acid composition induced by doxorubicin in cultured cardiomyocytes. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002; 66: 519–524
- [31] Ito H.C., Billingham M.E., Akimoto H., Torti S. V., Wade R., Gahlmann R., Lyons G., Kedes L., Torti F.M.: Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells *in vivo* and *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 4275–4279
- [32] Jiang B., Zhang L., Li M., Wu W., Yang M., Wang J., Guo D.: Salvanolic acids prevent acute doxorubicin cardiotoxicity in mice through suppression of oxidative stress. *Food Chem. Toxicol.*, 2008; 46: 1510–1515
- [33] Kang W., Weiss M.: Modeling the metabolism of idarubicin to idarubicinol in rat heart: effect of rutin and phenobarbital. *Drug Metab. Dispos.*, 2003; 31: 462–468
- [34] Karimi G., Ramezani M., Abdi A.: Protective effects of lycopene and tomato extract against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytother. Res.*, 2005; 19: 912–914
- [35] Kerkela R., Grazette L., Yacobi R., Ilescu C., Patten R., Beahm C., Walters B., Shevtsov S., Pesant S., Clubb F.J., Rosenzweig A., Salomon R.N., Van Etten R.A., Alroy J., Durand J.B., Force T.: Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat. Med.*, 2006; 12: 906–916
- [36] Khan M., Shobha J.C., Mohan I.K., Naidu M.U., Sundaram C., Singh S., Kuppusamy P., Kutala V.K.: Protective effect of *Spirulina* against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Phytother. Res.*, 2005; 19: 1030–1037
- [37] Kojima R., Toyama Y., Ohnishi S.T.: Protective effects of an aged garlic extract on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the mouse. *Nutr. Cancer*, 1994; 22: 163–173
- [38] Kolár J., Machácková I.: Melatonin in higher plants: occurrence and possible functions. *J. Pineal. Res.*, 2005; 39: 333–341
- [39] Kozluca O., Olcay E., Sürtücü S., Güran Z., Kulaksız T., Üskent N.: Prevention of doxorubicin induced cardiotoxicity by catechin. *Cancer Lett.*, 1996; 99: 1–6
- [40] Kujala T., Loponen J., Pihlaja K.: Betalains and phenolics in red beetroot (*Beta vulgaris*) peel extracts: extraction and characterization. *Z. Naturforsch.*, 2001; 56: 343–348
- [41] Kujala T.S., Loponen J.M., Klika K.D., Pihlaja K.: Phenolics and betacyanins in red beetroot (*Beta vulgaris*) root: distribution and effect of cold storage on the content of total phenolics and three individual compounds. *J. Agric. Food Chem.*, 2000; 48: 5338–5342
- [42] L'ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R., Novak R., Das L., Campbell W., Heide R.V.: DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 291: H1273–H1280
- [43] Legha S.S., Wang Y.M., Mackay B., Ewer M., Hortobagyi G.N., Benjamin R.S., Ali M.K.: Clinical and pharmacological investigation of the effects of alpha-tocopherol on adriamycin cardiotoxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1982; 393: 411–418
- [44] Li H.L., Huang Y., Zhang C.N., Liu G., Wei Y.S., Wang A.B., Liu Y.Q., Hui R.T., Wei C., Williams G.M., Liu D.P., Liang C.C.: Epigallocatechin-3 gallate inhibits cardiac hypertrophy through blocking reactive oxidative species-dependent and -independent signal pathways. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006; 40: 1756–1775
- [45] Liu X., Chen Z., Chua C.C., Ma Y.S., Youngberg G.A., Hamdy R., Chua B.H.: Melatonin as an effective protector against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2002; 283: H254–H263
- [46] Łukowicz J., Peszyńska-Sularz G., Cieślak A., Piasek A., Popadiuk S., Grajek W., Bartoszek A.: Dietary intervention with red beet juice ameliorates side effects resulting from oxidative stress during cancer chemotherapy with doxorubicin *in vivo*. *Acta Biochim. Pol.*, 2006; 53(Suppl.6): 133 (P10.72)
- [47] Maheshwari R.K., Singh A.K., Gaddipati J., Srimal R.C.: Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sci.*, 2006; 78: 2081–2087
- [48] Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L.: Anthracyclines: molecular advances and pharmacological developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56: 185–229

- [49] Minow R.A., Benjamin R.S., Gottlieb J.A.: Adriamycin (NSC 123127) cardiomyopathy – an overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother. Rep.*, 1975; 6: 198–211
- [50] Mohan I.K., Kumar K.V., Naidu M.U., Khan M., Sundaram C.: Protective effect of CardiPro against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Phytomedicine*, 2006; 13: 222–229
- [51] Mohanty I., Singh Arya D., Dinda A., Joshi S., Talwar K.K., Gupta S.K.: Protective effects of Curcuma longa on ischemia-reperfusion induced myocardial injuries and their mechanisms. *Life Sci.*, 2004; 75: 1701–1711
- [52] Morishima I., Matsui H., Mukawa H., Hayashi K., Toki Y., Okumura K., Ito T., Hayakawa T.: Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against adriamycin cardiomyopathy in rats. *Life Sci.*, 1998; 63: 511–521
- [53] Morishima I., Okumura K., Matsui H., Kaneko S., Numaguchi Y., Kawakami K., Mokuno S., Hayakawa M., Toki Y., Ito T., Hayakawa T.: Zinc accumulation in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats: effects of melatonin, a cardioprotective antioxidant. *J. Pineal Res.*, 1999; 26: 204–210
- [54] Mukherjee S., Banerjee S.K., Maulik M., Dinda A.K., Talwar K.K., Maulik S.K.: Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- α expression. *BMC Pharmacol.*, 2003; 3: 16
- [55] Naidu M.U., Kumar K.V., Mohan I.K., Sundaram C., Singh S.: Protective effect of Ginkgo biloba extract against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Indian J. Exp. Biol.*, 2002; 40: 894–900
- [56] Norman H.A., Butrum R.R., Feldman E., Heber D., Nixon D., Picciano M.F., Rivlin R., Simopoulos A., Wargovich M.J., Weisburger E.K., Zeisel S.H.: The role of dietary supplements during cancer therapy. *J. Nutr.*, 2003; 133: 3794S–3799S
- [57] Omoní A.O., Aluko R.E.: The anticarcinogenic and anti-atherogenic effects of lycopene: a review. *Trends Food Sci. Tech.*, 2005; 16: 344–350
- [58] Oz E., Erbaş D., Sürücü H.S., Düzgün E.: Prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity by melatonin. *Mol. Cell Biochem.*, 2006; 282: 31–37
- [59] Oz E., İlhan M.N.: Effects of melatonin in reducing the toxic effects of doxorubicin. *Mol. Cell Biochem.*, 2006; 286: 11–15
- [60] Ozyurt H., Ozyurt K., Koca K., Ozgocmen S.: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects rat skeletal muscle against ischemia-reperfusion-induced oxidative stress. *Vascul. Pharmacol.*, 2007; 47: 108–112
- [61] Pagnotta E., Calonghi N., Hrelia S., Masotti L., Biagi P., Angeloni C.: Green tea protects cytoskeleton from oxidative injury in cardiomyocytes. *J. Agric. Food Chem.*, 2006; 54: 10159–10163
- [62] Pandjaitan N., Howard L.R., Morelock T., Gil M.I.: Antioxidant capacity and phenolic content of spinach as affected by genetics and maturation. *J. Agric. Food Chem.*, 2005; 53: 8618–8623
- [63] Peng X., Chen B., Lim C.C., Sawyer D.B.: The cardiotoxicology of anthracycline chemotherapeutics: translating molecular mechanism into preventative medicine. *Mol. Interv.*, 2005; 5: 163–171
- [64] Quiles J.L., Huertas J.R., Battino M., Mataix J., Ramirez-Tortosa M.C.: Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology*, 2002; 180: 79–95
- [65] Rasool M., Sabina E.P., Lavanya B.: Anti-inflammatory effect of *Spirulina fusiformis* on adjuvant-induced arthritis in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 2006; 29: 2483–2487
- [66] Ray S.D., Patel D., Wong V., Bagchi D.: *In vivo* protection of DNA damage associated apoptotic and necrotic cell deaths during acetaminophen-induced nephrotoxicity, amiodarone-induced lung toxicity and doxorubicin-induced cardiotoxicity by a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 2000; 107: 137–166
- [67] Rechner A.R., Kuhnle G., Bremner P., Hubbard G.P., Moore K.P., Rice-Evans C.A.: The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 220–235
- [68] Rezk Y.A., Balulad S.S., Keller R.S., Bennett J.A.: Use of resveratrol to improve the effectiveness of cisplatin and doxorubicin: study in human gynecologic cancer cell lines and in rodent heart. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: e23–e26
- [69] Sabzevari O., Galati G., Moridani M.Y., Siraki A., O'Brien P.J.: Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxychalcones. *Chem. Biol. Interact.*, 2004; 148: 57–67
- [70] Sahna E., Parlakpınar H., Ozer M.K., Ozturk F., Ozgururlu F., Acet A.: Melatonin protects against myocardial doxorubicin toxicity in rats: role of physiological concentrations. *J. Pineal Res.*, 2003; 35: 257–261
- [71] Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J.: Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat. Rev.*, 2004; 30: 181–191
- [72] Silvestrini A., Meucci E., Vitali A., Giardina B., Mordente A.: Chalcone inhibition of anthracycline secondary alcohol metabolite, formation in rabbit and human heart cytosol. *Chem. Res. Toxicol.*, 2006; 19: 1518–1524
- [73] Siveski-Iliskovic N., Hill M., Chow D.A., Singal P.K.: Probucool protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation*, 1995; 91: 10–15
- [74] Stintzing F.C., Carle R.: Functional properties of anthocyanins and betalains in plants, food, and in human nutrition. *Trends Food Sci. Tech.*, 2004; 15: 19–38
- [75] Tattelman E.: Health effects of garlic. *Am. Fam. Physician.*, 2005; 72: 103–106
- [76] Tesoriere L., Ciaccio M., Valenza M., Bongiorno A., Maresi E., Albiero R., Livrea M.A.: Effect of vitamin A administration on resistance of rat heart against doxorubicin-induced cardiotoxicity and lethality. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 269: 430–436
- [77] Timiođlu O., Kutsal S., Ozkur M., Uluođlu O., Ariciođlu A., Cevik C., Düzgün E., Sancak B., Poyraz A.: The effect of EGb 761 on the doxorubicin cardiomyopathy. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 1999; 106: 181–192
- [78] van Acker F.A., Boven E., Kramer K., Haenen G.R., Bast A., van der Vijgh W.J.: Frederine, a new and promising protector against doxorubicin induced cardiotoxicity. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 1378–1384
- [79] van Acker S.A., Boven E., Kuiper K., van den Berg D.J., Grimbergen J.A., Kramer K., Bast A., van der Vijgh W.J.: Monohydroxyethylrutosi de, a dose-dependent cardioprotective agent, does not affect the antitumor activity of doxorubicin. *Clin. Cancer Res.*, 1997; 3: 1747–1754
- [80] van Vleet J.F., Ferrans V.J., Weirich W.E.: Cardiac disease induced by chronic adriamycin administration in dogs and an evaluation of vitamin E and selenium as cardioprotectants. *Am. J. Pathol.*, 1980; 99: 13–42
- [81] Venkatesan N.: Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 1998; 124: 425–427
- [82] Wagdi P., Fluri M., Aeschbacher B., Fikrle A., Meier B.: Cardioprotection in patients undergoing chemo- and/or radiotherapy for neoplastic disease. A pilot study. *Jpn Heart J.*, 1996; 37: 353–359
- [83] Wahab M.H., Akoul E.S., Abdel-Aziz A.A.: Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. *Tumori*, 2000; 86: 157–162
- [84] Wang C.Y., Ma F.L., Liu J.T., Tian J.W., Fu F.H.: Protective effect of salivianic acid A on acute liver injury induced by karbon tetrachloride in rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2007; 30: 44–47
- [85] Wattanapitayakul S.K., Chularojmontri L., Herunsalee A., Charuchongkolwongse S., Niomsakul S., Bauer J.A.: Screening of antioxidants from medicinal plants for cardioprotective effect against doxorubicin toxicity. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005; 96: 80–87
- [86] Willems A.M., Bruynzeel A.M., Kedde M.A., van Groeningen C.J., Bast A., van der Vijgh W.J.: A phase I study of monohydroxyethylrutosi de in healthy volunteers. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2006; 57: 678–684
- [87] Wua W.M., Lu L., Long Y., Wang T., Liu L., Chen Q., Wang R.: Free radical scavenging and antioxidative activities of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and its related compounds in solution and membranes: A structure–activity insight. *Food Chem.*, 2007; 105: 107–115
- [88] Yao Q.Q., Zuo C.X.: Chemical studies on the constituents of *Phyllanthus urinaria* L. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1993; 28: 829–835
- [89] Yilmaz S., Atessahin A., Sahna E., Karahan I., Ozer S.: Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Toxicology*, 2006; 218: 164–171
- [90] Zahid Ashraf M., Hussain M.E., Fahim M.: Antiatherosclerotic effects of dietary supplementations of garlic and turmeric: Restoration of endothelial function in rats. *Life Sci.*, 2005; 77: 837–857
- [91] Zhang L.Z., Guo Y.J., Tu G.Z., Guo W.B., Miao F.: Studies on chemical constituents of *Phyllanthus urinaria* L. *China J. Chinese Materia Medica*, 2000; 25: 615–617
- [92] Zhao Y.: Berry fruit. Value-added products for health promotion. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton 2007
- [93] Zhou L., Zuo Z., Chow M.S.: Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *J. Clin. Pharmacol.*, 2005; 45: 1345–1359

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.