

Joanna Bodakowska-Boczniewicz, Zbigniew Garncarek

Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu

e-mails: joanna.bodakowska@ue.wroc.pl; zbigniew.garncarek@ue.wroc.pl

ZNACZENIE GORZKICH AKTYWNYCH BIOLOGICZNIE ZWIĄZKÓW ŻYWNOSCI W PREWENCJI CHOROÓB*

THE IMPORTANCE OF BITTER BIOACTIVE FOOD COMPONENTS IN THE PREVENTION OF DISEASE

DOI: 10.15611/nit.2016.4.01

JEL Classification: L66

Streszczenie: Żywność pochodzenia roślinnego jest bogatym źródłem związków o właściwościach przeciwutleniających, przeciwzapalnych, przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych oraz antyalergicznym. Większość z tych aktywnych biologicznie związków ma gorzki, cierpki, nieprzyjemny dla konsumenta smak, który jest głównym czynnikiem decydującym o wyborze produktu. W pracy dokonano przeglądu literaturowego trzech grup związków o gorzkim smaku: polifenoli, terpenów i glukozynolanów, pod kątem ich występowania oraz właściwości prozdrowotnych. Omówiono ich właściwości przeciwzapalne i antyalergiczne, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe oraz ich rolę w prewencji chorób nowotworowych i układu krążenia.

Słowa kluczowe: gorzki smak, związki fenolowe, limonoidy, glukozynolany, usuwanie goryczy.

Summary: Food of plant origin is a rich source of compounds with antioxidant anti-inflammatory, antibacterial and antiviral and antiallergic anti-inflammatory properties. Most of these biologically active compounds are bitter, and have astringent, unpleasant taste to the consumer, which is the main factor in determining the choice of a product. The paper is mainly focused on showing the biological activity of three groups of compounds with a bitter taste: polyphenols, terpenes and glucosinolates. Their anti-inflammatory and anti-allergenic, antibacterial and antiviral properties and their role in the prevention of cancer and cardiovascular disease were discussed.

Keywords: bitter taste, phenolic compounds, limonoids, glucosinolates, bitterness removing.

* Artykuł został opublikowany w wycofanym czasopiśmie „International Journal of Food Science and Bioprocessing” 1(1) 2016, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu.

1. Wstęp

Gorzki smak alkaloidów roślinnych i innych związków trujących powoduje, że ludzie odrzucają pokarmy, które są postrzegane jako zbyt gorzkie. Pozwala to na uniknięcie spożycia wielu znajdujących się w żywności związków, takich jak zjełczały tłuszcz, zhydrolizowane białka oraz alkaloidy [Drewnowski, Gomez-Carneros 2000]. O obronnej funkcji tego smaku świadczy bardzo niski próg detekcji gorzkich składników. Przykładowo próg detekcji chininy wynosi $25 \mu\text{mol l}^{-1}$, a próg wykrywalności sacharozy jest rzędu $10\,000 \mu\text{mol l}^{-1}$ [Hladik, Simmen 1996].

Badania konsumenckie wykazały, że smak jest kluczowym czynnikiem wpływającym na wybór danego produktu spożywczego [Glanz i in. 1998; Nestle i in. 1998; Li i in. 2015]. Gorzki smak wielu produktów jest głównym powodem ich odrzucenia przez konsumentów. Można to zaobserwować przede wszystkim w przypadku warzyw krzyżowych. Ich gorycz jest głównym powodem niskiej akceptacji przez konsumentów [Drewnowski, Rock 1995]. Często więc w odpowiedzi na potrzeby klientów przemysł spożywczy rutynowo usuwa te związki z żywności lub stosuje procesy maskujące [Drewnowski, Gomez-Carneros 2000]. W celu usunięcia gorzkich składników żywności stosuje się techniki adsorpcji [Ribeiro i in. 2002] oraz ich hydrolizę enzymatyczną [Pedro i in. 2007; Şekeroğlu i in. 2006], a do maskowania wykorzystuje się cyklodekstryny, które „rozpuszczają” flawonoidy, maskując tym samym gorzki smak soków cytrusowych. Podczas tego procesu flawonoidy są wciąż obecne w produkcie, a ich aktywny potencjał biologiczny pozostaje niezmienny. Gorzki smak pokarmów roślinnych może zostać także zredukowany poprzez ich gotowanie lub poprzez dodatek tłuszczu, cukru lub soli [Drewnowski, Gomez-Carneros 2000].

Gorzkie związki są bardzo zróżnicowane pod względem struktury chemicznej i właściwości fizykochemicznych [Meyerhof i in. 2011]. Wśród związków nadających gorzki smak żywności wyróżnia się: aminokwasy i peptydy, sulfimidy, mocznik i tiomoczniki, estry, laktony, terpeny oraz fenole i polifenole [Drewnowski, Gomez-Carneros 2000]. Baza danych BitterDB, dostępna na stronie <http://bitterdb.agri.huji.ac.il/bitterdb/>, zawiera ponad 550 związków o gorzkim smaku [Wiener i in. 2012]. Tak znaczna liczba strukturalnie różnych związków jest wykrywana przez tylko 25 podrodzin receptorów gorzkiego smaku [Maehashi i in. 2008].

Związki o gorzkim smaku znajdują się w różnych surowcach i produktach roślinnych, takich jak: owoce cytrusowe, warzywa krzyżowe, soja, herbata, wino, kakao i wiele innych. Chociaż duża część gorzkich związków jest toksyczna, to wiele z nich, obecnych w owocach i warzywach, wywiera korzystny wpływ na zdrowie. Do związków tych należą m.in. fenole, triterpeny oraz związki organosiarkowe [Reed i in. 2006].

Celem pracy jest przedstawienie prozdrowotnych właściwości trzech głównych grup związków nadających żywności gorzki smak. Podsumowano ich znaczenie w prewencji chorób nowotworowych i układu krążenia oraz działanie przeciwzapalne, antyalergiczne, a także przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe.

2. Charakterystyka i występowanie gorzkich składników żywności

Związki fenolowe są odpowiedzialne za gorycz i cierpkość wielu produktów spożywczych. Wyróżnia się wiele grup związków fenolowych, przy czym flawonoidy są jedną z ważniejszych [Drewnowski, Gomez-Carneros 2000]. Zalicza się do nich ponad 4000 związków polifenolowych, występujących naturalnie w żywności pochodzenia roślinnego. Do grupy flawonoidów należą [Ren i in. 2003]:

- flawanony (naringenina, naringina, hesperetyna, hesperydyna),
- flawonole, (kwercetyna, kemferol, mirecetyna),
- flawony (nobiletyna, tangeretina),
- izoflawony (daidzeina, genisteina),
- flawany – katechiny (epikatechina, epigallokatechina, katechina),
- antocyjanidyny (cyjanidyna, pelargonidyna, malwidin).

Za gorzki smak owoców cytrusowych odpowiedzialna jest głównie naringina – glikozyd flawonidowy oraz triterpenowa pochodna – limonina [Puri i in. 1996]. Zawartość naringiny w soku grejpfrutowym wynosi około 470-900 $\mu\text{g ml}^{-1}$ [Ribeiro, Ribeiro 2008a, 2008b].

Związki fenolowe – katechiny i epikatechiny występują przede wszystkim w herbacie. Typowym polifenolem, nadającym gorzki smak zielonej herbacie, jest galusan epigallokatechiny, a jego zawartość wynosi około 30 mg g^{-1} herbaty, przy całkowitej ilości katechin na poziomie 75 mg g^{-1} herbaty [Rahim i in. 2014].

Gorzki smak produktów sojowych wynika z zawartości genisteiny oraz jej glikozydu – genistyny. Ilość genisteiny i genistyny w produktach sojowych wynosi odpowiednio 4,6-18,2 $\mu\text{g g}^{-1}$ i 200-970 $\mu\text{g g}^{-1}$ produktu [Fukutake i in. 1996].

Kolejną grupą gorzkich składników żywności są limonoidy – wysoko natlenione triterpenoidowe związki, obecne przede wszystkim w owocach cytrusowych. Limonin, jest odpowiedzialny za tak zwaną opóźnioną gorycz soków cytrusowych. Pozbawiony smaku prekursor limoniny po uszkodzeniu tkanki owocu jest stopniowo przekształcany do gorzkiej limoniny [Manners 2007].

Za gorzki smak warzyw krzyżowych (kapusta, brukselka, kalafior, rzodkiewka i rzodkiew, rzepa, brokuły, jarmuż, rzeżucha) odpowiadają związki organosiarokowe (glukozynolany). Glukozynolany są prekursorami szerokiej gamy biologicznie aktywnych związków, ulegających pod wpływem mirozynazy enzymatycznej degradacji do izotiocyanianów i indoli, które mogą być także dalej przekształcane [McNaughton, Marks 2003; Śmiechowska i in. 2008]. Zawartość glukozynolanów w warzywach kapustnych waha się w granicach 0,4-1 mg g^{-1} produktu [Verkerk i in. 2009].

3. Właściwości i rola gorzkich składników w prewencji chorób

Polifenole, terpeny, glukozynolany i inne związki obecne w codziennej diecie wykazują właściwości przeciwutleniające i przeciwnowotworowe. Większość efektów prozdrowotnych gorzkich składników żywności przypisuje się ich właściwościom antyoksydacyjnym.

Istnieje wiele mechanizmów działania przeciwutleniaczy, dzięki którym zmniejszają one niepożądane skutki działania reaktywnych form tlenu (RFT) i azotu (RFA). Wśród nich wymienia się przede wszystkim: wiązanie jonów metali potrzebnych do katalizy reaktywnych form tlenu, regulację endogennych enzymów antyoksydacyjnych lub naprawę uszkodzonych białek. Niektóre antyoksydanty reagują bezpośrednio z wolnymi rodnikami, zmniejszając ich aktywność w reakcji z innymi składnikami komórek – jest to tzw. zmiatanie wolnych rodników [Morton i in. 2000].

Skuteczność przeciwutleniaczy obecnych w żywności zależy od wielu czynników, m.in. od poziomu zneutralizowania reaktywnych form tlenu i azotu, tego jak i gdzie są generowane oraz jaka jest dostępność przeciwutleniaczy w miejscach uszkodzeń [Morton i in. 2000]. Aktywność przeciwutleniająca flawonoidów oraz ich metabolitów *in vitro* zależy od rozmieszczenia grup funkcyjnych w ich strukturze. Układ przestrzenny podstawników, a przede wszystkim grup hydroksylowych, jest najważniejszym wyznacznikiem aktywności antyoksydacyjnej. Na przykład pośród strukturalnie podobnych flawonów i flawanonów wychwytywanie RFT i RTN wzrasta w zależności od całkowitej liczby grup OH [Heim i in. 2002].

3.1. Właściwości przeciwzapalne i antyalergiczne

Główny mechanizm właściwości przeciwzapalnych niektórych flawonoidów, m.in. flawonów (apigenina), flawanoli (kwercetyna, galangina) i flawanonów (naringina), polega na blokowaniu szlaku enzymów cyklooksygenazy i lipooksygenazy. Dzięki temu zahamowana zostaje synteza prozapalnej prostaglandyny (PGE 2) [Raso i in. 2001]. Aktywność przeciwzapalną flawanoli (rutyna i kwercetyna) oraz flawanonów (hesperydyna) potwierdzili T. Guardia i współpracownicy [Guardia i in. 2001]. Wykazali oni, że te aktywne biologicznie związki hamują zarówno ostre, jak i przewlekłe zapalenia, przy czym rutyna jest najbardziej aktywna w przypadku zapaleń przewlekłych.

Działanie przeciwzapalne wykazują także limonoidy [Akihisa i in. 2011; Sarigaputi i in. 2014].

Spożycie gorzkich flawonoidów może stanowić dobrą strategię w zapobieganiu chorobom alergicznym. Pojawiły się doniesienia, że spożywanie żywności zawierającej znaczne ilości flawonoidów może być skuteczne w przypadku alergicznego nieżytu nosa [Enomoto i in. 2006], atopowego zapalenia skóry [Kawai i in. 2007] i astmy [Toshio i in. 2013]. Flawonoidy hamują uwalnianie histaminy oraz syntezę interleukin IL-4 i IL-13. Najsilniejsze działanie antyalergiczne wykazują flawony (luteolina, apigenina) i flawonole (fizetyna) [Kawai i in. 2007]. Nie znaleziono informacji o antyalergicznych właściwościach limonoidów i glukozyzolanów.

3.2. Właściwości przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe

Liczne związki fenolowe mają potencjalne właściwości przeciwbakteryjne i hamują patogenne bakterie *in vitro*. Mogą one wykazywać działania bakteriostatyczne i bakteriobójcze lub hamować adhezję bakterii wywołujących zakażenia w przewodzie pokarmowym i w drogach moczowych [Selma i in. 2009]. Szczególnie silne właściwości przeciwbakteryjne wykazują antocyjany zawarte w fioletowych i czerwonych owocach, takich jak wiśnie, owoce granatu, maliny, truskawki. Wykazują one działanie bakteriostatyczne *in vitro* przeciwko *Staphylococcus epidermis* i *Klebsiella pneumoniae* [Lee i in. 2003]. Jagody bogate w antocyjany są doskonałymi inhibitorami wzrostu patogennych bakterii, takich jak *Staphylococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Helicobacter pylori* i *Bacillus cereus* [Nohynek i in. 2006]. Z kolei antocyjany zawarte w soku malinowym hamują *in vitro* wzrost *Escherichia coli*. Antocyjany wykazują szerokie spektrum działania, hamują zarówno bakterie Gram-dodatnie jak i Gram-ujemne [Krisch i in. 2008]. Lechner i współpracownicy [Lechner i in. 2008] wykazali, że także izoflawony (biochanina A, genisteina), flawony (luteolina) wykazują działanie antybakteryjne. Rozwój niektórych bakterii patogennych z rodzaju *Clostridium* może być zahamowany przez katechiny (epikatechina, katechina, kwas galusowy) zawarte w herbacie [Cheng i in. 2006].

O przeciwbakteryjnych właściwościach limonoidów rzadko się pisze, jednak Vikram i współpracownicy [Vikram i in. 2010] udowodnili, że zawarte w grejpfrucie limonoidy, a szczególnie obakunon wykazują przeciwbakteryjne działanie wobec patogennych bakterii *Escherichia coli*. Aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii *Escherichia coli* i *Salmonella enteridis* wykazują także limonoidy z soku pomarańczowego [Haroen i in. 2013].

Także trzecia omawiana grupa gorzkich związków, glikozynolany i ich metabolity, wykazują aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii izolowanych z ludzkiego przewodu pokarmowego. Szczególnie dużą aktywność względem bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych wykazują izotiocyjaniiny. Właściwości te mogą być użyteczne w kontrolowaniu poprzez dietę ludzkich patogenów [Aires i in. 2009]. Działanie przeciwbakteryjne wobec Gram-dodatnich bakterii *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium phlei*, *Bacillus subtilis* i Gram-ujemnych *Enterobacter cloacae* potwierdził także Abdelshafeek [Abdelshafeek i in. 2011].

Wiele flawonoidów występujących w owocach i warzywach charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwko niektórym wirusom RNA (np. RSV, Pf-3, polio) i DNA (np. HSV-1) [Ribeiro 2011]. Przykładowo, szczególnie dużą aktywność przeciwko wirusowi denga wykazują flawonole (kwercetyna i fisteina) [Zandi i in. 2011]. Przeciwwirusowe właściwości kwercetyny potwierdził Özcelika [Özcelika i in. 2006].

Podobnie jak flawonoidy, także terpenowe limonoidy, w tym limonina i nomiclina są związkami o działaniu antywirusowym. Wykazano, m.in., że te dwa gorzkie związki hamują replikację ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) [Manners 2007].

O aktywności przeciwwirusowej glukozyolanów rzadko się pisze. Pojawiają się doniesienia o hamowaniu aktywności wirusów przez izotiocyjaniiny [Ajima i in. 2007].

3.3. Rola gorzkich składników żywności w prewencji chorób nowotworowych

Codzienne spożycie produktów pochodzenia roślinnego zmniejsza ryzyko powstania nowotworów. Wiele źródeł wskazuje na chemoprewencyjne właściwości gorzkich składników żywności, tj. flawonoidów, limonoidów i glukozyolanów.

Chemoprewencja to stosowanie naturalnych lub syntetycznych substancji w celu zapobiegania, opóźniania lub spowalniania procesu kancerogenezy [Cimino i in. 2012]. Wyróżnia się trzy główne strategie chemoprewencyjne: hamowanie kancerogenów na etapie inicjacji nowotworu, zapobieganie powstawaniu kancerogenów z komórek prekursorowych oraz zapobieganie nawrotom choroby [Cyranka i in. 2009].

Pierwsza grupa gorzkich składników żywności to flawonoidy. Ze względu na różnorodność budowy strukturalnej są one uznawane za związki o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych [Kanno i in. 2005; Ravishankar i in. 2013]. Ich działanie polega na blokowaniu cyklu komórkowego komórek nowotworowych, indukcji apoptozy [Kuntz i in. 1999] lub hamowaniu angiogenezy [Mojzisz i in. 2008]. Poszczególne flawonoidy działają antyproliferacyjnie na różne komórki nowotworowe. Zdolności flawonoidów do hamowania wzrostu i indukcji apoptozy nie można jednak przewidzieć na podstawie ich struktury i składu chemicznego [Kuntz i in. 1999].

Do tej pory nie stwierdzono związku pomiędzy strukturą flawonoidów a aktywnością antykancerogenną w odniesieniu do ich podklas, struktury lub pozycji i ilości podstawników. Na przykład izoflawony równie skutecznie hamują wzrost komórek nowotworowych, niezależnie od ilości i miejsca podstawienia grup OH. Flawonony zawierające tylko jedną lub dwie grupy hydroksylowe nie wykazują dobrego działania antyproliferacyjnego, w przeciwieństwie do izoflawonów i flawanów, które przy takiej samej liczbie grup OH wykazują silne właściwości antyproliferacyjne [Kuntz i in. 1999].

Przeprowadzono wiele badań *in vitro* wskazujących na potencjalną aktywność przeciwnowotworową flawonoidów. Raporty o przeciwnowotworowych właściwościach flawonoidów są zestawione w tab. 1.

Naringina, jako przedstawiciel pierwszej omawianej podklasy flawonoidów – flawononów, wykazuje znaczny potencjał przeciwnowotworowy. Naringina hamuje wzrost ludzkich komórek nowotworowych piersi poprzez wzmożenie ich apoptozy [Li i in. 2013]. Może ona także być skutecznym środkiem w zapobieganiu nowotworów szyjki macicy [Ramesh, Alshatwi 2013]. Flawanony (m.in. naringina, hesperydyna) poprzez blokowanie proliferacji nabłonka i inicjacji apoptozy wykazują działanie przeciwnowotworowe w stosunku do ludzkich komórek nowotworowych

Tabela 1. Przeciwnowotworowe właściwości flawonoidów**Table 1.** The anti-tumor properties of flavonoids

Rodzaj nowotworu/ Carcinoma	Flawonoidy/Flavonoids	Źródło/References
Płuc/Lung cancer	flawanony, flawony, flawonole (m.in. kwercetyna, kemferol)/ flavanones, flavones, flavonols (including quercetin, kaempferol) katechiny (m.in. galusan epigallokatechiny)/catechin (including epigallocatechin gallate)	[Knekt i in. 2002; Kuo i in. 2004; Jin i in. 2013; Woo, Kim 2013]
Odbytnicy/Rectal carcinoma	katechiny/catechins, flawonole (m.in. kwercetyna)/flavonols (including quercetin), izoflawony (genisteina)/isoflavones (including genistein)	[Arts i in. 2002; Elattar, Virji 2000]
Okreźnicy/Colon tumor	flawony (m.in. purearyny, tangeretina)/ flavones (including puerarin, tangeretins), flawonole (m.in. kwercetyna, fisetina)/ flavonols (including quercetin, fisetin), flawanony (m.in. naringina, hesperydyna)/flavanones (including naringin, hesperidin) izoflawony (m.in. genisteina)/ isoflavones (including genistein), antocyjany/anthocyanins	[Kuntz i in. 1999; Rossi i in. 2006; Arts i in. 2002; Kanno i in. 2005]
Piersi/ Breast cancer	flawonole (m.in. kwercetyna, mirycetyna)/flavonols (including quercetin, myricetin), izoflawony (m.in. genisteina)/isoflavones (including genistein), flawanony (m.in. naringina)/flavones (including naringin), katechiny (katechina, epikatechina)/ catechins (including catechin, epicatechin)	[Knekt i in. 2002; Khan i in. 2012; Wu i in. 2012; Li i in. 2013; Schlachterman i in. 2008]
Prostaty/Prostate tumor	flawonole (m.in. mirycetyna)/ flavonols (including myricetin), izoflawony (m.in. genisteina)/ isoflavones (including genistein)	[Knekt i in. 2002; Perabo i in. 2008; Horie 2012]
Szyjki macicy/Cervical carcinoma	flawanony (m.in. naringina)/ flavanones (including naringin)	[Ramesh, Alshatwi 2013]

Źródło: opracowanie własne.

Source: own compilation.

okreźnicy [Kuntz i in. 1999]. Inhibicja wzrostu komórek przez naringeninę, aglikon naringiny, obserwowana jest w przypadku nowotworu żołądka, trzustki i jelita grubego (*in vitro*) [Kanno i in. 2005]. Naringenina indukuje także apoptozę ludzkich komórek nowotworowych jelita grubego oraz białaczki promielocytowej [Kanno i in. 2005].

W grupie flawonoidów właściwości przeciwnowotworowe wykazują także flawonole. Flawonole, takie jak kwercetyna, mirycetyna i kempferol, znacznie zmniejszają ryzyko związane z zachorowaniem na nowotwór jelita grubego [Rossi i in. 2006]. Ponadto kwercetyna i fisetina zapobiegają rozrastaniu się komórek nowotworowych okrężnicy [Kuntz i in. 1999]. Knekt wskazuje na mniejsze ryzyko zachorowania na nowotwór prostaty i piersi przy spożywaniu produktów zawierających mirycetynę [Knekt i in. 2002]. Badania epidemiologiczne wykazały, że także kwercetyna może zmniejszyć ryzyko zachorowania na nowotwór piersi. W zależności od stężenia kwercetyna może także hamować proliferację komórek nowotworowych odbytu [Elattar, Virji 2000] i płuc [Kuo i in. 2004].

Flawony, kolejna podklasa flawonoidów (m.in. pueraryny, tangeretiny), podobnie jak flawonole wykazują ochronne działanie w rozwoju nowotworu okrężnicy [Kuntz i in. 1999].

Izoflawony są następną omawianą podklasą flawonoidów. Dane epidemiologiczne sugerują, że w diecie bogatej w fitoestrogeny – izoflawony sojowe – zmniejsza się ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów [Sarkar, Li 2003]. Ze względu na podobieństwo do estrogenów pod względem budowy chemicznej fitoestrogeny wykazują istotną rolę w profilaktyce nowotworów hormonozależnych, tj. piersi [Khan i in. 2012; Wu i in. 2012] i prostaty [Perabo i in. 2008; Horie 2012]. Genisteina jest dominującym izoflawonem znalezionym w soi. Hamuje ona proces powstawania komórek nowotworowych, jest także silnym inhibitorem angiogenezy i tworzenia przerzutów [Sarkar, Li 2003].

Kolejną podklasą flawonoidów wykazującą właściwości antynowotworowe są katechiny. Epikatechina i epigallokatechina mogą hamować progresję komórek nowotworowych piersi [Schlachterman i in. 2008], a galusan epigallokatechiny wykazuje działanie prewencyjne względem nowotworów płuc [Suganuma i in. 2011].

Oprócz flawonoidów także limonoidy – triterpeny, a przede wszystkim limonina i nomilina – wykazują aktywność antykancerogenną. Ich przeciwnowotworowe właściwości badano na myszach i chomikach. Stwierdzono, że skutecznie hamują wzrost guzów żołądka i płuc. Związki te są także efektywne w inhibicji 7,12-dimetylbenzo[α]antracenu (DMBA), który wpływa na rozwój nowotworu skóry u myszy [Manners 2007]. Na królikach wykazano hamujące działanie obakunonu i limoniny na powstawanie nowotworu jelita grubego [Tanaka i in. 2001].

Limonoidy, zarówno w formie glikozydu, jak i aglikonu, są silnymi inhibitorami wzrostu komórek raka piersi [Guthri i in. 2000]. Działanie takie wykazuje m.in. limonina, nomilina, obakumon. Glikozydy i aglikony limonoidowe wykazują ponadto działanie chemoprewencyjne przeciwko neuroblastomii [Poulouse i in. 2005].

Wszystkie limonoidy wykazują działanie hamujące, jednak ich glikozydowe formy są bardziej skuteczne [Guthri i in. 2000].

Trzecią omawianą grupą gorzkich związków posiadających właściwości antynowotworowe są glukozynolany. Zhang podaje, że konsumpcja warzyw, a szczególnie warzyw krzyżowych zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów [Zhang i in. 1992]. Na podstawie przeprowadzonych badań epidemiologicznych wykazano, że spożywanie warzyw krzyżowych zmniejsza ryzyko zachorowania na raka płuc [Lam i in. 2009; Sapone i in. 2007; Van Poppel i in. 1999], żołądka [Wu i in. 2013; Van Poppel i in. 1999], okrężnicy [Van Poppel i in. 1999], odbytu [Barrett i in. 1998; Chung i in. 2000; Van Poppel i in. 1999] i prostaty [Giovannucci i in. 2003; Sarkar, Yiwei Li 2004].

Produkty hydrolizy enzymatycznej glukozynolanów – izoocyjaniany i indole – wykazują działania chemoprewencyjne, które wynikają z modulacji aktywności enzymów I i II fazy detoksykacji oraz z indukcji apoptozy, inhibicji cyklu komórkowego, regulacji poziomu czynników transkrypcyjnych i wielu innych mechanizmów przeciwnowotworowych [Khan, Mukhtar 2015; Śmiechowska i in. 2008].

3.4. Rola gorzkich składników żywności w prewencji chorób układu krążenia

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest najczęstszą przyczyną śmierci na świecie [WHO 2015]. Na podstawie danych epidemiologicznych można stwierdzić, że stosowanie diety bogatej w owoce i warzywa jest związane ze zmniejszeniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD). Kardioprotekcyjne skutki diety przypisuje się polifenolom, w tym antocyjanom, flawonom, flawanolom i flawanonom [Feliciano i in. 2015] oraz glukozynolanom [Mukherjee i in. 2008] i limonoidom [Kurowska i in. 2000].

Dauchet pokazał, że istnieje związek pomiędzy ilością spożywanych warzyw i owoców, w tym owoców cytrusowych, a ryzykiem zachorowania na chorobę niedokrwienną serca [Dauchet i in. 2004]. Wykazano także, że spożycie produktów zawierających kwercetynę i kaempferol przyczynia się do zmniejszenia liczby zachorowań na niedokrwienną chorobę serca [Knekt i in. 2002].

Sugeruje się, że gorzkie związki zawarte w produktach roślinnych zmniejszają ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej poprzez: a) rozszerzenie naczyń krwionośnych [Fitzpatrick i in. 1995], b) zmniejszenie zdolności płytek krwi do krzepnięcia [Guerrero i in. 2005] oraz c) zapobieganie utlenieniu lipoprotein o niskiej gęstości [Bahadoran i in. 2012].

a) Rozszerzenie naczyń krwionośnych

Dysfunkcja komórki śródbłonna wiąże się z ogólnym upośledzeniem rozszerzalności naczyń krwionośnych, co wpływa na ich prawidłowe funkcjonowanie. Komórki śródbłonna syntezują i uwalniają szereg związków, w tym: prostacykliny, tlenek azotu (II) i endoteliny, niezbędnych w regulacji napięcia naczyń krwionośnych. Odgrywają one istotną rolę w zachowaniu prawidłowych funkcji naczyń krwionośnych,

a ich aktywność zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [Benavente-Gracia, Castillo 2008].

Flawonoidy u zwierząt z nadciśnieniem tętniczym zapobiegają dysfunkcji śródbłonna, zmniejszają ciśnienie krwi i stres oksydacyjny oraz uszkodzenia narządów wewnętrznych. Wśród flawonoidów szczególnie dużą aktywność w tym zakresie wykazują flawony i flawonole [Woodman i in. 2005]. W badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazano, że kwercetyna i jej metabolity – izoramnetyna, tamariksetyna i kempferol – poprawiają funkcje śródbłonna u zwierząt z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca [Pérez-Vizcaíno i in. 2002]. W badaniu przeprowadzonym przez Torres-Piedrę i innych flawon, 6-hydroksyflawon oraz 7-hydroksyflawon, znacznie rozszerzają naczynia krwionośne, a w mniejszym stopniu działanie takie wykazują także kwercetyna i chryzyna [Torres-Piedra i in. 2011]. Chen i współpracownicy [Chen i in. 2004] również wskazali na znaczenie kwercetyny w regulacji stanu napięcia mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Na rozszerzenie naczyń krwionośnych mogą wpływać także glukozytolany.

b) Zmniejszenie zdolności płytek krwi do krzepnięcia

Podczas inicjowania zatoru tętnicy wieńcowej krytyczne znaczenie ma agregacja płytek krwi. Wykazano, że flawonoidy modulują czynności płytek krwi, co zmniejsza ryzyko powstania skrzepu. Flawonoidy zaburzają pracę enzymów zaangażowanych w sygnalizację komórkową, m.in. cykloksygenazy, fosfodiesterazy, kinazy tyrozynowej i fosfolipazy. Wpływ flawonoidów na efekty przeciwpłytkowe wynika także z ich właściwości antyoksydacyjnych. Mechanizmy zapobiegania krzepnięciu krwi przez flawonoidy nie są jednak jeszcze dobrze poznane [Benavente-Gracia, Castillo 2008].

Guerrero [Guerrero i in. 2005] pokazał, że nie wszystkie flawonoidy mają podobne działanie farmakologiczne. Niektóre z nich są agonistami receptora trombinoowego TXA 2, którego zablokowanie zapobiega agregacji płytek krwi. Wśród badanych kilku różnych typów strukturalnych flawonoidów jedynie flawony (apigenina i luteolina) i izoflawony (genisteina) mają duże powinowactwo do receptora TXA 2. Selektowna interakcja flawonoidów z receptorem TXA 2, sugeruje, że te trzy związki o podobnej budowie chemicznej działają jako inhibitory agregacji płytek [Guerrero i in. 2005].

Związki fenole mogą być także wykorzystane jako inhibitory trombiny, w leczeniu chorób zakrzepowych. Potwierdził to Tao [Tao i in. 2012], wskazując, że flawonole (kempferol, kwercetyna) wykazują działanie przeciwwakrzepowe *in vivo* i *in vitro* poprzez hamowanie agregacji płytek krwi.

c) Zapobieganie utlenianiu lipoprotein o niskiej gęstości

Reaktywne formy tlenu i azotu mogą przyczyniać się do zaburzeń i chorób komórek oraz uszkadzać cząsteczki biologiczne znajdujące się w krwi i płynach ustrojowych [Morton i in. 2000]. Na przykład uszkodzenie oksydacyjne lipoprotein, zwłaszcza lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, tzw. zły cholesterol), może przyczynić się do nasilenia niepożądanych zmian miażdżycowych [Witztum, Steinberg

1991]. Także zwiększone wytwarzanie lipoprotein o niskiej gęstości LDL odgrywa kluczową rolę w rozwoju choroby niedokrwiennej serca [Morton i in. 2000]. Aktywność biologiczna gorzkich składników żywności polega na hamowaniu utleniania lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększaniu zawartości lipoprotein o wysokiej gęstości i zmniejszaniu ogólnej zawartości cholesterolu w surowicy.

Flawonoidy mogą mieć działanie ochronne zapobiegające chorobie niedokrwiennej serca poprzez zmniejszenie utleniania lipoprotein o niskiej gęstości i wzrost poziomu lipoprotein o wysokiej gęstości HDL (tzw. dobry cholesterol). Flawonoidy obniżają także aktywność apolipoproteiny B (apo-B), białka przenoszącego cholesterol LDL [Benavente-Gracia, Castillo 2008].

Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach pokazały, że flawanony zawarte w owocach cytrusowych – hesperydyna i naringina – zmniejszają stężenie LDL w osoczu krwi. Hesperydyna zwiększa stężenie cholesterolu HDL i jednocześnie obniża stężenie cholesterolu LDL oraz triglicerydów w osoczu [Selvaraj, Pugalendi 2012]. Suplementacja naringiny wywiera korzystny wpływ na obniżenie poziomu cholesterolu LDL w osoczu krwi u myszy [Kim i in. 2004]. Flawonole – kwercetyna i jej metabolity – także hamują utlenianie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) [Perez-Vizcaino, Duarte 2010].

Antyoksydacyjne działanie w odniesieniu do lipoprotein o niskiej gęstości przypisuje się także flawonoidom zawartym w zielonej herbacie – przede wszystkim katechinom (katechina, epikatechina, galusan epikatechiny, galusan epigalokatechiny, epigalokatechina) [Kasaoka i in. 2002].

Podobnie jak flawonoidy, także druga grupa związków – limonoidy z soków cytrusowych – wykazały działanie obniżające potencjał apo-B, tym samym korzystnie wpływając na ryzyko zachorowań na choroby układu krążenia [Kurowska i in. 2000]. Kurowska wykazała, że regularne spożywanie soku pomarańczowego, zawierającego metabolity flawonoidów i limonoidów, przyczynia się do zwiększenia poziomu HDL, jednocześnie obniżając poziom LDL u osób z podwyższonym poziomem cholesterolu w osoczu.

Podobne działanie wykazuje także ostatnia omawiana grupa – glukozynolany. Badania wykazały, że spożywanie świeżych kiełków brokułu, zawierających glukozynolany, wpływa na zmniejszenie zawartości lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i cholesterolu całkowitego i jednocześnie na zwiększenie zawartości lipoprotein wysokiej gęstości we krwi (HDL) [Bahadoran i in. 2012].

4. Zakończenie

Polifenole, terpeny oraz glukozynolany i inne gorzkie związki obecne w codziennej diecie, głównie w warzywach i owocach, wykazują cenne właściwości prozdrowotne. Mają działanie przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i anty-aleragiczne. Są skuteczne w profilaktyce nowotworowej oraz pomagają zapobiegać

chorobom układu krążenia. Należy więc propagować informacje o znaczeniu tych składników dla organizmu człowieka.

Literatura

- Abdelshafeek K.A., Daboob A.M., Abou-setta L.M., Zarkon A.M., 2011, *Study of lipids, glucosinolate-derived isothiocyanates and their antimicrobial activity of *Erucaria pinnata**, Journal of the Arab Society for Medical Research, vol. 6, no. 2, s. 135-142.
- Aires A., Mota V.R., Saavedra M.J., Rosa E.A.S., Bennett R.N., 2009, *The antimicrobial effects of glucosinolates and their respective enzymatic hydrolysis products on bacteria isolated from the human intestinal tract*, Journal of Applied Microbiology, vol. 106, no. 6, s. 2086-2095.
- Ajima H.T., Akamoto Y.N., Aketo A.T., 2007, *Effect of synthetic hydroxy isothiocyanates on a bacterial virus and DNA*, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, vol. 71, no. 4, s. 1094-1097.
- Akihisa T., Takahashi A., Kikuchi T., Takagi M., Watanabe K., Fukatsu M., Yasukawa K., 2011, *The melanogenesis-inhibitory, anti-inflammatory, and chemopreventive effects of limonoids in n-hexane extract of *Azadirachta indica* A. Juss. (neem) seeds*, Journal of Oleo Science, vol. 60, no. 2, s. 53-59.
- Arts I.C.W., Jacobs D.R., Folsom R., 2002, *Dietary catechins and cancer incidence: the Iowa Women's Health Study*, Cancer Causes and Control, vol. 13, s. 373-384.
- Bahadoran Z., Mirmiran P., Hosseinpahan F., Rajab A., Asghari G., Azizi F., 2012, *Broccoli sprouts powder could improve serum triglyceride and oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial*, Diabetes Research and Clinical Practice, vol. 96, no. 3, s. 348-354.
- Barrett J.E., Klopfenstein C.F., Leipold H.W., 1998, *Protective effects of cruciferous seed meals and hulls against colon cancer in mice*, Cancer Letters, vol. 127, no. 1-2, s. 83-88.
- Benavente-Gracia O., Castillo J., 2008, *Update on Uses and properties of citrus flavonoids: New findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, vol. 56, no. 15, s. 6185-6205.
- Chen Z., Hu Y., Wu H., Jiang H., 2004, *Synthesis and biological evaluation of flavonoids as vasorelaxant agents*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 14, no. 15, s. 3949-3952.
- Cheng H., Jenner A.M., Seng C., Kun Y., 2006, *Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota*, Research in Microbiology, vol. 157, s. 876-884.
- Chung F.L., Conaway C. C., Rao C.V., Reddy B.S., 2000, *Chemoprevention of colonic aberrant crypt foci in Fischer rats by sulforaphane and phenethyl isothiocyanate*, Carcinogenesis, vol. 21, no. 12, s. 2287-2291.
- Cimino S., Sortino G., Favilla V., Castelli T., Madonia M., Sansalone S., Morgia G., 2012, *Polyphe-nols: Key issues involved in chemoprevention of prostate cancer*, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, vol. 2012, s. 1-8.
- Cyranka M., Kapka L., Rzeski W., 2009, *Chemoprewencja nowotworów – perspektywy zastosowania w profilaktyce i terapii*, Zdrowie Publiczne, t. 119, nr 2, s. 223-227.
- Dauchet L., Ferrières J., Arveiler D., Yarnell J.W., Gey F., Ducimetière P., Dallongeville J., 2004, *Frequency of fruit and vegetable consumption and coronary heart disease in France and Northern Ireland: the PRIME study*, The British Journal of Nutrition, vol. 92, no. 6, s. 963-972.
- Drewnowski A., Gomez-Carneros C., 2000, *Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review*, The American Journal of Clinical Nutrition, vol. 72, no. 22, s. 1424-1435.
- Drewnowski A., Rock C.L., 1995, *The influence of genetic taste markers on food acceptance*, American Journal of Clinical Nutrition, vol. 62, no. 3, s. 506-511.

- Elattar T.M.A., Virji A.S., 2000, *The inhibitory effect of curcumin, genistein, quercetin and cisplatin on the growth of oral cancer cells in vitro*, *Anticancer Research*, vol. 20, no. 3A, s. 1733-1738.
- Enomoto T., Nagasako-Akazome Y., Kanda T., Ikeda M., Dake Y., 2006, *Clinical effects of apple polyphenols on persistent allergic rhinitis: A randomized double-blind placebo-controlled parallel arm study*, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, vol. 16, no. 5, s. 283-289.
- Feliciano R.P., Pritzel S., Heiss C., Rodriguez-Mateos A., 2015, *Flavonoid intake and cardiovascular disease risk*, *Current Opinion in Food Science*, vol. 2, s. 92-99.
- Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Ricci T., Jantzen P., Coffey R. G., 1995, *Endothelium-dependent vasorelaxation caused by various plant extracts*, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 26, no. 1, s. 90-95.
- Fukutake M., Takahashi M., Ishida K., Kawamura H. T. S., Wakabayashi K., 1996, *Quantification of genistein and genistin in soybeans and soybean products*, *Food and Chemical Toxicology*, vol. 34, no. 5, s. 457-461.
- Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y., 2003, *A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 12, s. 1403-1409.
- Glanz K., Basil M., Maibach E., Goldberg J., Snyder D., 1998, *Why Americans eat what they do: Taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption*, *Journal of the American Dietetic Association*, vol. 98, no. 10, s. 1118-1126.
- Guardia T., Rotelli A.E., Juarez A.O., Pelzer L.E., 2001, *Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat*, *Farmacologia*, vol. 56, no. 9, s. 683-687.
- Guerrero J., Lozano M.L., Castillo J., Benavente-García O., Vicente V., Rivera J., 2005, *Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 3, no. 2, s. 369-376.
- Guthri N., Morley K., Hasegawa S., Manner G.D., Vandenberg T., 2000, *Inhibition of Human Breast Cancer Cells by Citrus Limonoids*, [w:] *Citrus Limonoids*, s. 164-174.
- Han N., Gu Y., Ye C., Cao Y., Liu Z., Yin J., 2012, *Antithrombotic activity of fractions and components obtained from raspberry leaves (Rubus chingii)*, *Food Chemistry*, vol. 132, no. 1, s. 181-185.
- Haroen U., Marlida Y., Budianyah M., 2013, *Extraction and isolation phytochemical and antimicrobial activity of limonoid compounds from orange waste juice*, *Pakistan Journal of Nutrition*, vol. 12, no. 8, s. 730-735.
- Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J., 2002, *Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships*, *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 13, no. 10, s. 572-584.
- Hladik C.M., Simmen B., 1996, *Taste perception and feeding behavior in nonhuman primates and human populations*, *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, vol. 5, no. 2, s. 58-71.
- Horie S., 2012, *Chemoprevention of prostate cancer: Soy isoflavones and curcumin*, *Korean Journal of Urology*, vol. 53, no. 10, s. 665-672.
- Jin L., Li C., Xu Y., Wang L.I., Liu J., Wang D., Yu F., 2013, *Epigallocatechin gallate promotes p53 accumulation and activity via the inhibition of MDM2-mediated p53 ubiquitination in human lung cancer cells*, *Oncology Reports*, vol. 29, no. 5, s. 1983-1990.
- Kanno S.I., Tomizawa A., Hiura T., Osanai Y., Shouji A., Ujibe M., Ishikawa M., 2005, *Inhibitory effects of naringenin on tumor growth in human cancer cell lines and sarcoma S-180-implanted mice*, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol. 28, no. 3, s. 527-530.
- Kasaoka S., Hase K., Morita T., Kiriya S., 2002, *Green tea flavonoids inhibit the LDL oxidation in osteogenic disordered rats fed a marginal ascorbic acid in diet*, *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 13, no. 2, s. 96-102.
- Kawai M., Hirano T., Higa S., Arimitsu J., Maruta M., Kuwahara Y., Tanaka T., 2007, *Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances*, *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, vol. 56, no. 2, s. 113-123.

- Khan N., Mukhtar H., 2015, *Dietary agents for prevention and treatment of lung cancer*, *Cancer Letters*, vol. 359, no. 2, s. 155-164.
- Khan S., Hirano T., Higa S., Arimitsu J., Maruta M., Kuwahara Y., Tanaka T., 2012, *Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: A randomized phase ii trial*, *Cancer Prevention Research*, vol. 5, no. 2, s. 309-319.
- Kim H.J., Oh G.T., Park Y.B., Lee M.K., Seo H. J., Choi M.S., 2004, *Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition*, *Life Sciences*, vol. 74, no. 13, s. 1621-1634.
- Knekt P., Kumpulainen J., Järvinen R., Rissanen H., Heliövaara M., Reunanen A., Aromaa A., 2002, *Flavonoid intake and risk of chronic diseases*, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 76, no. 3, s. 560-568.
- Krisch J., Galgóczy L., Tölgyesi M., Papp T., Vágvölgyi C., 2008, *Effect of fruit juices and pomace extracts on the growth of Gram-positive and Gram-negative bacteria*, *Acta Biologica Szegediensis*, vol. 52, no. 2, s. 267-270.
- Kuntz S., Wenzel U., Daniel, H., 1999, *Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines*, *European Journal of Nutrition*, vol. 38, no. 3, s. 133-142.
- Kuo P.-C., Liu H.-F., Chao J.-I., 2004, *Survivin and p53 modulate quercetin-induced cell growth inhibition and apoptosis in human lung carcinoma cells*, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 53, s. 55875-55885.
- Kurowska E.M., Spence J.D., Jordan J., Wetmore S, Freeman D.J., Piché L.A., Serratore P., 2000, *HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia*, *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 72, no. 5, s. 1095-1100.
- Lam T.K., Gallicchio L., Lindsley K., Shiels M., Hammond E., Tao X.G., Alberg A.J., 2009, *Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 18, no. 1, s. 184-195.
- Lechner D., Gibbons S., Bucar F., 2008, *Plant phenolic compounds as ethidium bromide efflux inhibitors in Mycobacterium smegmatis*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 62, no. 2, s. 345-348.
- Lee Y., Cesario T., Wang Y., Shanbrom E., Thrupp L., 2003, *Antibacterial activity of vegetables and juices*, *Nutrition*, vol. 19, s. 994-996.
- Li H., Yang B., Huang J., Xiang T., Yin X., Wan J., Ren G., 2013, *Naringin inhibits growth potential of human triple-negative breast cancer cells by targeting β -catenin signaling pathway*, *Toxicology Letters*, vol. 220, no. 3, s. 219-228.
- Li Z., Krak M., Zerlin A., Brahe L. K., Rheinwald-Jones A., Thames G., Heber D., 2015, *The impact of spices on vegetable consumption: A pilot study*, *Food and Nutrition Sciences*, vol. 6, s. 437-444.
- Maehashi K., Matano M., Wang H., Vo L. Yamamoto Y., Huang L., 2008, *Bitter peptides activate hTAS2Rs, the human bitter receptors*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 365, no. 4, s. 851-855.
- Manners G.D., 2007, *Citrus limonoids: Analysis, bioactivity, and biomedical prospects*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 55, no. 21, s. 8285-8294.
- McNaughton S., Marks G.C., 2003, *Development of a food composition database for the estimation of dietary intakes of glucosinolates, the biologically active constituents of cruciferous vegetables*, *The British Journal of Nutrition*, vol. 90, no. 3, s. 687-697.
- Meyerhof W., Born S., Brockhoff A., Behrens M., 2011, *Molecular biology of mammalian bitter taste receptors. A review*, *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 26, no. 4, s. 260-268.
- Mojzis J., Varinska L., Mojzisova G., Kostova I., Mirossay L., 2008, *Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones*, *Pharmacological Research*, vol. 57, no. 4, s. 259-265.

- Morton L.W., Abu-Amsha Caccetta R., Puddey I.B., Croft K.D., 2000, *Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease*, Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, vol. 27, no. 3, s. 152-159.
- Mukherjee S., Gangopadhyay H., Das D.K., 2008, *Broccoli: A unique vegetable that protects mammalian hearts through the redox cycling of the thioredoxin superfamily*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, vol. 56, no. 2, s. 609-617.
- Nestle M., Wing R., Birch L., DiSogra L., Drewnowski A., Middleton S., Economos C., 1998, *Behavioral and social influences on food choice*, Nutrition Reviews, vol. 56, no. 5, s. 50-64;
- Nohynek L.J., Alakomi H., Kähkönen M.P., Heinonen M., Helander I.M., Puupponen-pimiä R.H., 2006, *Berry phenolics: Antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens*, Nutrition and Cancer, vol. 54, no. 1, s. 18-32.
- Özcelika B., Orhan I., Tokar G., 2006, *Antiviral and antimicrobial assessment of some selected flavonoids*, Zeitschrift für Naturforschung, vol. 61, no. 9-10, s. 632-638.
- Pedro H., Alfaia A. J., Marques J., Vila-Real H.J., Calado A., Ribeiro M.H.L. 2007, *Design of an immobilized enzyme system for naringin hydrolysis at high-pressure*, Enzyme and Microbial Technology, vol. 40, no. 3, s. 442-446.
- Perabo F.G.E., Von Löw E.C., Ellinger J., von Rücker A., Müller S.C., Bastian P.J., 2008, *Soy isoflavone genistein in prevention and treatment of prostate cancer*, Prostate Cancer and Prostatic Diseases, vol. 11, no. 1, s. 6-12.
- Pérez-Vizcaino F., Duarte J., 2010, *Flavonols and cardiovascular diseases*, Molecular Aspects of Medicine, vol. 31, no. 6, s. 478-494.
- Pérez-Vizcaino F., Ibarra M., Cogolludo A.L., Duarte J., Zaragoza-Arnáez F., Moreno L., Tamargo J., 2002, *Endothelium-independent vasodilator effects of the flavonoid quercetin and its methylated metabolites in rat conductance and resistance arteries*, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 302, no. 1, s. 66-72.
- Poulose S.M., Harris E.D., Patil B.S., 2005, *Citrus limonoids induce apoptosis in human neuroblastoma cells and have radical scavenging activity*, The Journal of Nutrition, vol. 135, no. 4, s. 870-877.
- Puri M., Marwaha S.S., Kothari R.M., Kennedy J.F., 1996, *Biochemical basis of bitterness in citrus fruit juices and biotech approaches for debittering*, Critical Reviews in Biotechnology, vol. 16, no. 2, s. 145-155.
- Rahim A.A., Nofrizal S., Saad B., 2014, *Rapid tea catechins and caffeine determination by HPLC using microwave-assisted extraction and silica monolithic column*, Food Chemistry, vol. 147, s. 262-268.
- Ramesh E., Alshatwi A., 2013, *Naringin induces death receptor and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (SiHa) cells*, Food and Chemical Toxicology, vol. 51, no. 1, s. 97-105.
- Raso G.M., Meli R., Di Carlo G., Pacilio M., Di Carlo R., 2001, *Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1*, Life Sciences, vol. 68, no. 8, s. 921-931.
- Ravishankar D., Rajora A.K., Greco F., Osborn H.M.I., 2013, *Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy*, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, vol. 45, no. 12, s. 2821-2831.
- Reed D.R., Tanaka T., McDaniel A.H., 2006, *Diverse tastes: Genetics of sweet and bitter perceptio*, Physiology & Behavior, vol. 88, no. 3, s. 215-26.
- Ren W., Qiao Z., Wang H., Zhu L., Zhang L., 2003, *Flavonoids: Promising anticancer agents*, Medicinal Research Reviews, vol. 23, no. 4, s. 519-534.
- Ribeiro I.C., Ribeiro M.H.L., 2008a, *Kinetic modelling of naringin hydrolysis using a bitter sweet alfa-rhamnopyranosidase immobilized in k-carrageenan*, Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, vol. 51, no. 1-2, s. 10-18.
- Ribeiro I.C., Ribeiro M.H.L., 2008b, *Naringin and naringenin determination and control in grapefruit juice by a validated HPLC method*, Food Control, vol. 19, no. 4, s. 432-438.

- Ribeiro M.H., 2011, *Naringinases: occurrence, characteristics, and applications*, Applied Microbiology and Biotechnology, vol. 90, no. 6, s. 1883-1895.
- Ribeiro M.H., Silveira D., Ferreira-Dias S., 2002. *Selective adsorption of limonin and synthetic adsorbents*, European Food Research and Technology, vol. 215, no. 6, s. 462-471.
- Rossi M., Negri E., Talamini R., Bosetti C., Parpinel M., Gnagnarella P., La Vecchia C., 2006, *Flavonoids and colorectal cancer in Italy*, Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, vol. 15, no. 8, s. 1555-1558.
- Sapone A., Affatato A., Canistro D., Pozzetti L., Broccoli M., Barillari J., Paolini M., 2007, *Cruciferous vegetables and lung cancer*, Mutation Research, vol. 635, no. 2-3, s. 146-148.
- Sarigaputi C., Sommit D., Teerawatananond T., Pudhom K., 2014, *Weakly anti-inflammatory limonoids from the seeds of Xylocarpus rumphii*, Journal of Natural Products, vol. 77, no. 9, s. 2037-2043.
- Sarkar F.H., Li Y., 2003, *Soy Isoflavones and cancer prevention*, Clinical Science Review, vol. 21, no. 5, s. 744-757.
- Sarkar F.H., Yiwei Li, 2004, *Indole-3-carbinol and prostate cancer*, American Society for Nutritional Sciences, vol. 134, no. 12, s. 3493-3498.
- Schlachterman A., Valle F., Wall K.M., Azios N. G., Castillo L., Morell L., Dharmawardhane S.F., 2008, *Combined resveratrol, quercetin, and catechin treatment reduces breast tumor growth in a nude mouse model*, Translational Oncology, vol. 1, no. 1, s. 19-27.
- Şekeroğlu G., Fadiloğlu S., Göğüş F., 2006, *Immobilization and characterization of naringinase for the hydrolysis of naringin*, European Food Research and Technology, vol. 224, no. 1, s. 55-60.
- Selma M.V., Espín J.C., Tomás-Barberán F., 2009, *Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, vol. 57, no. 15, s. 6485-6501.
- Selvaraj P., Pugalendi K.V., 2012, *Efficacy of hesperidin on plasma, heart and liver tissue lipids in rats subjected to isoproterenol-induced cardiotoxicity*, Experimental and Toxicologic Pathology, vol. 64, no. 5, s. 449-452.
- Suganuma M., Saha A., Fujiki H., 2011, *New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs*, Cancer Science, vol. 102, no. 2, s. 317-323.
- Śmiechowska A., Bartoszek A., Namieśnik J., 2008. *Przeciwrakotwórcze właściwości glukozynolanów zawartych w kapuście (Brassica oleracea var. capitata) oraz produktów ich rozpadu*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, t. 62, s. 125-140.
- Tanaka T., Maeda M., Kohno H., Murakami M., Kagami S., Miyake M., Wada K., 2001, *Inhibition of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats by the citrus limonoids obacunone and limonin*, Carcinogenesis, vol. 22, no. 1, s. 193-198.
- Tanaka T., Takahashi R., 2013, *Flavonoids and asthma*, Nutrients, vol. 5, no. 6, s. 2128-2143.
- Tao W.W. et al., 2012, *Antithrombotic phenolic compounds from Glycyrrhiza uralensis*, Fitoterapia, vol. 83, no. 2, s. 422-425.
- Torres-Piedra M., Figueroa M., Hernández-Abreu O., Ibarra-Barajas M., Navarrete-Vázquez G., Estrada-Soto S., 2011, *Vasorelaxant effect of flavonoids through calmodulin inhibition: Ex vivo, in vitro, and in silico approaches*, Bioorganic and Medicinal Chemistry, vol. 19, no. 1, s. 542-546.
- Van Poppel G., Verhoeven D.T., Verhagen H., Goldbohm R., 1999, *Brassica vegetables and cancer prevention. Epidemiology and mechanisms*, Advances in Nutrition and Cancer 2, vol. 472, s. 159-168.
- Verkerk R., Schreiner M., Krumbein A., Ciska E., Holst B., 2009, *Review Glucosinolates in Brassica vegetables: The influence of the food supply chain on intake, bioavailability and human health*, Molecular Nutrition & Food Research, vol. 53, no. S2, s. 219-265.
- WHO, 2015, *Cardiovascular diseases (CVDs)*, <http://who.int/en> (3.12.2015).
- Wiener A. et al., 2012, *BitterDB: A database of bitter compounds*, Nucleic Acids Research, vol. 40, no. D1, s. 413-419.
- Witztum J.L., Steinberg D., 1991, *Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis*, The Journal of Clinical Investigation, vol. 88, no. 6, s. 1785-1792.

- Woo H.D., Kim J., 2013, *Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: A Meta-Analysis*, PLoS ONE, vol. 8, no. 9.
- Woodman O.L., Meeker W.F., Boujaoude M., 2005, *Vasorelaxant and antioxidant activity of flavonols and flavones: structure-activity relationships*, Journal of cardiovascular pharmacology, vol. 46, no. 3, s. 302-309.
- Wu H., Spicer D.V., Pike M.C., 2012, *Soy Isoflavones for Breast Cancer Risk Reduction – Letter*, Cancer Prevention Research, vol. 5, no. 7, s. 984-985.
- Wu Q.-J., Yang Y., Wang J., Han L.-H., Xiang Y.-B., 2013, *Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies*, Cancer Science, vol. 104, no. 8, s. 1067–1073.
- Zandi K., Teoh B., Sam S., Wong P., Mustafa M.R., Abubakar S., 2011, *Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2*, Virology Journal, vol. 8, no. 1, s. 560-570.
- Zhang Y., Talalay P., Cho C.G., Posner G.H., 1992, *A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 89, no. 6, s. 2399-2403.