

ANTIOKSIDANTŲ VARTOJIMO GALIMYBĖS ONKOLOGIJOJE

JANINA DIDŽIAPETRIENĖ^{1,2}, GODA UKNEVIČIŪTĖ^{1,2}, JAROSLAV BUBLEVIČ²,
SAULĖ ULECKIENĖ¹, BIRUTĖ KAZBARIENĖ¹, RIMANTAS STUKAS²

¹Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: *laisvieji radikalai, antioksidantai, oksidacinis stresas.*

Santrauka

Laisvųjų radikalų formavimasis yra įprastinis procesas normaliai funkcionuojančiame organizme. Jų perteklių neutralizuoja endogeninė antioksidacinė sistema. Atsiradę patologiniai procesai, pavyzdžiui, uždegimai ar vėžys, iškreipia laisvųjų radikalų formavimosi intensyvumą, vystosi oksidacinis stresas. Neutralizuoti laisvuosius radikalus naudojami antioksidantai. Tačiau duomenys apie jų veikimą yra nevienareikšmiai. Kol kas neišspręsta nemažai klausimų: kokių navikų profilaktikai reikėtų naudoti vienus ar kitus antioksidantus, kokiomis kombinacijomis ir dozėmis juos skirti, ar taikyti juos vėžio medikamentinio gydymo metu? Šio straipsnio tikslas – apžvelgti literatūros duomenis, susijusius su antioksidantų vartojimu onkologijoje, atsižvelgiant į nūdienos mokslo laimėjimus.

ĮVADAS

Laisvieji radikalai – tai chemiškai aktyvūs vienetai (atomas, molekulių grupė ar jonas), turintys neporinius elektronus išorinėje orbitalėje. Jie yra nestabilūs, trumpas gyvavimo trukmės ir dėl to dažniausiai veikia toje vietoje, kur susidaro. Kai kurie laisvieji radikalai, pavyzdžiui, vandenilio peroksidas ar azoto oksidas, yra stabilesni, todėl gali prasiskverbti per membraną ir pažeisti kitos ląstelės organelės. Laisvieji radikalai ląstelėje sukelia DNR grandinės trūkius, baltymų fragmentaciją, lipidų peroksidaciją (1). Jų reikšmė nustatyta daugelio ligų, tokių kaip cukrinis diabetas, miokardo infarktas, arterinė hipertenzija, katarakta ir kt., vystymosi patogenezėje. Su laisvųjų radikalų gamyba taip pat siejamas nutukimas bei senėjimas (2, 3).

Žmogaus organizme nuolat formuojasi laisvieji radikalai. Jų nedidelė koncentracija būtina ląstelei normaliai funkcionuoti, kadangi laisvieji radikalai dalyvauja kaip antriniai signalo perdavėjai, leukocituose susida-

res vandenilio peroksidas, hipochlorito rūgštis yra aktyvūs ir stiprūs oksidatoriai, žudantys mikroorganizmus, lygiųjų raumenų ląstelėse susidaręs azoto oksidas dalyvauja reguliuojant kraujo spaudimą. Laisvieji radikalai gali sudaryti įvairiose ląstelės organelėse, tačiau pagrindinis jų šaltinis yra mitochondrijų kvėpavimo grandinė (1, 4). Pažymėtina, kad moterų organizmo ląstelių mitochondrijos gamina beveik dvigubai mažiau laisvųjų radikalų, palyginti su vyrų ląstelių mitochondrijomis. Dėl to J. Vina ir jo bendraautorių nuomone, vyrai vidutiniškai gyvena trumpiau nei moterys (5).

Viena vertus, ląstelėse formuojasi laisvieji radikalai, kita vertus, ląstelės turi mechanizmus, apsaugančius nuo jų poveikio. Apsauginį vaidmenį atlieka fermentinė sistema (pvz., superoksido dismutazė, glutationo peroksidazė, gliutationas, gliukozės-6-fosfatazės dehidrogenazė) bei nefermentinė sistema – antioksidantai (6, 7).

Sutrikus pusiausvyrai tarp laisvųjų radikalų formavimosi ir antioksidacinės sistemos pajėgumo, vystosi oksidacinis stresas. Oksidacinio streso lygis nustatomas matuojant laisvųjų radikalų koncentraciją. Kadangi jie yra nestabilūs, trumpas gyvavimo trukmės, tai dažniausiai nustatomi jų pažeidimų produktai, antioksidantų kiekis ar jų fermentų aktyvumas (8).

Nustatyta, jog naviko ląstelėse yra padidėjusi laisvųjų radikalų koncentracija, pakitęs juos neutralizuojančių antioksidacinės sistemos fermentų kiekis. Nors veiksniai, kurie sąlygoja oksidacinį stresą minėtose ląstelėse, nėra tiksliai žinomi, nustatyta, kad onkogenų aktyvinimas, sutrikęs ląstelės metabolizmas, mitochondrijų disfunkcija, funkcionalaus p53 praradimas yra vidiniai ląstelės veiksniai, sukiantys padidėjusią aktyviųjų deguonies formų gamybą navikinėse ląstelėse. Esant išplitusiai ligai navikinės ląstelės paprastai yra genetiškai nestabilios, dėl to gamina daugiau aktyviųjų formų deguonį, susidaro vadinamasis ydingas ratas – aktyviųjų formų deguonis lemia genų mutacijas (ypač mitochondrijų geno), o sutrikus jų funkcijai gaminama daugiau minėtųjų formų. Be vidinių intraląstelių veiksmų, oksidacinę-redukcinę sistemą gali veikti ir išoriniai veiksniai, pavyzdžiui, uždegimo

citokinai, kancerogenai ar hipoksinė aplinka (9, 10).

Pažymėtina, kad laisvieji radikalai priklausomai nuo jų koncentracijos, atakuojamų ląstelių tipo, genetinio fono bei aplinkos, kurioje jie veikia savo taikinius, gali ir slopinti, ir stimuliuoti kancerogenezę. Ląstelinio streso atsakas pasireiškia ne tik DNR pažaidomis, bet ir DNR reparacija, kuri ištaiso DNR pažaidas. Priešingai, nepakankama DNR reparacija sukelia prokancerogeninį atsaką (11). Pavyzdžiu galėtų būti dvejopas azoto oksido poveikis – ši molekulė gali ir sukelti DNR pažaidas, ir apsaugoti DNR nuo citotoksinių poveikių, ir slopinti, ir stimuliuoti ląstelių proliferaciją, gali taip pat pasižymėti proapoptoziniu ir antiapoptoziniu veikimu (12).

Antioksidantai – medžiagos, kurios trukdo laisviesiems radikalams formuotis bei blokuoja tolesnes laisvųjų radikalų reakcijas, saugo ląsteles nuo žalingo oksidacinio streso poveikio. Tačiau vėl būtina pažymėti, kad jie, kaip ir laisvieji radikalai, gali turėti dveją poveikį kancerogenezei: vienais atvejais slopinti, kitais – skatinti. Taigi kol kas nėra vienareikšmio atsakymo dėl antioksidantų vartojimo piktybinių navikų profilaktikoje ir terapijoje. Todėl išlieka aktuali dar 1988 metais T. L. Dormandžio (13) išsakyta mintis, kad, siekiant išvengti kancerogenezės, pernelyg didelis laisvųjų radikalų aktyvumas ir intensyvi lipidų peroksidacija normaliose ląstelėse turi būti slopinami, normalus laisvųjų radikalų aktyvumas bei pakankamo intensyvumo lipidų peroksidacija šiose ląstelėse turėtų būti palikti ramybėje, tuo tarpu nepakankamas laisvųjų radikalų aktyvumas ir lipidų peroksidacija, siekiant jas sunaikinti, turi būti skatinami.

Šio straipsnio tikslas yra pateikti literatūroje paskelbtus duomenis apie antioksidantų vartojimo galimybes vėžio chemoprofilaktikoje, taikant chemoterapiją ir spindulinę terapiją, taip pat apžvelgti naujas vaistų nuo vėžio, dalyvaujančių palaikant oksidacinės-redukcinės sistemos homeostazę, kūrimo strategijas.

ANTIOKSIDANTAI VĖŽIO CHEMOPROFILAKTIKOJE

Nors antioksidantus siūloma vartoti vėžio chemoprofilaktikai, vienareikšmio atsakymo dėl chemoprofilaktikos naudos dar nėra. Viena vertus, gausių eksperimentinių tyrimų, atliktų vartojant įvairias navikinių ląstelių linijas ar gyvūnų modelius, rezultatai liudija antioksidantų įvairialypį poveikį kancerogenezei. To poveikio mechanizmai yra įvairūs, tarp jų: tiesioginis antioksidantų poveikis kancerogenui ar jo aktyviam metabolitui, fermentų sistemos, aktyvinančios kancerogenezę, veiklos sutrikdymas, kancerogenezę detok-

sikuojančių fermentų aktyvumo padidėjimas (14, 15). Antioksidantų antikancerogeninį poveikį patvirtina epidemiologinių ir klinikinių tyrimų rezultatai (16, 18).

Tarp chemoprofilaktikoje naudojamų medžiagų yra *beta* karotinas, 13-*cis*-retinoinė rūgštis, retinolis, selenas (galvos ir kaklo navikų profilaktikai), tamoksisfenas (krūties vėžio recidyvų profilaktikai), finasteridas (priešinės liaukos vėžio profilaktikai) ir kt. Chemoprofilaktika rekomenduotina asmenims, rizikuojantiems susirgti vėžiu dėl savo gyvenimo ypatumų (pvz., rūkantiesiems), individams, kurie kontaktuoja su kancerogeninėmis medžiagomis (pvz., asbesto pramonės darbininkams), asmenims, genetiškai linkusiems sirgti vėžiu (pvz., žarnyno polipoze sergančių šeimų nariams), buvusiems onkologiniams pacientams.

Kita vertus, atliekant vėžio chemoprofilaktikos krypties klinikinius tyrimus, būta ir nesėkmių. Tarp tokių – JAV atliktas CARET tyrimas. Kohortą (tiriamųjų grupę) sudarė 18 314 rūkančių asbesto pramonės darbininkų. Šis tyrimas buvo sustabdytas anksčiau nei planuota, nes paaiškėjo, kad, vartojant *beta* karotiną ir retinolį, praėjus keleriems metams plaučių atvejų padaugėjo 28 proc. (19). 2008 metais paskelbtos metaanalizės, apimančios 22 atsitiktinės atrankos klinikinius tyrimus, duomenys taip pat nepatvirtino teigiamo *beta* karotino, seleno, A, C, ir E vitaminų poveikio vėžio chemoprofilaktikoje. Į tyrimą įtraukta 161 045 tiriamųjų, tarp jų 88 610 sudarė grupę, kuri vartojo antioksidantus ar jų derinius, kiti 72 435 – sudarė placebo ar kontrolinę grupę. Nepriklausomai nuo antioksidanto rūšies, jų derinių, dozės dydžio bei dozavimo ritmo ar vėžio lokalizacijos, apskaičiuota santykinė rizika susirgti vėžiu buvo 0,99. Panašūs rezultatai gauti, kai antioksidantai skirti pirminės profilaktikos tikslais, t. y. asmenims, kurių rizika susirgti vėžiu padidėjusi, bei antrinės profilaktikos tikslais, t. y. asmenims, kuriems nustatyta iki-vėžinės būklės: rizika susirgti vėžiu buvo 0,97. Būtina pažymėti, kad antioksidantų vartojimas netgi padidina riziką susirgti šlapimo pūslės vėžiu (santykinė rizika – 1,532) (20). Apie mirtingumo rizikos padidėjimą vartojant antioksidantus pirminei ir antrinei vėžio profilaktikai rodo ir kitų tyrimų rezultatai (21).

Taigi šiandien dar nėra pakankamai įrodymų, vienareikšmiškai pagrindžiančių antioksidantų naudą vėžio profilaktikai. Nėra atsakyta į klausimą, kokių navikų profilaktikai reikėtų vartoti vienus ar kitus antioksidantus, kokiomis dozėmis, koku vartojimo ritmu ir kokia jų vartojimo trukmė. Mažai žinoma ir apie antioksidantų tarpusavio sąveiką. Tokių klausimų gausą, matyt, sąlygoja tai, kad yra sudėtinga didelės apimties ilga-

laikiuose klinikiniuose tyrimuose surinkti pakankamą skaičių subjektų. Be to, į tyrimą įtraukti asmenys taip pat vartoja vaisiuose ir daržovėse esančius antioksidantus, kurie gali turėti įtakos sintetinių antioksidantų aktyvumui.

Pažymėtina, kad siekiant atsakyti į iškeltus klausimus, tęsiami antioksidantų vartojimo tyrimai. 2013 metais planuojama užbaigti SELECT tyrimą, kurio tikslas įvertinti seleno ir vitamino E veiksmingumą priešinės liaukos vėžio profilaktikoje. Vadovaujantis preliminariais duomenimis, antikancerogeninio efekto nenustatyta (22). Tyrėjų dėmesys yra nukreiptas į augalinės kilmės medžiagas, kurios pasižymi antioksidacinėmis savybėmis (23, 24).

ANTIOKSIDANTŲ NAUDOJIMO GALIMYBĖS GYDANT SERGANČIUOSIUS VĖŽIŲ

Ir spindulinė terapija, ir chemoterapija stimuliuoja laisvųjų radikalų formavimąsi organizme ir navikuose. Dauguma nuo vėžio vartojamų vaistų, sukeldami oksidacinį stresą ląstelėje, nulemia jos žūtį (apoptozę). Tačiau organizme cirkuliuojantys laisvieji radikalai turi nepageidaujamą poveikį daugelio organų (širdies, plaučių, inkstų ir kt.) ląstelėms, sukeldami tų organų pažeidimus. Pavyzdžiui, antraciklinai, platinos junginiai yra tie chemopreparatai, kurie sukelia ženklų oksidacinį stresą ląstelėse (25).

Sergančiųjų piktybiniais navikais apklausa rodo, kad 25-84 proc. pacientų vartoja maisto papildus, kuriuose yra antioksidantų, dažnai didesnėmis dozėmis, negu rekomenduoja mitybos normose (26). Siekiant išsiaiškinti antioksidantų naudą vėžiu sergantiems pacientams taikant chemoterapiją ar spindulinį gydymą, atlikta daugybė eksperimentinių ir klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tyrinėtas antioksidantų (glutathiono, melatonino, A ir E vitamino, N-acetilcisteino, L-karnitino, kofermento Q) poveikis citostatikų ar jonizuojančiosios spinduliuotės sukeliams nepageidaujamiems reakcijoms. Nustatyta, kad pacientai, vartojantys citostatikus, geriau toleruoja citostatinę terapiją. Iš 19 atliktų tyrimų 15 nustatytas mažesnis platinos sukiamas neurotoksiškumas. 8 iš 17 tyrimų buvo konstatuotas teigiamas antioksidantų poveikis mielosupresijai. Pažymėtina, kad vartojant antioksidantus nesumažėjo citostatinės terapijos veiksmingumas bei pacientų išgyvenamumo trukmė (27, 28).

Viena vertus, antioksidantai gali sumažinti kai kurių vaistų nuo vėžio nepageidaujamą poveikį organizmui, kita vertus, neatmetama galimybė, kad antioksidantai, sąveikaudami su citostatikais, gali mažinti jų veiksmingumą.

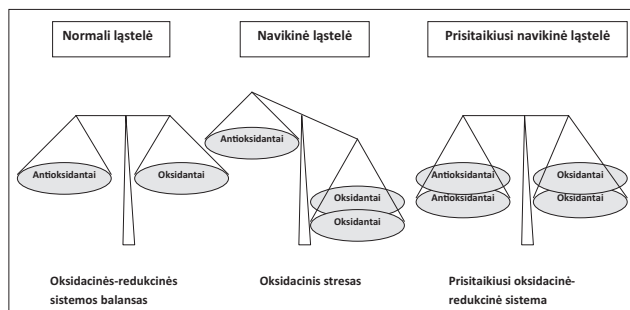
Diskutuojama taip pat, kokiomis dozėmis ir kokiais režimais juos vartojant gali sumažėti citostatinės terapijos veiksmingumas.

Siekiant sumažinti jonizuojančiosios spinduliuotės poveikį organizmui navikų spindulinės terapijos metu gali būti vartojami antioksidantai. Tačiau vėl kyla klausimas, ar jų vartojimas negali sumažinti vėžio spindulinės terapijos veiksmingumo? Juk antioksidantai, neutralizuodami laisvuosius radikalus bei slopindami lipidų peroksidaciją, gali apsaugoti ne tik sveikas ląsteles nuo žalingo jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio, bet ir sumažinti spindulinės terapijos veiksmingumą – mažėja vietinė naviko kontrolė, didėja navikinių ląstelių radiorezistentiškumas (27, 29). Vis dėlto JAV maisto ir vaistų agentūros yra leista gydant pacientus, sergančius seilių liaukų naviku, vartoti antioksidantą amifostiną.

Taigi į daugelį klausimų, susijusių su antioksidantų vartojimu, neatsakyta ir dėl kai kurių teorinių žinių stokos ir dėl to, kad klinikinių tyrimų rezultatai, gauti vienomis sąlygomis, buvo perkeltami ir vertinami kitomis sąlygomis, o vertinant rezultatus neatsižvelgta į poveikius, sukeltus ne tik egzogeninių, bet ir endogeninių antioksidantų. Šiandien dar mažai žinoma apie antioksidantų sukeltus poveikius genų raiškos lygiu. Taigi, siekiant mokslinių tyrimų įrodymais pagrįsti antioksidantų vartojimo galimybes citostatinės terapijos metu, reikalingi papildomi tyrimai ir, svarbiausia, kad tokie tyrimai būtų integruoti į daugiacentrius III fazės klinikinius tyrimus, atliekamus homogeniškoje pacientų populiacijoje, kuriai taikomi tiksliai apibrėžti įprastinio gydymo režimai. Šiandien antioksidantus patartina vartoti prieš citostatinę vėžio terapiją ar ją pabaigus. Citostatinės terapijos metu antioksidantų trūkumą patartina kompensuoti daržovėse ar vaisiuose esančiais antioksidantais.

NAUJOS VAISTŲ NUO VĖŽIO, DALYVAUJANČIŲ PALAIKANT OKSIDACINĖS-REDUKCINĖS SISTEMOS HOMEOSTAZĘ, KŪRIMO STRATEGIJOS

Kaip jau buvo minėta, laisvieji radikalai yra būtini ląstelei, kurioje palaikoma pusiausvyra tarp aktyviųjų deguonies formų gamybos ir jų eliminavimo, funkcionuoti. Nors reakcijos, sąlygojančios laisvųjų radikalų homeostazę normalioje ląstelėje bei navikinėje ląstelėje, yra panašios, visgi pastarojoje ląstelėje yra padidėjusi laisvųjų radikalų koncentracija, pakitęs juos neutralizuojančių fermentų kiekis, dėl to vystosi oksidacinis stresas, dėl kurio ląstelė gali žūti arba prisitaikyti. Ląstelei prisitaikant didėja antioksidantų kiekis ir taip palaikoma oksidacinės-redukcinės sistemos homeosta-



Pav. Oksidacinės-redukcinės sistemos pokyčiai ląstelei piktybėjant

zė (pav.). Ši adaptacija ne tik leidžia navikinėms ląstelėms išgyventi esant padidėjusiam oksidaciniam stresui, bet ir suteikia galimybę būti atsparesnėms vaistų nuo vėžio poveikiui (30).

Plėtojant mokslinius tyrimus, susietus su naujų vaistinių preparatų paieškomis ir siekiant palaikyti oksidacinės-redukcinės sistemos homeostazę:

- sintetinami naujos kartos antioksidantai;
- ieškoma vaistinių preparatų, kurie stimuliuotų oksidacinį stresą ląstelėse, tiesiogiai didindami aktyviųjų deguonies formų kiekį navikinėje ląstelėje;
- kuriami antioksidantų inhibitoriai, kurie netiesiogiai padidina laisvųjų radikalų kiekį ląstelėje.

Šių naujų vaistinių preparatų veikimo mechanizmai skiriasi nuo įprastinių papildomai skiriamų antioksidantų. Tarp naujos kartos antioksidantų yra *Szeto-Schiller'io* peptidai, *Skulachev'o* jonai bei MitoQ10 antioksidantas (31-34).

Szeto-Schiller'io peptidai – maži, lengvai prasiskerbiančios į ląstelę, besikaupiantys mitochondriose. Jų antioksidacinį poveikį sąlygoja esančios dimetiltirozino liekanos peptiduose. Šie peptidai tiriami insultų ir infarktų atvejais (31).

Tarp V. P. Skulačiovo ir bendraautorijų sukurtų naujosios kartos antioksidantų yra SkQ1 (10-6'-plastokvinolil-deciltrifenilfosfonis) ir C₁₂TPP (dodeciltrifenilfosfonis). Į šių antioksidantų sudėtį įeina trifenilfosfonio jonas – hidrofobinis katijonas, kuris sąlygoja SkQ1 kaupimąsi mitochondrijų membranos vidiniame sluoksnyje, o SkQ1 antioksidacinės savybės priklauso nuo šio jono savybių. Dėl šių jonų poveikio mažėja membraninis mitochondrijų potencialas, nukenksminamos mitochondrijų viduje esančios aktyviosios deguonies formos, nuo pažeidimų apsaugoma mitochondrijų DNR. Eksperimentuojant su gyvūnais nustatytas teigiamas šių jonų poveikis žaizdoms gyti, senatvinės akių distrofijos atveju, neuroprotekcinis bei nefroprotekcinis poveikis.

Panaudojus pelių skiepijamųjų navikų modelį nustatyta, kad SkQ1 ir C₁₂TPP stabdo karcinomos ląstelių bei stimuliuoja normalių ląstelių vystymąsi. Atliekami detalūs šių antioksidantų tyrimai Rusijoje, JAV, Vokietijoje (32-34).

MitoQ10 antioksidantas – ubikvinonas (Q kofermentas), sujungtas su trifenilfosfonio jonais. Tai į mitochondrijas nukreiptas antioksidantas, kurio patekimas į jas priklauso nuo mitochondrijų vidinės membranos potencialo, o MitoQ10 antioksidacinės savybės lemia Q kofermentas. Šis naujos kartos antioksidantas tiriamas gydant neurodegeneracines ligas bei pirminę arterinę hipertenziją. Pažymėtina, kad MitoQ10 gali turėti nepageidaujamą poveikį organizmui, nes gali būti autooksiduojamas ir pats tapti superoksido anijono formavimosi priežastimi: ilgai vartojant šį antioksidantą gali įvykti mitochondrijų depoliarizacija ir dėl to bus trikdomas oksidacinis fosforilinimas (35).

Kaip jau buvo minėta, ieškoma vaistinių preparatų, kurie stimuliuotų oksidacinį stresą navikinėse ląstelėse. Taip pat kuriami antioksidantų inhibitoriai, kurie netiesiogiai gali padidinti laisvųjų radikalų kiekį navikinėse ląstelėse. Tarp tokių vaistinių preparatų, kurie tiesiogiai padidina aktyviųjų deguonies formų kiekį navikinėse ląstelėse ir dėl to veikia gana selektyviai, yra moteksafino gadolinis, *beta* lapachonas, fenretinidas, prokarbazinas ir kt. Kai kurie iš jų jau taikomi ir klinikinėje praktikoje, pavyzdžiui, prokarbazinas gydant Hodžkino ir ne Hodžkino limfomas bei pirminius smegenų navikus (36-38).

Antioksidacinę sistemą blokuoja 2-metoksiestradiolis, arseno trioksidas, imeksonas, disulfiramai, kurie netiesiogiai didina aktyviųjų deguonies formų kiekį ląstelėje. Tikimasi, kad minėti vaistiniai preparatai, vartojami kartu su chemoterapiniais citotoksinais vaistais, gali padidinti vėžio gydymo veiksmingumą. Atliekami klinikiniai tyrimai skiriant šiuos naujus vaistinius preparatus kartu su kitais citostatikais įvairių lokalizacijų vėžiui gydyti. Papildomas ar sinergistinis šių preparatų poveikis kartu su citotoksinais chemopreparatais gali apsaugoti sveikas ląsteles nuo žalingo poveikio, rečiau vystosi navikinių ląstelių rezistentiškumas. Tyrimų rezultatų dar laukiama, tačiau preliminarūs duomenys rodo, jog gerėja atsakas į gydymą, ilgėja pacientų bendras išgyvenimas (36-38).

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant tenka pažymėti, kad šiandien dar nėra pakankamai įrodymų, vienareikšmiškai pagrindiančių antioksidantų naudą vėžio profilaktikai. Neat-

sakyta taip pat ir į daugelį klausimų, susijusių su antioksidantų vartojimu taikant konservatyvųjį (medikamentinį ar spindulinį) vėžio gydymą. Vilčių teikia naujos kartos antioksidantai bei mokslinės paieškos siekiant sukurti vaistinius preparatus, kurie stimuliuotų oksidacinį stresą navikinėse ląstelėse.

Literatūra

1. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox system and apoptosis. *Free Radical Bio Med.* 2010; 48(6): 749-762.
2. Sarsour EH, Kumar MG, Chaudhuri L, Kalen AL, Goswami PC. Redox control of cell cycle in health and disease. *Antioxid Redox Sign.* 2009; 11(12): 2985-3011.
3. Storz P. Reactive oxygen species-mediated mitochondria-to-nucleus signaling: a key to aging and radical-caused diseases. *Sci STKE.* 2006; 332: re3.
4. Starkov AA, Fiskum G, Chinopoulos C, Lorenzo BJ, Browne SE, Patel MS, Beal MF. Mitochondrial α -ketoglutarate dehydrogenase complex generates reactive oxygen species. *J Neurosci.* 2004; 24(36): 7779-7788.
5. Vina J, Borras C. Women live longer than men: understanding molecular mechanism offers opportunities to intervene by using estrogenic compounds. *Antioxid Redox Sign.* 2010; 13(3): 269-278.
6. Oberley TD, Zhong W, Szweda LI, Oberley LW. Localization of antioxidant enzymes and oxidative damage products in normal and malignant prostate epithelium. *Prostate.* 2000; 44(2): 144-145.
7. Hansen JM, Go YM, Jones DP. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006; 46: 215-234.
8. Dirmeier R, O'Brien K, Engle M, Dodd A, Spears E, Poyton RO. Measurement of oxidative stress in cells exposed to hypoxia and other changes in oxygen concentration. *Method Enzymol.* 2004; 381: 589-603.
9. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanism: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8(7): 579-591.
10. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc T.* 2003; 31(Pt6): 1441-1444.
11. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(4): 276-285.
12. Hofseth LJ, Hussain SP, Wogan GN, Harris CC. Nitric oxide in cancer and chemoprevention. *Free Radical Bio Med.* 2003; 34(8): 955-968.
13. Dormandy TL. Free-radical pathology and medicine. A review. *J R Coll Physicians Lond.* 1989; 23(4): 221-227.
14. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition.* 2002; 18(10): 872-879.
15. Tamimi RM, Lagiou P, Adams H-O, Trichopoulos D. Prospects for chemoprevention of cancer. *J Intern Med.* 2002; 251: 286-300.
16. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1483-1491.
17. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1145-1149.
18. Lee IM, Cook NR, Manson JE. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 2102-2106.
19. Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, Grizzle J, Rosenstock L, Barnhart S, et al. The beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET) for chemoprevention of lung cancer in high risk populations: smokers and asbestos-exposed workers. *Cancer Res.* 1994; 54(7 Suppl): 2038-2043.
20. Myung S-K, Kim Y, Ju W, Choi HJ, Bae WK. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2008; 21: 166-179.
21. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 297: 842-857.
22. Dunn BKL, Richmond ES, Minasian LM, Ryan AM, Ford LG. A nutrient approach to prostate prevention: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Nutr Cancer.* 2010; 62(7): 896-918.
23. Ndiaye M, Kumar R, Ahmad N. Resveratrol in cancer management: where are we and where we go from here? *An N Y Acad Sci.* 2011; 1215: 144-149.
24. Rahman MA, Amin AR, Shin DM. Chemopreventive potential of natural compounds in head and neck cancer. *Nutr Cancer.* 2010; 62(7): 973-987.
25. Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3(4): 294-299.
26. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *New Engl J Med.* 1999; 340: 1733-1739.
27. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JG. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(11): 773-783.
28. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1227-1239.
29. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Che Prasad K. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28: 79-91.
30. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc T.* 2003; 31(Pt6): 1441-1444.
31. Szeto HH. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents. *AAPS J.* 2006; 18: 8(3): E521-531.
32. Roginsky VA, Tashlitsky VN, Skulachev VP. Chain-breaking antioxidant activity of reduced forms of mitochondria-targeted quinones, a novel type of geroprotectors. *Aging (Albany NY).* 2009; 12: 1(5): 481-489.
33. Demianenko IA, Vasilieva TV, Domnina LV, Dugina VB, Egorov MV, Ivanova OY, et al. Novel mitochondria-targeted antioxidants, „skulachev-ion“ derivatives, accelerate dermal wound healing in animals. *Biochemistry (Mosc).* 2010; 75(3): 274-280.
34. Fetisova EK, Avetsisyan AV, Izyumov DS, Korotetskaya MV, Chernyak BV, Skulachev VP. Mitochondria-targeted antioxidant SkQR1 selectively protects MDR (Pgp 170)-negative cells against oxidative stress. *FEBS Lett.* 2010; 584(3): 562-566.
35. Graham D, Huynh NN, Hamilton CA, Beattie E, Smith RA, Cocheme HM, et al. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ10 improves endothelial function and attenuates cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2009; 54(2): 322-328.

36. Smith DG, Magwere T, Burchill SA. Oxidative stress and therapeutic opportunities: Focus on Ewing's sarkoma family of tumors. *Anticancer Ther.* 2011; 11(2): 229-249.

37. Wondrak GT. Redox-directed cancer therapeutics: molecular mechanisms and opportunities. *Antioxid Redox Sign.* 2009; 11(12): 3013-3069.

38. Fang J, Deng D, Nakamura H, Akuta T, Qin H, Iyer AK, et al. Oxystress inducing antitumor therapeutics via tumor-targeted delivery of PEG-conjugated D-amino acid oxidase. *Int J Cancer.* 2008; 122(5): 1135-1144.

augmenting the formation of free radicals and oxidative stress occurs. For neutralisation of oxidative stress the antioxidants are used. Much remains unknown concerning the mode of action of antioxidants. A lot of problems remain: which kind of antioxidants should be used for the prevention of one or other type of tumours, what doses and combinations should be administered, should patients undergoing chemotherapy and radiotherapy be prescribed antioxidants? The aim of this article – is to review the literature data on the use of antioxidants in oncology based on novel scientific achievements.

Correspondence to: saule.uleckiene@vuo.lt

Gauta 2011-09-27

ANTIOXIDANT COMPLEMENTS AND SUPPLEMENTS POTENTIAL USE IN ONCOLOGY

Janina Didžiapetrienė, Goda Uknevičiūtė, Jaroslav Bublevič, Saulė Uleckienė, Birutė Kazbarienė, Rimantas Stukas

Summary

Key words: free radicals, antioxidants, oxidative stress.

Free radicals are products of normal metabolism. Endogenous antioxidative system neutralise the extensive quantities of free radicals. The pathological processes as inflammation or cancer result in

