

Alicja Zajdel, Adam Wilczok, Beata Parfiniewicz¹⁾

WPLYW DIETY NA PROCESY WOLNORODNIKOWE W JELICIE GRUBYM

Katedra i Zakład Biofarmacji Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. Z. Dzierżewicz

¹⁾ Katedra i Zakład Biochemii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. L. Węglarz

Hasła kluczowe: dieta, procesy wolnorodnikowe, jelito grube.
Key words: diet, free radical processes, colon.

Ekspozycja przewodu pokarmowego na antygeny pokarmowe, bakteryjne i wirusowe, prowadzi do występowania zmian zapalnych, w etiopatogenezie których zwraca uwagę rola aktywnych form tlenu i azotu (RNOS) oraz enzymatycznego i nieenzymatycznego systemu antyoksydacyjnego (1, 2). Przewlekłe stany zapalne, którym towarzyszy stres oksydacyjny spowodowany nadmierną produkcją RNOS oraz niewystarczającą obroną antyoksydacyjną, stanowią dobrze poznany czynnik ryzyka rozwoju chorób nowotworowych (3, 4, 5). W układach biologicznych, cząsteczka tlenu ulega całkowitej, czteroelektronowej redukcji (z udziałem oksydazy cytochromowej) do cząsteczki wody. Reakcja ta prowadzi do wytworzenia energii, a powstająca jako końcowy produkt woda nie reaguje ze składnikami strukturalnymi komórek. Niepełna, jedno-, dwu- lub trójelektronowa redukcja tlenu prowadzi do powstania przejściowych, bardzo reaktywnych produktów posiadających niesparowany elektron zwanych reaktywnymi formami tlenu (RFT) takich, jak np. tlen singletowy, ozon, rodnik wodoronadtlenkowy, anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, nadtlenki organiczne oraz wykazujący największą reaktywność rodnik wodorotlenowy, który powstaje w organizmie w reakcjach Fentona lub *Haber-Weissa* zachodzących z udziałem metali grup przejściowych. Przy wyższych stężeniach tlenu azotu ($>1 \mu\text{mol}/\text{dm}^3$) powstają RNOS odpowiadające za jego cytotoksyczne działanie. W organizmach żywych głównym źródłem RFT są procesy oddechowe komórki, np. podczas reakcji łańcucha oddechowego ok. 2% tlenu zużytkowanego przez mitochondrium ulega częściowej redukcji tworząc anionorodnik ponadtlenkowy. RFT mogą powstawać podczas wielu procesów biologicznych, np. podczas procesów fagocytozy, podczas reakcji enzymatycznych katalizowanych przez oksydazę NADPH, oksydazę ksantynową, oksydazę aldehydową oraz w wyniku autooksydacji związków biologicznie czynnych, np. hydrochinonów, związków tiolowych i ksenobiotyków. Znaczne ilości anionorodnika ponadtlenkowego powstają w obecności NADH i NADPH w procesie przemiany kwasu arachidonowego w szlaku cyklooksygenazy i lipooksygenazy. Pojawienie się jednej z form

RFT prowadzi do tworzenia się następnych, przy czym kolejne reakcje z udziałem tych cząsteczek nie zawsze przebiegają w miejscu ich powstawania. Cząsteczki te dążąc do uzyskania bardziej stabilnej struktury reagują z różnymi składnikami komórek, oddziałują z białkami i lipidami, modyfikują aktywność niektórych enzymów, utleniają nienasycone kwasy tłuszczowe w błonach komórkowych oraz niszczą strukturę DNA (6, 7).

W procesach zapalnych pobudzone komórki fagocytujące uwalniają rodniki tlenowe, uszkadzające nie tylko atakujące organizm patogeny, ale także sąsiadujące komórki, co w konsekwencji może prowadzić do lokalnego uszkodzenia tkanek. Poza bezpośrednim cytotoksycznym działaniem RFT na komórki w przebiegu zapalenia należy uwzględnić ich wpływ na powstawanie mediatorów zapalenia, takich, jak prostaglandyny i leukotrieny. Oddziaływanie pomiędzy komórkami stanu zapalnego (neutrofilami, makrofagami, limfocytami) i komórkami nabłonka jelitowego poprzez tlenek azotu i RFT, poprzez cytokiny lub mediatory stanu zapalnego, odgrywa decydującą rolę w inicjacji, promocji i progresji kancerogenezy w jelicie grubym (3, 4, 5, 8).

W pojedynczych pracach publikowanych w ostatnim dziesięcioleciu poprzedniego wieku, wysunięto hipotezę, z której wynika, że RFT powstające w świetle jelita grubego produkowane są przez bakterie jelitowe (9). Hipoteza ta została potwierdzona w badaniach przeprowadzonych na szczurach przez *Owen* i współpr. (10), którzy używając jako wskaźnika dimetylosulfotlenku stwierdzili, że stężenie RFT wynosiło 1700 nmol/g treści jelita grubego. Po wyjałowieniu treści jelitowej w autoklawie autorzy ci nie obserwowali obecności RFT, co jednoznacznie wskazywało na udział bakteryjnej flory jelitowej w ich tworzeniu. Hipoteza ta wydawała się bardzo interesująca, jednakże kolorymetryczna metoda używana do oznaczania RFT oparta na powstawaniu kwasu metylosulfonowego z dimetylosulfotlenku okazała się skuteczna jedynie w warunkach *in vitro*. Zastosowanie do oznaczania RFT reakcji utleniania kwasu salicylowego lub fenyloalaniny i oznaczania zmodyfikowanych oksydacyjnie produktów techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej, metody odznaczającej się zdecydowanie większą specyficnością i czułością oraz bardziej zaawansowanych modeli doświadczalnych symulujących warunki jelita grubego, pozwoliło na obalenie wcześniejszej hipotezy i jednoznaczne potwierdzenie, że treść jelita grubego pozbawiona bakterii jelitowych (np. przez ich odfiltrowanie) jest zdolna do syntezy RFT nawet w większym stopniu niż pełna treść jelitowa (11). Jednak wśród bakterii stanowiących prawidłową florę jelita grubego znajdują się gatunki zdolne do zewnątrzkomórkowego wytwarzania RFT, np. stanowiący mniej niż 1% prawidłowej flory jelitowej *Enterococcus faecalis* (12, 13). RFT w treści jelitowej mogą powstawać w wyniku działania oksydazy ksantynowej. Wytworzony w reakcji samoistnej dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego nadtlenek wodoru w obecności czynników redukujących i schelatowanego żelaza może ulegać rozkładowi z wytworzeniem rodnika hydroksylowego. W obecności schelatowanego żelaza treść jelitowa jest zdolna do generowania RFT w znacznych ilościach, natomiast w nieobecności żelaza wytwarzanie RFT zmniejsza się o 97%. Płynny charakter treści jelitowej powoduje, że zachodzące w jelicie reakcje z udziałem wolnych rodników przebiegają także w kolonocytach, w których również znajdują się znaczne ilości wolnego i schelatowanego żelaza, co w rezultacie prowadzi do bezpośrednie-

go ataku RFT na DNA oraz inicjuje proces peroksydacji lipidów w konsekwencji, którego dochodzi do tworzenia promutagennych etenoadduktów z DNA. Generowanie RFT w śluzówce jelita lub na jej powierzchni może być spowodowane różnicą potencjałów redoks pomiędzy treścią jelitową wchodzącą w kontakt z zawierającym znaczne ilości tlenu śluzem. Wytwarzanie RFT na powierzchni śluzu, gdzie woda zawarta w treści jelitowej wchodzi w kontakt z tlenem, może powodować uszkodzenia spełniającego funkcje protekcyjne śluzu, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji kolonocytów na czynniki nowotworcze (11).

W ostatnich latach występuje szczególne zainteresowanie wyjaśnieniem roli fazy wodnej treści w jelicie grubym. W wielu badaniach wykazano, że składniki fazy wodnej treści jelita grubego u ludzi mogą modyfikować charakterystykę wzrostu kolonocytów w sposób bardziej efektywny niż składniki fazy stałej. Ogólnie uważa się, że składniki fazy wodnej treści jelita grubego oddziałują w znacznie większym stopniu z nabłonkiem jelitowym, niż składniki fazy stałej i mają też większy wpływ na rozwój chorób jelita grubego, w tym raka jelita grubego (14, 15). Składniki fazy wodnej, będąc w bezpośrednim kontakcie z kolonocytami, mogą łatwiej wywoływać niepożądane efekty na komórki nabłonka jelitowego niż składniki związane z resztkami pokarmowymi lub składniki związane z masą bakteryjną. Cytotoksyczność frakcji wodnej może powodować zmniejszenie ilości komórek nabłonka w jelicie grubym, co prowadzi do kompensacyjnej hyperprolifracji komórek krypt, której towarzyszy zwiększone ryzyko mutacji endogennych i tworzenie ognisk dysplastycznych bezpośrednio prowadzących do rozwoju raka jelita (15, 16, 17, 18).

Ochronną funkcję przed szkodliwym działaniem RNOS pełnią enzymy komórkowe (dysmutaza nadadtlenkowa, katalaza, peroksydaza i reduktaza glutationowa) oraz przeciwutleniacze nieenzymatyczne. Prawidłowe działanie tych układów antyoksydacyjnych jest niezwykle istotnym czynnikiem zapewniającym właściwe funkcjonowanie organizmu (6, 7).

Opisane powyżej procesy, w znacznym stopniu zależne od składu treści jelitowej, odczynu, występowania czynników chelatujących, zawartości tlenu oraz wody, mogą być regulowane i modyfikowane poprzez czynniki zawarte w diecie (14, 17, 18, 19), np. diecie bogatej w mięso i tłuszcze, a ubogiej w włókno pokarmowe towarzyszy 13-krotny wzrost produkcji rodnika hydroksylowego w porównaniu z dietą bogatą we włókna a ubogą w tłuszcze (20). Jednym z możliwych czynników związanych z dietą, które mogą sprzyjać nadmiernej produkcji RFT i w konsekwencji powstawaniu raka jelita, jest nieodpowiednia podaż miedzi. Zaobserwowano, że przy niskich poziomach miedzi w diecie znacząco zmniejszały się stężenia miedzi w fazie wodnej treści jelita grubego, następował wzrost generowania RFT, natomiast nie ulegały zmianom objętość frakcji wodnej, pH oraz stężenia cynku i żelaza (21). Zwiększone wytwarzanie RFT przy niskiej podaży miedzi najprawdopodobniej związane jest zarówno ze zmianami ilości bakterii produkujących RFT, jak i zwiększeniem produkcji RFT przez te bakterie (13).

W świetle jelita są obecne różnorodne substancje endogenne takie jak sulfonowane glikoproteiny, kwas moczowy, koproporfiryny i inne barwniki żółciowe, które w określonych warunkach wykazują właściwości antyoksydacyjne, a ich stężenia mogą być modyfikowane przez poszczególne składniki diety. W ostatnich latach przedmiotem dużego zainteresowania są składniki żywności, takie jak wykazujące

aktywność antyoksydacyjną fitozwiązki (związki fenolowe, karotenoidy), prebiotyki, probiotyki, zdolne do modulowania różnych funkcji organizmu. Wśród produktów roślinnych szczególnie dużą aktywnością antyoksydacyjną wyróżniają się bogate w antocyjany i taniny owoce jagodowe i ciemne winogrona, a także produkty przetworzone, jak soki i wina. W karotenoidy obfitują warzywa i owoce o żółtej, pomarańczowej i zielonej barwie. Najważniejszymi przedstawicielami karotenoidów są likopen i luteina. Źródłem likopenu w diecie są warzywa o czerwonej barwie (pomidory) i niektóre owoce (arbuz, czerwone grejpfruty, morele). Luteina występuje w znacznych ilościach w szpinaku oraz kukurydzy. Największe stężenia flawonoidów występują w cebuli, brokułach, kapuście, owocach aroni, czarnej jagody, owocach cytrusowych i soi. Zielona herbata jest bogatym źródłem katechin (22).

Antyoksydanty słabo wchłaniane z pożywienia w przewodzie pokarmowym takie, jak nierozpuszczalne polifenole (związki wysoko spolimeryzowane lub związane z taninami obecnymi w pożywieniu) docierają wraz z treścią pokarmową do jelita grubego i tam hamują reakcje wolnorodnikowe. Związki fenolowe stanowią ważną grupę przeciwutleniaczy występujących w żywności pochodzenia roślinnego, a powszechność ich występowania w świecie roślin sprawia, że są nierozłącznymi składnikami pożywienia. Pod względem struktury podstawowego szkieletu węglowego można je bardzo ogólnie podzielić na kwasy fenolowe i flawonoidy (flawonole, izoflawony, flawony, katechiny, flawanony). Związki te odznaczają się wyższym potencjałem antyoksydacyjnym niż witaminy antyoksydacyjne i karotenoidy. W licznych badaniach dotyczących właściwości antyoksydacyjnych kwasów fenolowych wykazano istotną zależność tych właściwości od budowy chemicznej, od liczby grup hydroksylowych i ich położenia oraz od stabilności tych związków w różnych warunkach. Poziom aktywności przeciwutleniającej kwasu kawowego, ferulowego i *p*-kumarowego zależy od liczby grup hydroksylowych w cząsteczce i jest wyższy wówczas, gdy są one zestyfikowane. Pochodne kwasu hydroksycynamonowego – kwas *p*-kumarowy i ferulowy mają zdolność do wiązania wolnych rodników tiolowych, a kwasy monohydroksybenzoesowe są efektywnymi „zmiataczami” rodników hydroksylowych (22, 23). Na podstawie badań nad metabolizmem związków strukturalnie podobnych do kwasów hydroksycynamonowych stwierdzono, że uwalniane do światła jelita metabolity kwasu diferulowego (glukuroniany i siarczany) mogą odgrywać ochronną rolę poprzez interakcje z enzymami występującymi w śluzówce i w guzach nowotworowych okrężnicy (24). Procesy zachodzące w przewodzie pokarmowym mogą prowadzić również i do zmniejszenia aktywności przeciwutleniaczy, np. flawonoidy, w tym kwercetyna, mogą ulegać rozkładowi mikrobiologicznemu w jelitach, z utworzeniem kwasu fenolowego 1-, 3-, 4-dihydroksyfenolooctowego, a za rozkład odpowiedzialne są m.in. bakterie *Eubacterium ramulus* (25). W środowisku jelita, cząsteczki związków fenolowych mogą ulegać różnym modyfikacjom. Dane wskazują, że chociaż znaczna część polifenoli wykrytych w fazie wodnej treści jelita występuje w bardzo niskich stężeniach nie przekraczających 2 μmol , najczęściej jako struktury aglikonowe, co jest związane ze znaczną aktywnością hydrolaz mikroflory jelitowej, to związki fenolowe, w szczególności monofenole, mogą powodować bezpośrednie efekty ochronne w komórkach jelita, np. antyoksydacyjny, hamowania COX2 (19, 26, 27, 28). Wydaje się, że polifenole w niskich stężeniach mogą wpływać na ścieżki sygnałowe

w komórce (29). Biodostępność fenoli obecnych w pożywieniu i napojach wciąż budzi kontrowersje w związku z właściwościami ich podstawowej struktury, stopniem glikozylacji, acylacji, tworzeniem konjugatów z innymi związkami fenolowymi, wielkością cząsteczek, stopniem polimeryzacji i rozpuszczalnością (23, 26). Niezbędne są dodatkowe badania w celu wyjaśnienia, czy zwiększenie poziomu polifenoli w diecie będzie prowadziło do wzrostu ich stężeń w fazie wodnej treści jelita. Możliwe jest, że poziom ten nie wzrośnie znacząco ze względu na znaczną aktywność metaboliczną mikroflory jelitowej i jej łatwość do adaptacji w warunkach zmiany diety (27, 30). Ważne funkcje ochronne pełnią odporne na działanie enzymów jelitowych taniny, które pozostają w przewodzie pokarmowym w postaci niezmiennionej i zapobiegają oksydacyjnym uszkodzeniom biomolekuł podczas procesów trawienia, dlatego też oszczędzają inne antyoksydanty i uczestniczą w zwiększeniu całkowitego potencjału antyoksydacyjnego (31).

Powszechnie znany jest pogląd, że dieta bogata w składniki o wysokiej zawartości włókna pokarmowego takie, jak pełne ziarna zbóż, otręby, nasiona roślin strączkowych i oleistych wykazuje działanie ochronne i może zapobiegać rozwojowi procesu nowotworowego w jelicie grubym. Obserwowane efekty ochronne przypisywane są wysokiej zawartości błonnika i obecności kwasu fitynowego (32). Jedną z hipotez przeciwnowotworowej aktywności kwasu fitynowego nawiązuje do jego zdolności chelatowania jonów metali i silnych właściwości antyoksydacyjnych (33). Dieta bogata w błonnik i niestrawne oligosacharydy reguluje motorykę przewodu pokarmowego, powoduje skracanie czasu pasażu jelitowego, wiązanie substancji toksycznych, zmiany cytokinetyczne śluzówki jelitowej, zwiększanie objętości treści pokarmowej i mas kałowych, co powoduje „rozcieńczenie” potencjalnych karcinogenów i w konsekwencji prowadzi do skrócenia czasu ekspozycji kolonocytów na potencjalne czynniki nowotworowe. Najkorzystniejszy efekt zaobserwowano po spożyciu błonnika z diety mieszanej zawierającej warzywa, owoce i zboża (34, 35, 36).

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że szczególne znaczenie w żywieniu odgrywają prebiotyki, czyli nie podlegające trawieniu oligosacharydy – głównie pochodne fruktozy (inulina, oligofruktoza i fruktooligosacharydy) i galaktozy (galaktooligosacharydy), które jako substraty do fermentacji i hydrolizy dla wykazujących efekt probiotyczny szczepów bakterii, mają zdolność selektywnego pobudzania ich wzrostu, w takim stopniu, że po krótkim okresie podawania w diecie, bakterie te stają się szczepami dominującymi. Nazwa probiotyki odnosi się do żywych drobnoustrojów stanowiących uzupełniający składnik pożywienia człowieka i wykazujących korzystny wpływ na stan zdrowotny przewodu pokarmowego, a w konsekwencji na stan zdrowia całego organizmu. Specyficzną cechą bakterii probiotycznych (specjalnie wyselekcjonowanych bakterii kwasu mlekowego i bifidobakterii) jest ich zdolność przedostawania się w stanie żywym do jelita grubego, osiedlania się w nim i rozmnażania. Źródłem bakterii probiotycznych są fermentowane napoje mleczne nowej generacji (37). Mechanizm działania probiotyków polega w głównej mierze na fermentacji substratów węglowodanowych z wytwarzaniem gazów i związków organicznych, głównie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) – masłowego, octowego i propionowego. Wysoki udział w produktach fermentacji kwasu masłowego stanowiącego podstawowe źródło energii dla kolonocytów jest wy-

nikiem fermentacji skrobi i otrąb pszennych, natomiast pektyny są dobrym źródłem kwasu octowego wykazującego silne działanie bakteriostatyczne. Proporcje SCFA zależą także od szczepu bakterii metabolizujących określone substraty (37, 38).

Uwolnione w wyniku fermentacji bakteryjnej błonnika SCFA i inne kwasy organiczne obniżają pH treści jelitowej, co sprzyja wytrącaniu potencjalnych czynników nowotworczych, np. wtórnych kwasów żółciowych, oraz hamowaniu degradacji składników kału do potencjalnych karcinogenów, uniemożliwiając w ten sposób oddziaływanie tych związków na komórki nabłonka jelitowego. Ponadto, obniżenie pH treści jelitowej oraz wytworzone przez probiotyki substancje o działaniu bakteriostatycznym, takie jak bakteriocyny i nadtlenek wodoru, sprzyjają utrzymaniu równowagi mikroflory jelita grubego, czemu towarzyszy hamowanie aktywności niektórych enzymów bakteryjnych i hamowanie rozwoju szczepów patogennych (37, 38, 39). Niskie pH treści jelitowej zwiększa rozpuszczalność soli wapniowych i magnezowych, ułatwiając wchłanianie jonów wapnia i magnezu. Wg najnowszej koncepcji, na zwiększone wchłanianie tych składników w jelicie grubym ma wpływ kilka czynników: proliferacja komórek nabłonka jelita grubego stymulowana przez błonnik, zwiększona międzykomórkowa bierna dyfuzja jonów wapnia i magnezu, stymulujący efekt SCFA na transport międzykomórkowy wapnia i magnezu, co konsekwencji prowadzi do zwiększonej gęstości kości i ma istotne znaczenie w zapobieganiu osteoporozie (40). Korzystny wpływ mikroflory jelitowej na nabłonek jelitowy wiąże się z wytwarzaniem przez drobnoustroje poliamin, m.in. putrescyny, sperminy i spermidyny, odgrywających istotną rolę we wzroście, proliferacji i różnicowaniu komórek, zmniejszających przepuszczalność śluzówki jelitowej oraz stymulujących jej regenerację. Ponadto poliaminy wykazują działanie antyoksydacyjne. Inne mechanizmy działania probiotyków to konkurencja o receptor lub adhezję do nabłonka jelitowego uniemożliwiająca kontakt szczepów patogennych lub substancji toksycznych z nabłonkiem jelitowym oraz konkurencja o substraty do fermentacji (37, 38, 39). Skład mikroflory jelitowej można kontrolować przez doustne podawanie szczepów bakterii probiotycznych (głównie fermentowane napoje mleczne, ale też postaci farmaceutyczne), jednak najbardziej naturalną metodą wydaje się stymulacja wzrostu pożądanych szczepów poprzez obecność w diecie substratów fermentowanych selektywnie przez te bakterie i w ten sposób pośrednie modulowanie równowagi mikroflory jelitowej.

A. Zajdel, A. Wilczok, B. Parfiniewicz

THE ROLE OF DIET IN FREE-RADICAL PROCESSES IN COLON

PIŚMIENNICTWO

1. *Grisham M.B.*: Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1994; 344: 859-861.
2. *Babbs C.F.*: Oxygen radicals in ulcerative colitis. *Free Radic. Biol. Med.*, 1992; 13: 169-181.
3. *Clevers H.*: At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell*, 2004; 118: 671-674.
4. *Seril D.N., Liao J., Yang G.Y., Yang C.S.*: Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 353-362.
5. *Peek R.M., Mohla S., DuBois R.N.*: Inflammation in the genesis and perpetuation of cancer: summary and recommendations from a na-

tional cancer institute-sponsored meeting. *Cancer Res.*, 2005; 65: 8583-8586. – 6. *Halliwel B., Gutteridge J.M.C.*: Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.*, 1990; 186: 1-85. – 7. *Halliwel B.*: Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am. J. Med.*, 1991; 91: 14-22. – 8. *Babbs C.F.*: Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic. Biol. Med.*, 1990; 8: 191-200. – 9. *Babbs C.F., Gale M.J.*: Colorimetric assay for methanesulfinic acid in biological samples. *Anal. Biochem.*, 1987; 163: 67-73. – 10. *Owen R.W., Wimonwatwatee T., Spiegelhalder B., Bartsch H.*: A high performance liquid chromatography system for quantification of hydroxyl radical formation by determination of dihydroxy benzoic acids. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1996; 5: 233-240.

11. *Owen R.W., Spiegelhalder B., Bartsch H.*: Generation of reactive oxygen species by the faecal matrix. *Gut*, 2000; 46: 225-232. – 12. *Moore D.R., Kotake Y., Huycke M.M.*: Effects of iron and phytic acid on production of extracellular radicals by *Enterococcus faecalis*. *Exp. Biol. Med.*, 2004; 229: 1186-1195. – 13. *Huycke M.M., Abrams V., Moore D.R.*: *Enterococcus faecalis* produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA. *Carcinogenesis*, 2002; 23: 529-536. – 14. *Rafter J.J., Child P., Anderson A.M., Alder R., Eng V., Bruce W.R.*: Cellular toxicity of fecal water depends on diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987; 45: 559-563. – 15. *Nordling M.M., Glinghammar B., Karlsson P.C., de Kok T.M., Rafter J.J.*: Effects on cell proliferation, activator protein-1 and genotoxicity by fecal water from patients with colorectal adenomas. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003; 38: 549-555. – 16. *Glinghammar B., Holmberg K., Rafter J.*: Effects of colonic luminal components on AP-1-dependent gene transcription in cultured colon carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 1999; 20: 969-976. – 17. *Lapre J.A., Van der Meer R.*: Diet-induced increase of colonic bile acids stimulates lytic activity of fecal water and proliferation of colonic cells. *Carcinogenesis*, 1992; 13: 41-44. – 18. *Rieger M.A., Parlesak A., Pool-Zobel B.L., Rechkemmer G., Bode C.*: A diet high in fat and meat but low in dietary fibre increases the genotoxic potential of "faecal water." *Carcinogenesis*, 1999; 20: 2311-2316. – 19. *Goni I., Serrano J.*: The intake of dietary fiber from grape seeds modifies the antioxidant status in rat cecum. *J. Sci. Food Agric.*, 2005; 85: 1877-1881. – 20. *Erhardt J.G., Lim S.S., Bode J.C., Bode C.*: A diet rich in fat and poor in dietary fiber increases the in vitro formation of reactive oxygen species in human feces. *J. Nutr.*, 1997; 127: 706-709.

21. *Davis C.D.*: Low dietary copper increases fecal free radical production and fecal water alkaline phosphatase activity and cytotoxicity in healthy men. *J. Nutr.*, 2003; 133: 522-527. – 22. *Bravo L.*: Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, 1998; 56: 317-333. – 23. *Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G.*: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 1996; 20: 933-956. – 24. *Andreasen M.F., Kroon P.A., Williamson G., Garcia-Conesa M.T.*: Intestinal release and uptake of phenolic antioxidant diferulic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001; 31: 304-314. – 25. *Scheider H., Schwiertz A., Collins MD., Blaut M.*: Anaerobic transformation of quercetin-3-glikoside by bacteria from the human intestinal tract. *Archiv. Microbiol.*, 1999; 171: 81-92. – 26. *Bravo L., Abia R., Eastwood M.A., Saura-Calixto F.*: Degradation of polyphenols (catechin and tannic acid) in the rat intestinal tract. Effect on colonic fermentation and faecal output. *Brit. J. Nutr.*, 1994; 71: 933-946. – 27. *Jenner A.M., Rafter J., Halliwel B.*: Human fecal water content of phenolics: the extent of colonic exposure to aromatic compounds. *Free Radic. Biol. Med.*, 2005; 38: 763-772. – 28. *Halliwel B., Rafter J., Jenner A.M.*: Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols and other phenols. Direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81: 268-276. – 29. *Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C.*: Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.*, 2004; 36: 838-849. – 30. *Turner N.J., Thomson B.M., Shaw I.C.*: Bioactive isoflavones in functional foods: The importance of gut microflora in bioavailability. *Nutr. Rev.*, 2003; 61: 204-213.

31. *Hagerman A.E., Riedl K.M., Jones G.A., Sovik K.N., Ritchard N.T., Hartzfeld P.W., Riechel T.L.*: High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *J. Agric. Food Chem.*, 1998; 46: 1887-1892. – 32. *Graf E., Eaton J.W.*: Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer*, 1985; 56: 717-718. – 33. *Liao J., Seril D.N., Yang A.L., Lu G.G., Yang G.G.*: Inhibition of chronic ulcerative colitis associated adenocarcinoma development in mice by inositol compounds *Carcinogenesis*, 2007; 28: 446-454. – 34. *Reddy B.S.*: Role of dietary fiber in colon cancer: an overview. *Am. J. Med.*, 1999; 106: 16S-19S. – 35. *Reddy B.S., Hirose Y., Cohen L.A., Simi B., Cooma I., Rao C.V.*: Preventive potential of wheat bran fractions against experimental colon carcinogenesis: implications for human colon cancer prevention. *Cancer Res.*, 2000; 60: 4792-4797. – 36. *Reddy B.S.*: Prevention of colon carcinogenesis by components of dietary fiber. *Anticancer Res.*, 1999; 19: 3681-3683. – 37. *Wollowski I.*

Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L.: Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001; 73: 451-455. – 38. *Liong M.T., Shah N.P.*: Sorbitol, maltodextrin, inulin and *Bifidobacterium infantis* modify serum lipid profiles, intestinal microbial population and organic acids concentration in rats. *Int. J. Prob. Preb.*, 2007; 1: 121-130. – 39. *Liong M.T.*: Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: Postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008; 9: 854-863. – 40. *Heuvel E., Weidauer T.*: Role of the non-digestible carbohydrate lactulose in the absorption of calcium. *Med. Sci. Monit.*, 1999; 5: 1231-1237.

Adres: 41-200 Sosnowiec, ul. Narcyzów 1.