

PŘÍRODNÍ LÁTKY V PREVENCI ONEMOCNĚNÍ TRÁVICÍHO TRAKTU

MARTIN MODRIANSKÝ^a,
KATEŘINA VALENTOVÁ^a, VĚRA PŘIKRYLOVÁ^b
a DANIELA WALTEROVÁ^a

^aÚstav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, ^bLaboratoř biotransformací, Mikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
e-mail: oregon@tunw.upol.cz

Došlo 8.4.03, přepracováno 6.5.03, přijato 12.5.03.

Klíčová slova: funkční potravina, potravní doplněk, fytochemikálie, prebiotikum, probiotikum, biologická aktivita, trávicí trakt

Obsah

1. Úvod
2. Fytochemikálie v trávicím traktu savců
3. Polyfenolové látky
4. Fytosteroly
5. Oligo- a polysacharidy s β -glykosidovou vazbou
6. Závěr

1. Úvod

Složení potravy hraje důležitou úlohu v předcházení vzniku nádorových, kardiovaskulárních a chronických metabolických onemocnění. Vhodným složením denní stravy, zvýšeným podílem ovoce, zeleniny, luštěnin a obilovin, lze výrazně pozitivně ovlivňovat metabolické procesy v trávicím traktu (GIT) člověka¹. Funkční změny sliznic a složení střevní bakteriální flóry, vyvolané dlouhodobě nevhodným složením diety, mohou být prvotními příčinami zánětlivých a nádorových onemocnění žaludku, duodena, střev a průjmových onemocnění nebakteriálního původu². Potraviny a jejich složky, které mají pozitivní fyziologické účinky na lidský organismus, se v odborné literatuře označují jako nutraceutika a dělí se na funkční potraviny a potravní doplňky³. Legislativa ČR a EU rozlišuje potraviny pro zvláštní účely a potravní doplňky^{4,5}. Funkční potravina (FP), např. některé druhy ovoce a zeleniny, je produkt s nutriční hodnotou, který je bezpečný a má příznivý účinek na jednu nebo více fyziologických funkcí. Potravními doplňky (PD) jsou *i*) látky se známou nutriční funkcí jako např. vitaminy, minerální látky, aminokyseliny a esenciální polynenasycené mastné kyseliny, *ii*) látky s prokázaným pozitivním fyziologickým účinkem jako např. rostlinné polyfenolové látky, glukosamin, karnitin, koenzym Q₁₀, melatonin, ornithin s α -ketoglutarovou kyselinou, pyruvát, taurin, živočišné proteoglykany a *iii*) léčivé rostliny v intaktní formě, jejich celkové nebo frakcionované extrakty, které jsou chemicky charakteri-

zované a standardizované na určitou skupinu látek, jako např. komplex flavonolignanů ze semen *Sylibum marianum* nazývaný silymarin či extrakt z pšeničných klíčků standardizovaný na obsah substituovaných benzochinonů. FP a PD mají vliv na celkový zdravotní stav a mohou významně podporovat fyzický výkon či snižovat riziko vzniku některých nemocí. Za prokazatelný fyziologický účinek je u FP/PD zpravidla odpovědná určitá skupina látek – fytochemikálií. Jsou to fenolové kyseliny, lignany, flavonoidy, anthokyany, proanthokyanidiny, fytosteroly, karotenoidy, polynenasycené mastné kyseliny, glukosinoláty, oligo- a polysacharidy s β -glykosidovou vazbou a další komponenty.

V tomto článku je podán přehled současných poznatků o účincích tří biologicky aktivních skupin přírodních látek na funkci trávicího traktu u savců. Jedná se o *i*) polyfenolové látky – lignany, flavonoidy a flavonolignany, *ii*) fytosteroly a *iii*) nehydrolyzovatelné β -poly- a oligosacharidy.

2. Fytochemikálie v trávicím traktu savců

K prvnímu kontaktu člověka s fytochemikálií obsaženou v dietě dochází v trávicím traktu, kde se uplatňuje její pleiotropní účinek, zejména chemoprotektivní. Četné práce dokumentují snížený výskyt zánětlivých a nádorových onemocnění GIT u populací konzumujících rostlinnou stravu bohatou na polynenasycené mastné kyseliny, polyfenolové látky (především flavonoidy), fytosteroly a nestravitelnou vlákninu^{6,7}. Za farmakologicky věrohodně prokázanou lze považovat např. účinnost přípravků obsahujících oleje bohaté na ω -3 polynenasycené kyseliny u ulcerativní kolitidy (chronický zánět sliznice tlustého střeva), která byla potvrzena v několika klinických studiích⁸. Pro nutraceutika, jejichž fyziologický účinek je lokalizován na tlusté střevo, je užíván název prebiotika⁹. Jsou tak označovány nestravitelné součásti potravy, které příznivě ovlivňují selektivní stimulaci růstu/aktivity jednoho nebo omezeného počtu bakteriálních kmenů v tlustém střevě. Patří k nim fytochemikálie, označované jako vláknina potravy, kam jsou řazeny celulóza, kondenzované tanniny (polymery tvořené molekulami katechinu), ligniny (polymery tvořené molekulami *p*-kumaryl-, koniferyl- a sinapylalkoholu) a polysacharidy necelulosového charakteru, např. hemiceulosity, pektiny a fruktany. Tyto substance nejsou hydrolyzovány a tráveny v žaludku, duodenu a tenkém střevě hostitele, ale k jejich fermentaci dochází v tlustém střevě působením bakteriální mikroflóry. Bakterie působí v intestinálním traktu hostitele několika mechanismy: metabolizují vlákninu na krátké (C2 až C4) mastné kyseliny, podporují sekreci trávicích enzymů, modulují metabolismus lipidů, stimulují peristaltiku a aktivují imunitní systém hostitele, tvoří bariéru proti patogenním mikroorganismům, antigenům a toxickým sloučeninám z lumen střeva, ovlivňují proliferaci a diferenciaci epiteliálních buněk, absorpci látek v hladkém střevě, enterohepatální oběh žlučových kyselin, podílí se na imunitní ochraně organismu, jsou nezbytné pro aktivaci mukózní imunity a imunokompetentních buněk a fermentaci nestravitelných

složek potravy^{10,11}. Prebiotika selektivně stimulují růst lidskému organismu prospěšných druhů bakterií, především *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*. Pokud některé druhy těchto kmenů jsou složkami funkčních potravin, pak jsou označovány jako probiotika.

3. Polyfenolové látky

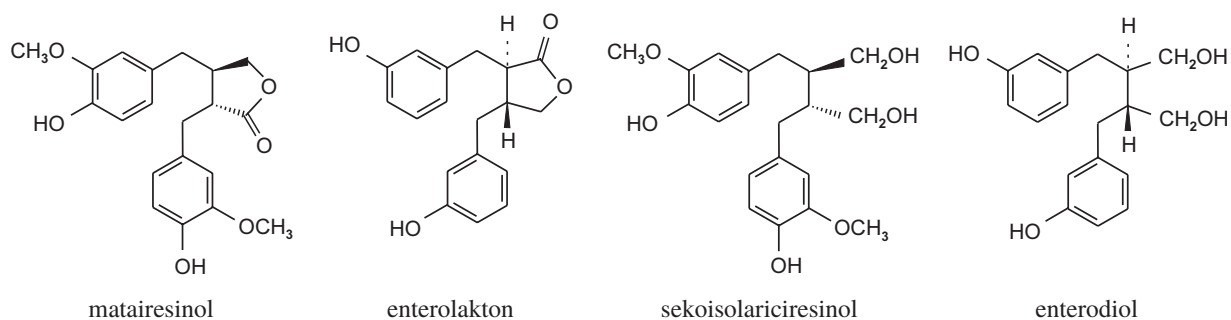
Polyfenolové látky (PFL), kam náleží C6–C1 a C6–C3 fenolové kyseliny, stilbeny, lignany, flavonoidy (flavony/flavonoly, dihydroflavony/dihydroflavonoly, katechiny/flavanoly, anthokyaniny, isoflavony a chalkony), flavonolignany, ligniny a proanthokyanidiny (kondenzované tanniny), jsou nejrozšířenější skupinou sekundárních metabolitů rostlin¹². V denní dietě (Evropa a USA) je příjem PFL, vyjádřený jako množství flavonoidglykosidů, cca 1 g na den (cit.¹³). PFL mají široké spektrum fyziologicky příznivých účinků, zejména jsou známy jako antioxidanty¹⁴. Jsou aktivními složkami funkčních potravin (např. cibule, citrusové plody, hrozny, zelený čaj), potravních doplňků (např. extrakt z listů *Ginkgo biloba*) a některých volně prodáváných léků (např. Flavobion[®]). V dalším textu bude věnována pozornost jen těm skupinám PFL, u kterých byl prokázán jejich fyziologický

účinek již v GIT. Jsou to lignany, některé flavonoidy a flavonolignany.

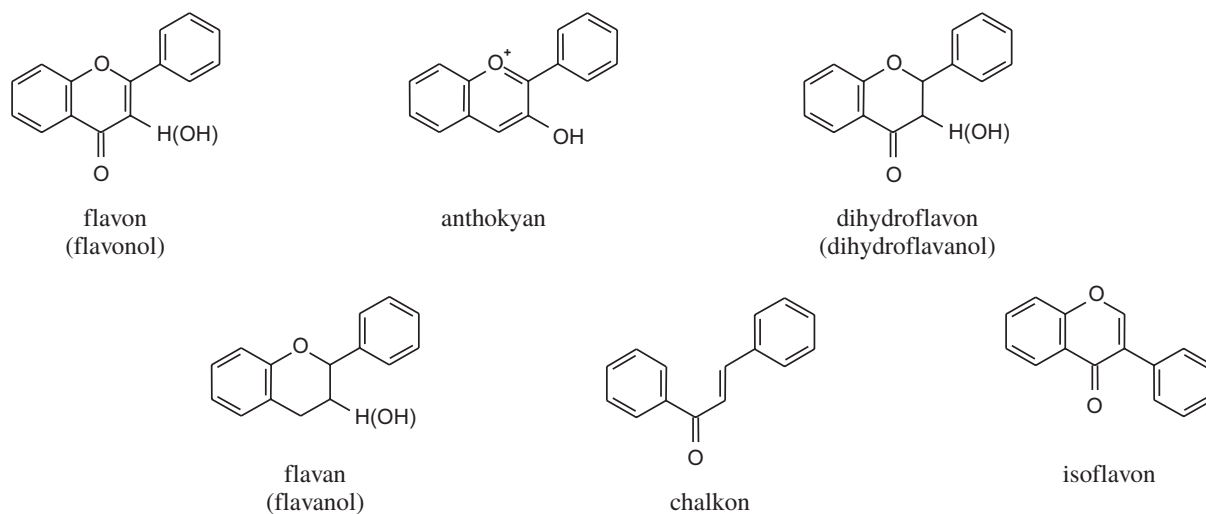
V ýskyt a struktura

Nejbohatším zdrojem lignanů jsou semena lnu setého (*Linum usitatissimum*). Jejich prekurzory jsou fenylalanin a C6–C3 fenolové kyseliny. Molekula lignanu je tvořena dvěma fenylpropanovými jednotkami spojenými přes centrální uhlíky (C-8 a C-8') postranních propanových řetězců. Existuje několik skupin, lišících se spojením těchto jednotek a oxidačním stupněm. Jednotlivé deriváty se liší počtem a polohou hydroxyskupin, které mohou být methylovány, acylovány nebo glykosylovány (obr. 1).

Flavonoidy jsou rozšířeny ve všech rostlinách, kde mají důležité postavení v metabolismu a fyziologických funkcích. Izolovány jsou jako glykosidy/aglykony. Jejich prekurzory jsou chalkony, které vznikají kondenzací *p*-kumaroyl-CoA a tří molekul malonyl-CoA. Základní skelet flavonoidů je tvořen dvěma benzenovými jádry spojenými heterocyklickým kruhem – pyranem/pyronem (obr. 2). 2-Fenylchroman (flavan) může být modifikován oxidací (přítomnost další dvojné vazby), redukcí karbonylu, ionizací heterocyklického kyslíku nebo isomerizací na 3-fenylchroman. Poslední skupinou PFL



Obr. 1. Lignany a jejich „živočišné“ metabolity



Obr. 2. Základní strukturální typy flavonoidů

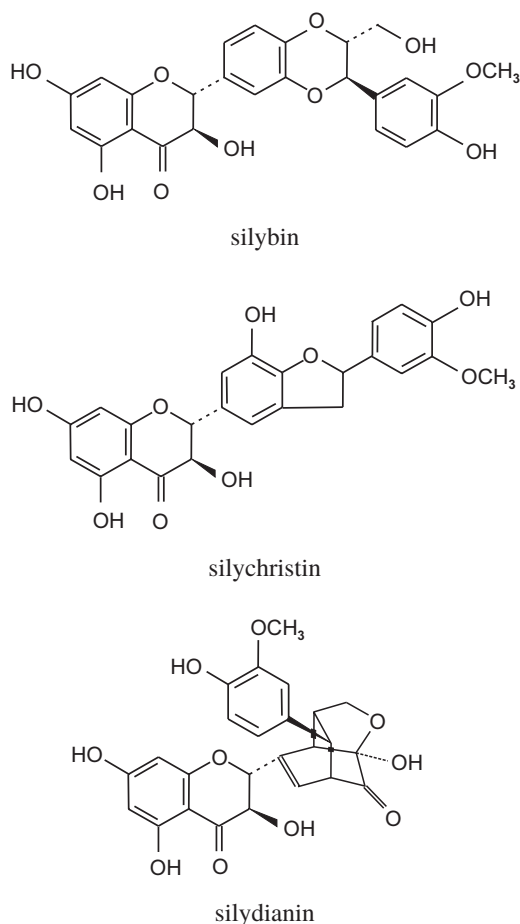
jsou flavonolignany (obr. 3). Jejich základní skelet je fenylchromanon (flavonoidní komponenta) spojený s molekulou koniferylalkoholu (lignanová komponenta).

Metody stanovení

V rostlinném materiálu se PFL stanovují jako celkové fenoly reakcí s Folin-Ciocalteuovým činidlem¹⁵. Další metody zahrnují HPLC na reverzní fázi s UV-VIS detekcí při 280 nm (cit.¹⁶), MS (cit.¹⁷), coulometrickou¹⁸ či amperometrickou detekcí¹⁹. Dále se pro stanovení s úspěchem využívá kapilární elektroforéza^{20,21} a TLC (cit.²²). Souborně o stanovení PFL pojednává cit.²³

Účinky v trávicím traktu a jejich mechanismus

Pro GIT člověka jsou významné lignany sekoisolariciresinol a matairesinol, které jsou gastrointestinálními bakteriemi transformovány na „živočišné“ fytoestrogeny enterodiol a enterolakton. Ty se absorbují v tenkém střevě a do GIT se vrací ve formě glukuronidů^{24,25}. V GIT působí jako antioxidanty, modulatory proliferace a apoptosu buněk střevního epitelu a interagují s vazebným místem estrogenního receptoru typu II. Flavonoidy jsou v rostlinách přítomny převážně jako glyko-



Obr. 3. Flavonolignany silymarinového komplexu

sidy, které jsou tepelně stabilní. Glykosylované flavonoidy jsou hydrolyzovány v tenkém střevě dvěma β -glukosidasami (laktasou-florizinhydrolasou a cytosolickou β -glukosidasou) (cit.^{26,27}). V aktivitě glykosidas jsou u jednotlivců výrazně rozdíly, které jsou určující pro biodostupnost flavonoidů²⁷. Flavonoidy jsou z GIT absorbovány buď jako intaktní glykosidy nebo aglykony^{7,28}. Většina glykosidů je hydrolyzována bakteriálními enzymy v tlustém střevě (β -glukosidasa, β -glukuronidasa, β -rhamnosidasa) na aglykony^{29,30}. Konečnými metabolity bakteriální konverze flavonů, flavonolů a flavanolů jsou kyseliny 3,4-dihydroxyfenyloctová, 3-hydroxyfenyloctová, 3-hydroxyfenylpropanová a hippurová kyselina, vznikající po štěpení heterocyklického kruhu⁷. Jejich předpokládaný příznivý účinek na epitel tlustého střeva nebyl však experimentálně potvrzen. Katechiny a kondenzované tanniny se téměř neabsorbují, jsou metabolizovány bakteriální flórou tlustého střeva na jednoduché fenolové kyseliny^{31,32}. U pacientů, kterým bylo 3× denně podáváno sondou 100 mg katechinů z *Camellia sinensis* (čaje), došlo k významnému snížení pH v tlustém střevě a změnám ve složení bakteriální flóry³³. Katechiny lze řadit mezi prebiotika.

Řada flavonoidů (např. genistein, kvercetin, naringenin, rutin), rostlinných extraktů bohatých na flavonoidy a silymarin, vykazují gastroprotektivní aktivitu v experimentálních modelech akutního žaludečního vředu (erozní gastritidy). U indomethacinem vyvolané gastritidy dochází ke snížení tvorby mukosy a zeslabení její vrstvy na povrchu žaludeční sliznice a ke snížení tvorby hydrogenuhličitanu sodného. Jako důsledek inhibice cyklooxygenasy-1 (COX-1) je v metabolismu arašidonové kyseliny preferována lipoxygenasová cesta. Tím dochází ke zvýšené tvorbě leukotrienů podporujících zánět. Protektivní účinek flavonoidů je připisován jejich schopnosti inhibovat lipoxygenasy a tím modifikovat produkci eikosanoidů přes kaskádu arašidonové kyseliny^{34,35}. Významný je rovněž jejich antioxidační účinek (eliminace kyslíkatých radikálů, aktivace antioxidačních enzymů, např. glutathionperoxidasy a antilipoperoxidační aktivita). Silymarin významně snižoval makroskopické poškození sliznice tlustého střeva vyvolané u potkanů trinitrobenzensulfonovou kyselinou a lze předpokládat jeho protektivní účinek u toxické a ulcerózní kolitidy³⁶. Silymarin snížil aktivitu střevní myeloperoxidasy, tvorbu lipoperoxidačních produktů a zlepšil antioxidační statut GIT. Flavonoidy v GIT působí rovněž jako protizánětlivé látky inhibující exprese střevní indukibilní NO-syntasy a cyklooxygenasy-2 (COX-2) (cit.³⁷). Zejména inhibice COX-2, enzymu, jehož exprese je spojena s progresivní indukci neoplasie, může být významná v prevenci karcinomů tlustého střeva. Kolorektální mukosa je velmi citlivá na karcinogeny. Aditivní inhibice COX-2 flavonoidy a nesteroidními antiflogistiky potencuje v tlustém střevě chemoprotektivní potenciál obou skupin látek³⁸. Flavonoidy potlačují stimulaci imunitního systému mukosy metabolity komensálních (syntiotických) střevních bakterií³⁹.

Některé flavonoidy, např. ze skořice (*Cinnamomum zeylanicum*) nebo česneku (*Allium sativum*), jsou antimikrobiálně účinné vůči *Helicobacter pylori*, bakterii, která je příčinou neerozivní gastritidy⁴⁰. Longitudinální epidemiologická studie holandské populace (muži a ženy ve věku 55 až 69 let) prokázala statisticky významný inverzní vztah mezi spotřebou cibule (flavonol kvercetin)/póru (flavonol kemferol) a relativním rizikem nádorového onemocnění žaludku⁴¹. V *in vitro*

studiích byl prokázán inhibiční efekt fenolových kyselin (di- a trihydroxybenzoové, kávové, ferulové, chlorogenové) a různých flavonoidů na aktivitu trávicích enzymů, trypsinu a α -amylasy^{42,43}. Fyziologické důsledky těchto aktivit při konzumaci stravy bohaté na fenolové látky nejsou objasněny. Kvercetin (flavonol) a apigenin (flavon) stimulují relaxaci hladkého svalstva inhibicí influxu vápenatých iontů do buněk a inhibují uvolňování acetylcholinu. V alternativním lékařství jsou rostlinné extrakty bohaté na kvercetin a apigenin používány jako spasmolytika¹³. Většina fenolových látek vykazuje *in vitro* spektrum antimikrobiálních aktivit, z čehož je vyvozován jejich možný pozitivní vliv na složení a metabolismus střevní mikroflóry. Prozatím však není přesvědčivě doloženo⁷.

Na buněčných liniích odvozených od lidských nádorů tlustého střeva byl prokázán antiproliferativní efekt 26 flavonoidů ze skupin flavonů, flavonolů, flavanonů a isoflavonů ($IC_{50} = 50\text{--}200\ \mu\text{M}$), který nebyl provázen cytotoxicitou²⁹. Ze studie však nevyplývaly zřejmé vztahy mezi strukturou a účinností či selektivitou testovaných látek, flavony obsahující jednu nebo dvě hydroxyskupiny byly neúčinné. Mechanismus účinku flavonoidů, studovaný na nádorové linii HT-29 a transformovaných myších kolonocytech, předpokládá stimulaci apoptozy a buněčné diferenciace i inhibici buněčného cyklu zásahem do transkripce mRNA genů zúčastněných v těchto procesech⁴⁴. Rovněž fytoestrogenní metabolity liganů, enterolakton a enterodiol, významně inhibovaly růst uvedených nádorových buněk²⁴. Silymarin podávaný v dietě potkanům účinně chránil před vznikem nádoru tlustého střeva indukovaného azoxymethanem⁴⁵. Silymarin indukoval apoptosu buněk adenokarcinomu, snižoval aktivitu β -glukuronidasy a tvorbu prostaglandinu E_2 a polyaminů ve střevní mukose. Citované výsledky potvrzují chemopreventivní účinek flavonoidů v tlustém střevě.

4. Fytosteroly

Fytosteroly jsou přirozenou součástí olejů ze semen řady rostlin; bohatým zdrojem jsou např. semena dýně (*Cucurbitae pepo*) (cit.⁴⁶). Přidávají se do rostlinných máseľ (FLORA Active), která jsou doporučována jako funkční potravina v prevenci kardiovaskulárních chorob. Studie biologické aktivity fytosterolů se koncentrovaly na jejich vliv na metabolismus lipidů – snížení celkového a LDL-cholesterolu⁴⁷. V poslední době byl výzkum zaměřen na objasnění jejich možné protinádorové aktivity a účinku na metabolismus bakteriální flóry tlustého střeva.

V ý s k y t a s t r u k t u r a

Biogeneze fytosterolů u fotosyntetických organismů je až po vznik skvalenu identická s biosyntézou cholesterolu u obratlovců. Bylo popsáno více než 200 různých steroidů rostlinného původu. Většina fytosterolů obsahuje 27 až 29 uhlíkových atomů a jednu až dvě dvojně vazby. Nejrozšířenější jsou kampesterol, β -sitosterol a stigmasterol (obr. 4). Hydrogenací dvojně vazby Δ^5 -sterolů v poloze C-5 vznikají dihydroderiváty fytosterolů, tzv. stanoly. Kromě volných fytosterolů se vyskytují rovněž čtyři typy konjugátů, ve kterých je 3β -OH skupina esterifikována (mastnou kyselinou nebo skořicovou kyselinou) nebo glykosylována (nejčastěji glukosou nebo jejím derivátem esterifikovaným na C-6 vyšší mastnou kyselinou) (cit.⁴⁷).

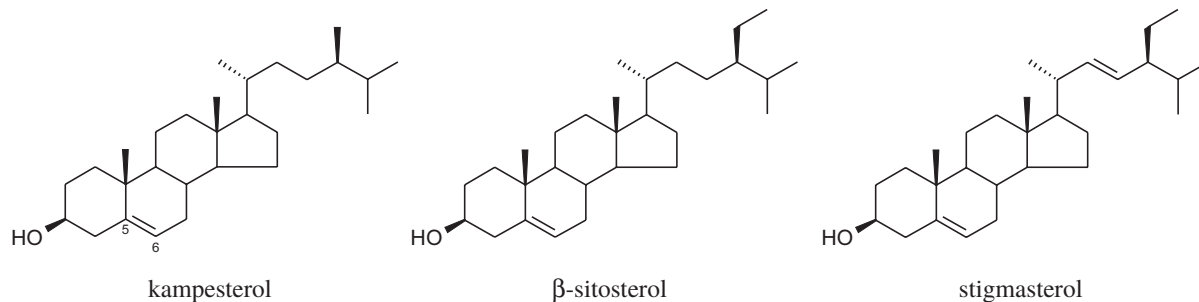
M e t o d y s t a n o v e n í

Stanovení celkových fytosterolů v rostlinném materiálu zahrnují extrakci nepolárními rozpouštědly (obvykle hexanem), hydrolyzu konjugátů (esterů nebo glykosidů) a kvantifikaci volných nebo derivatizovaných sterolů ve formě trimethylsilyl/acetylderivátů kapilární plynovou chromatografií (GC/GC-MS). Byly popsány metody využívající HPLC na reverzní fázi. Jejich rozlišení a citlivost však nedosahuje parametrů plynové chromatografie⁴⁷.

Ú č i n k y v t r á v í c í m t r a k t u a j e j i c h m e c h a n i s m u s

Fytosteroly se v tenkém střevě absorbují jen v omezené míře, přibližně 95 % fytosterolů přijatých potravou přechází do tlustého střeva, kde je menší část metabolizována bakteriálními enzymy (zejména cholesteroldehydrogenasou). Metabolity, převážně hydrogenované steroly (stanoly) a 3-oxosteroly, jsou spolu s netransformovanými fytosteroly vylučovány stolicí⁴⁸. Studie na dobrovolnících konzumujících ztužené rostlinné oleje obohacené fytosteroly (8,6 g fytosterolů na den) potvrdila, že fytosteroly nemají prebiotický účinek a výrazně neovlivňují složení a metabolismus střevní mikroflóry⁴⁹.

Dominantním a detailně prostudovaným účinkem fytosterolů v trávicím traktu je inhibice intestinální absorpce cholesterolu^{46,47}. Řada experimentálních studií dokumentuje protinádorovou aktivitu fytosterolů ve střevě⁴⁶. Dieta obohacená β -sitosterolem (0,2–0,3 %) vedla u potkanů ke snížení vzniku nádorů indukovaných methylnitrosomočovinou. Dietní fytosteroly byly rovněž schopny zvrátit u myší hyperproliferaci



Obr. 4. Významné fytosteroly

sliznice tlustého střeva vyvolanou dietou obohacenou cholesterolem a kyselinou. Mechanismus protinádorového účinku fytoosterolů však nebyl objasněn. Dosavadní poznatky naznačují, že fytoosteroly potlačují bakteriální transformace cholesterolu a sekundárních žlučových kyselin v tlustém střevě a tím tvorbu metabolitů, které jsou považovány za nádorové promotory v tlustém střevě^{46,49}. Jedna z nejrozsáhlejších epidemiologických studií (Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer), do které bylo zařazeno 120 852 subjektů, však nepotvrdila statisticky významný vztah mezi vysokým příjmem rostlinných sterolů v potravě a sníženým rizikem kolorektálních karcinomů. Výsledkem studie je konstatování, že dietní fytoosteroly v denní dávce do 400/500 mg na den (ženy/muži) pravděpodobně nejsou účinné v prevenci nádorů tlustého střeva⁶.

5. Oligo- a polysacharidy s β -glykosidovou vazbou

Oligo- a polysacharidy mají v rostlinách funkci zásobních látek (např. škrob a inulin), strukturních elementů buněčných stěn (např. celulóza) a jiné, např. ochranné funkce (slizy) (cit.⁵⁰). Rostlinné sacharidy se mezi sebou liší zastoupením jednotek (glukosa, fruktosa, galakturonová kyselina), větvením řetězců a konfigurací glykosidové vazby (α/β). Oligo- a polysacharidy s α -glykosidovou vazbou jsou hydrolyzovatelné již v horní části GIT, zatímco většina sacharidů s β -glykosidovou vazbou se štěpí až v tlustém střevě.

Výskyt a struktura

Oligo- a polysacharidy s β -glykosidovou vazbou jsou zásobními cukry rostlin zejména čeledí *Asteraceae*, *Boraginaceae*, *Campanulaceae*, *Liliaceae* a *Poaceae*⁵⁰. Ve své molekule mají fruktosu a glukosu a pro jejich směsi izolované z rostlin se užívá název glukofruktany nebo fruktany, obsahují-li pouze fruktosu. Jako zdroje fruktanů jsou známy artyčok zeleninový (*Cynara scolymus*), čekanka obecná (*Cichorium intybus*), smetánka lékařská (*Taraxacum officinale*), topinambur (*Helianthus tuberosus*) a jakon (*Smallanthus sonchifolius*). Fruktany lze zařadit do tří strukturních skupin: *i*) lineární β -(2 \rightarrow 6) polymery – levany, *ii*) rozvětvené β -(2 \rightarrow 6)

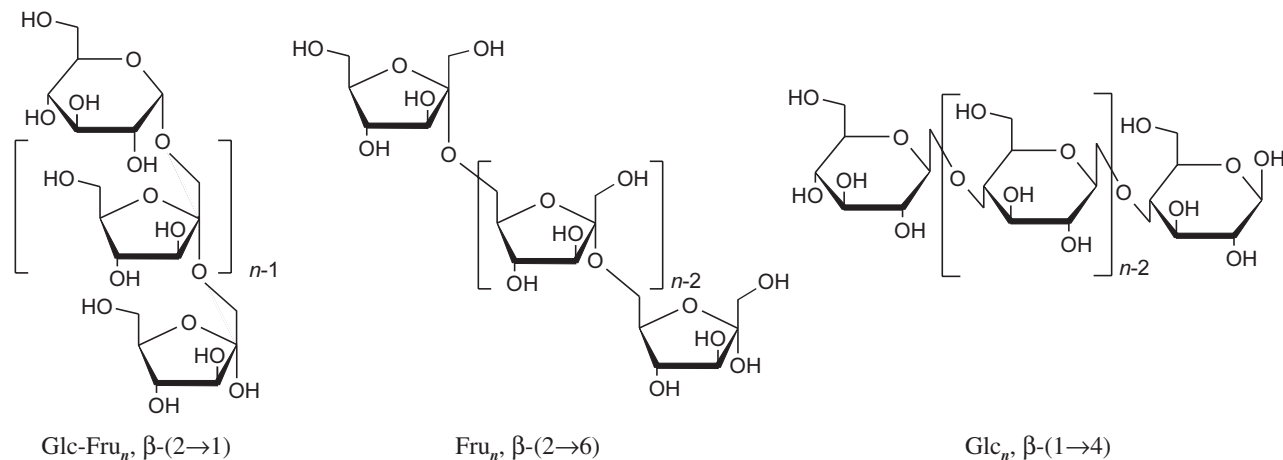
a β -(2 \rightarrow 1) polymery a *iii*) lineární β -(2 \rightarrow 1) polymery s malým výskytem větvení – inuliny (obr. 5). Většina inulinů představuje směs oligomerů a polymerů, ve kterých je fruktofuranosový řetězec ukončen glukosou připojenou α -(1 \rightarrow 2) vazbou na terminální části molekuly. Polymerační stupeň nativního inulinu z čekanky je mezi 5 a 65, s průměrem 10. Po odstranění nízkopolymerní složky získáme tzv. HP inulin s průměrným polymeračním stupněm okolo 25. K dalším rostlinným cukrům s β -glykosidovou vazbou patří oligosacharidy galaktosy, xylooligosacharidy a galaktosidy raffinosa a stachyosa. Polysacharidy se získávají z rostlin extrakcí horkou vodou. Pro potravinářské účely jsou některé β -oligosacharidy vyráběny semisynteticky buď hydrolyzou polysacharidů nebo biotechnologickými postupy ze sacharosy nebo laktosy (tabulka I, cit.⁵¹).

Metody stanovení

Oligosacharidy se stanovují pomocí HPLC na stacionární fázi Lichrospher 100-5, NH_2 s mobilní fází acetonitril/ H_2O (7:3) při teplotě 24 °C a RI detekcí. Touto metodou lze stanovit v inulinu jednotlivé fruktany až do GF_{10} vedle sacharosy, glukosy a fruktosy. Glukosu a fruktosu, které se touto metodou špatně dělí, lze stanovit na koloně se stacionární fází „Polymer IEX Ca^{2+} form“ ve vodě jako mobilní fázi a RI detekcí. Inulin s vyšším polymeračním stupněm se stanovuje na koloně „Carbo Pac PA1“ v gradientu NaOH/natrium acetát pulzní amperometrickou detekcí s Au elektrodou⁵².

Účinky v trávicím traktu a jejich mechanismus

Oligo- a polysacharidy s β -glykosidovou vazbou patří z pohledu jejich funkce v GIT mezi rozpustné vlákniny. Nerozpustná vláknina (např. celulóza) stimuluje peristaltiku střeva, zkracuje dobu průchodu potravy trávicím traktem, zvyšuje objem stolice a zadržuje ve stolici vodu, váže žlučové kyseliny a tím zvyšuje obrát cholesterolu v organismu⁵³. Nerozpustná vláknina se vylučuje beze změny stolicí. Na rozdíl od nerozpustné (fermentaci nepodléhající) vlákniny jsou β -sacharidy v tlustém střevě hydrolyzovány a štěpeny bakteriální flórou. Jsou to zejména bakterie rodů *Bifidobacterium* a *Lactobacil-*



Obr. 5. Některé nestravitelné β -oligo- a polysacharidy

Tabulka I
Přehled oligosacharidů s potenciálním prebiotickým účinkem

Oligosacharid	Struktura	Vazba	Proces	Původ
Fruktooligosacharidy	(Fru) _n -Glc (Fru) _n , (Fru) _n -Glc (Fru) _n , (Fru) _n -Glc	β-(2→1), α-(1→2) β-(2→1) β-(2→1), β-(2→6)	syntéza hydrolyza hydrolyza	sacharosa inulin cereálie
Galaktooligosacharidy	(Gal) _n -Glc	β-(1→4), β-(1→6)	syntéza	laktosa
Laktulosa	Gal-Fru	β-(1→4)	isomerizace	laktosa
Laktosacharosa	Gal-Glc-Fru	β-(1→4)	syntéza	laktosa
Oligosacharidy sojových bobů	(Gal) _n -Glc-Fru	α-(1→6), α-(1→2)	hydrolyza	soja
Glukooligosacharidy	(Glc) _n (Glc) _n	α-(1→2), α-(1→6) β-(1→3)	syntéza hydrolyza	sacharosa chaluhy
Isomaltooligosacharidy	(Glc) _n	α-(1→6)	hydrolyza	škrob
Xylooligosacharidy	(Xyl) _n	β-(1→4)	hydrolyza	cereálie

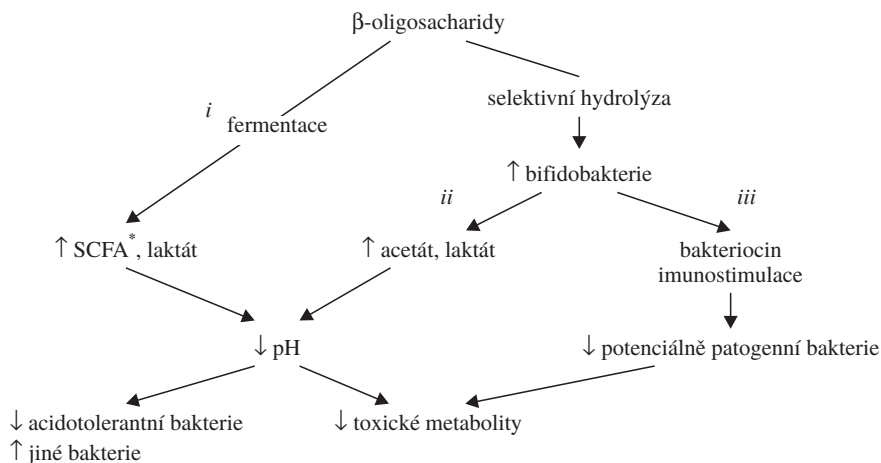
lus, které jsou považovány za indikátory vyvážené střevní mikroflóry a štěpí β-sacharidy za vzniku nižších karboxylových kyselin (máselné, mléčné, propionové a octové), oxidu uhličitého, methanu a vodíku^{11,54}. Nižší karboxylové kyseliny jsou hlavním energetickým zdrojem pro sliznici tlustého střeva, mají zásadní význam pro výživu, obnovu, diferenciaci a ochranu kolonocytů a snižují hodnotu pH (cit.⁵⁵). Jejich další příznivé účinky spočívají v ovlivnění intestinální absorpce živin (snižují vstřebávání glukosy, triacylglycerolů a cholesterolu, což vede ke snížení plazmatických hladin těchto látek) a zlepšují morfologii střevních klků. Podporují růst bifidobakterií a laktobacilů doprovázený poklesem populací patogenních a potenciálně patogenních bakterií rodů *Bacteroides*, *Clostridium* a enterobakterií^{11,54}. Na modelu potkanů, ale i na jiných zvířecích druzích, prasatech a drůbeži, bylo potvrzeno, že malé množství oligosacharidů (0,2–2 % fruktooligosacharidů, galaktooligosacharidů nebo laktulosa, disacharidu vyráběného z laktosy) v dietě je schopno udržet potenciálně patogenní bakterie na velmi nízkých hladinách^{11,54}.

Ve snaze vysvětlit změny v bakteriálních populacích byly navrženy tři mechanismy: *i*) rychlá fermentace oligosacharidů střevními bakteriemi, která vede k tvorbě velkého množství

mastných kyselin o krátkém řetězci (C2–C4). Následný pokles pH v tlustém střevě pak stimuluje růst bifidobakterií a laktobacilů odolných vůči kyselému prostředí, zatímco bakterie na toto prostředí citlivé (např. klostridia, *Escherichia coli*) jsou potlačeny, *ii*) selektivní hydrolyza oligosacharidů bifidobakteriemi způsobuje pokles střevního pH jako důsledek tvorby metabolitů, hlavně acetátu a laktátu, *iii*) některé bakterie fermentující oligosacharidy produkují látku podobnou bakteriocinu, který inhibuje růst klostridií, *E. coli* a mnoha jiných patogenních bakterií (obr. 6, cit.⁵⁴).

Snížení hodnoty pH v důsledku fermentace oligosacharidů v tlustém střevě a absorpce mastných kyselin o krátkém řetězci zlepšuje intestinální absorpci vápníku, hořčíku a železa, a tím podporuje kalcifikaci kostí. Studie na potkanech ukázaly, že oligofruktosa zlepšuje vstřebávání vápníku a hořčíku v tenkém střevě^{55,56}. U zdravých lidí dávka oligosacharidů 15–40 g na den zvyšuje absorpci vápníku^{57,58}.

Oligosacharidy ovlivňují pozitivně sekreci inzulinu, a tím redukuje postprandiální glykémii (zvýšení hladiny glukosy v krvi po jídle), což naznačuje, že tyto látky by mohly být využity jako náhradní sladidla⁵⁹. Fruktooligosacharidy s dlouhým řetězcem (dávka 8–14 g na den) snižují rovněž choleste-



Obr. 6. Účinky β-oligosacharidů na mikroflóru tlustého střeva; * nižší karboxylové kyseliny

rolémii, LDL-cholesterol nebo triacylglycerolémii u zdravých a diabetických subjektů^{60,61}. Oligosacharidy snižovaly počet střevních žláznových struktur, jejichž vznik byl u potkanů a myši vyvolán dimethylhydrazinem (DMH), 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolinem nebo azoxymethanem⁵⁴. Synergický účinek byl pozorován, pokud byly v dietě oligosacharidy (prebiotikum) a bifidobakterie (probiotikum). U potkana byl sledován protinádorový účinek prebiotik na vyvolání kolorektálního karcinomu podáváním DMH (cit.^{62,63}). Efekt se zvyšoval v řadě oligofruktosa, inulin, HP inulin. Při použití kombinace HP inulinu s *Bifidobacterium longum* došlo k poklesu o cca 70 % ve srovnání s 20 % při použití jen probiotika či prebiotika⁶⁴, což potvrdilo synergické působení kombinovaných přípravků (synbiotik) (cit.⁶⁵). Preventivní význam rozpustné vlákniny pro snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu byl prokázán v několika klinických a epidemiologických studiích^{2,65,66}.

6. Závěr

Přehled literárních dat podporuje účelnost pravidelného denního příjmu polyfenolů, fytoosterolů a nestravitelných oligo- a polysacharidů v dietě ve formě funkční potraviny/potravního doplňku. Jejich pozitivní fyziologické účinky na funkci trávicího traktu živočichů jsou násobeny jejich chemoprotektivním účinkem, snižujícím významně riziko vzniku nádorových onemocnění. Kauzální vysvětlení účinků v článku diskutovaných fytochemikálií na gastritidy, ulcerózní kolitidu, modulaci proliferace a apoptosu epitelálních buněk, imunomodulaci, složení mikroflóry GIT, absorpci živin či peristaltickou funkci střev vychází z experimentů na buněčných modelech nebo zvířatech a je aplikováno na člověka. Na rozdíl od dietní vlákniny⁵³, nejsou pro polyfenolové látky a fytoosteroly dostatečně známy jejich doporučené denní dávky. Přes všechny tyto ne vždy dostatečně vědecky doložené poznatky (zejména schází více klinických studií) lze pozitivní účinky přírodních fenolových látek, sterolů a nestravitelných β-oligo- a polysacharidů na GIT člověka považovat za průkazné.

Autoři děkují za finanční podporu MŠMT ČR (grant MSM 151100003) a MPO ČR (grant FD-K/096).

LITERATURA

- Johnson I. T.: Proc. Nutr. Soc. 60, 481 (2001).
- La Vecchia C., Chatenoud L., Altieri A., Tavani A.: Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 11, 10 (2001).
- Hathcock J.: J. Nutr. 131, 1114S (2001).
- Vyhlaška Ministerstva zemědělství č. 23/2001 Sb., *kte-rou se stanoví druhy potravin určené pro zvláštní výživu a způsob jejich použití* (MZe 2001).
- European Parliament and Committee: Directive 96/84/EC on the approximation of the Laws of the Member States Relating Intended to Foodstuffs for Particular Nutritional Uses (EC 1996).
- Normén A. L., Brants H. A. M., Voorrips L. E., Andersson H. A., van den Brandt P. A., Goldbohm R. A.: Am. J. Clin. Nutr. 74, 141 (2001).
- Puupponen-Pimiä R., Aura A.-M., Oksman-Caldentey K.-M., Myllärinen P., Saarela M., Mattila-Sandholm T., Poutanen K.: Trends Food Sci. Technol. 13, 3 (2002).
- Belluzzi A.: Proc. Nutr. Soc. 61, 391 (2002).
- Wenk C.: WPSA, Bremen, 17.6.2002.
- Frič P.: Z. Gastroenterology 40, 197 (2002).
- Guarner F., Malagelada J.-R.: Lancet 361, 512 (2003).
- Herbert R. B.: *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*. Chapman and Hall, London 1989.
- Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. C.: Pharmacol. Rev. 52, 673 (2000).
- Tapiero H., Tew K. D., Nguyen Ba G., Mathé G.: Biomed. Pharmacother. 56, 200 (2002).
- Vinson J. A., Proch J., Bose A.: Methods Enzymol. 335, 103 (2001).
- Zheng W., Wang S. Y.: J. Agric. Food Chem. 49, 5165 (2001).
- Klejduš B., Vitamvášová-Štěrbová D., Kubáň V.: Anal. Chim. Acta 450, 81 (2001).
- Grynová L., Jandera P., Škopová G., Horna A.: Chem. Listy 96, 467 (2002).
- Jirovský D., Horáková D., Kotouček M., Valentová K., Ulrichová J.: J. Sep. Sci. 26, 739 (2003).
- Suntornsuk L.: J. Pharm. Biomed. Anal. 27, 679 (2002).
- Kvasnička F., Biba B., Ševčík R., Voldřich M., Krátká J.: J. Chromatogr., A 990, 239 (2003).
- Maleš Ž., Medić-Šarić M.: J. Pharm. Biomed. Anal. 24, 353 (2001).
- Packer L.: Methods Enzymol. 335, (2001).
- Wang L.-Q.: J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci. 25, 289 (2002).
- Ford J. D., Davin L. B., Lewis N. G.: *Plant Lignans and Health: Cancer Chemoprevention and Biotechnological Opportunities. Plant Phenolics 2*, str. 675. Kluwer Academic, New York 1999.
- Scalbert A., Morand C., Manach C., Rémésy C.: Biomed. Pharmacother. 56, 276 (2002).
- Németh K., Plumb G. W., Berrin J.-G., Juge N., Jacob R., Naim H. Y., Williamson G., Swallow D. M., Kroon P. A.: Eur. J. Nutr. 42, 29 (2003).
- Gee J. M., Johnson I. T.: Curr. Med. Chem. 8, 1245 (2001).
- Kuntz S., Wenzel U., Daniel H.: Eur. J. Nutr. 38, 133 (1999).
- Aura A.-M., O'Leary K.A., Williamson G., Ojala M., Bailey M., Puupponen-Pimiä R., Nuutila A. M., Oksman-Caldentey K.-M., Poutanen K.: J. Agric. Food Chem. 50, 1725 (2002).
- Wang L.-Q., Meselhy M. R., Li, Y., Nakamura N., Min B.-S., Qin G.-W., Hattori M.: Chem. Pharm. Bull. 49, 1640 (2001).
- Déprez S., Brezillon C., Rabot S., Philippe S., Mila I., Lapiere C., Scalbert A.: J. Nutr. 130, 2733 (2000).
- Hara Y. J.: Cell Biochem. Suppl. 27, 52 (1997).
- Khayyal M. T., El-Ghazaly M. A., Kenawy S. A., Seif-El-Nasr M., Mahran L. G., Kafafi Y. A. H., Okpanyi S. N.: Arzheim.-Forsch./Drug Res. 51, 545 (2001).
- La Casa C., Villegas I., Alarcón de la Lastra C., Motilva V., Martín Calero M. J.: J. Ethnopharmacol. 71, 45 (2000).
- Cruz C., Galvez J., Crespo E., Ocete M. A., Zarzuelo A.: Planta Med. 67, 94 (2001).
- Raso G. M., Meli R., Di Carlo G., Pacilio M., Di Carlo R.: Life Sci. 68, 921 (2001).

38. Patrignani P.: *Toxicol. Lett.* 112–113, 493 (2000).
39. Podolsky D. K.: *New Engl. J. Med.* 347, 417 (2002).
40. Fukai T., Marumo A., Kaitou K., Kanda T., Terada S., Nomura T.: *Life Sci.* 71, 1449 (2002).
41. Dorant E., van den Brandt P. A., Goldbohm R. A., Sturmans F.: *Gastroenterology* 110, 12 (1996).
42. Rohn S., Rawel H. M., Kroll J.: *J. Agric. Food Chem.* 50, 3566 (2002).
43. Maliar T., Jedinák A., Šturdík E.: *Chem. Listy* 96, S126 (2002).
44. Wenzel U., Kuntz S., Brendel M. D., Daniel H.: *Cancer Res.* 60, 3823 (2000).
45. Kohno H., Tanaka T., Kawabata K., Hirose Y., Sugie S., Tsuda H., Mo H.: *Int. J. Cancer* 101, 461 (2002).
46. Moreau R. A., Whitaker B. D., Hicks K. B.: *Prog. Lipid Res.* 41, 457 (2002).
47. Ling W. H., Jones P. J. H.: *Life Sci.* 57, 195 (1995).
48. Weststrate J. A., Ayesh R., Bauer-Plank C., Drewitt P. N.: *Food Chem. Toxicol.* 37, 1063 (1999).
49. Ayesh R., Weststrate J. A., Drewitt P. H., Hepburn P. A.: *Food Chem. Toxicol.* 37, 1127 (1999).
50. Bruneton J.: *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, str. 55. Lavoisier Publishing, Paris 1993.
51. Roberts S. M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 611.
52. Valentová K., Přikrylová V., Křen V., Halada P., Ulrichová J., Šimánek V.: *Chem. Listy* 96, 496 (2002).
53. Zadák Z.: www.mednet.cz/vyživa/vyživa3.htm (2000), 15.3.2003.
54. Collins M. D., Gibson G. R.: *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 31052 (1999).
55. Suzuki T., Hara H., Kasai T., Tomita F.: *Biosci., Biotechnol., Biochem.* 62, 837 (1998).
56. Ohta A., Motohashi Y., Sakai K., Hirayama M., Adachi T., Sakuma K.: *Scand. J. Gastroenterol.* 33, 1062 (1998).
57. Coudray C., Bellanger J., Castiglia-Delavaud C., Remesy C., Vermorel M., Rayssiguier Y.: *Eur. J. Clin. Nutr.* 51, 375 (1997).
58. Van den Heuvel E., Schoterman M. H. C., Muijs T.: *J. Nutr.* 130, 2938 (2000).
59. Oku T., v knize: *Functional Foods, Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals* (Goldberg I., ed.), str. 202. Chapman and Hall, New York 1994.
60. Williams C. M.: *J. Nutr.* 129, 1471 (1999).
61. Davidson M. H., Maki K. C.: *J. Nutr.* 129, 1474 (1999).
62. Reddy D. S., Hamid R., Rao C. V.: *Carcinogenesis* 18, 1371 (1997).
63. Verghese M., Rao D. R., Chawan C. B., Williams L., Shackelford L.: *J. Nutr.* 132, 2809 (2002).
64. Verghese M., Rao D. R., Chawan C. B., Shackelford L.: *J. Nutr.* 132, 2804 (2002).
65. Modler H. W.: *Int. Dairy J.* 4, 383 (1994).
66. Van Loo J., Jonkers N.: *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 11, 87 (2001).

M. Modrianský^a, K. Valentová^a, V. Přikrylová^b, and D. Walterová^a (^a*Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc*, ^b*Laboratory of Biotransformations, Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*): **Natural Substances in the Prevention of Gastrointestinal Diseases**

Some polyphenols such as lignans, flavonoids, and flavonolignans, phytosterols, and non-digestible oligo- and polysaccharides were shown to have *in vitro* and *in vivo* chemopreventive and other positive physiological effects on the epithelium and metabolic processes in the gastrointestinal tract (GIT) of humans. Most of these substances are metabolized in the colon; some of them stimulate bifidogenic bacteria and Lactobacilli. It was proved that sufficient daily intake of these phytochemicals shows beneficial effects on cancerogenesis in stomach and colon. Functional foods and dietary supplements that contain these substances may play an important role at present when the incidence of cancer diseases of GIT increases.