***ANTIOXIDANTY A JEJICH GASTROINTESTINÁLNÍ ABSORPCE A INTERFERENCE JEJICH ÚČINKŮ***

Holeček V.1, Rokyta R.2, Vlasák R.3

1 Mulačova nemocnice, Oddělení klinické biochemie, Plzeň

2 UK, Praha, 3.LF, Ústav normální, klinické a patologické fyziologie

3 Centrum preventivní medicíny, Praha

Souhrn

Antioxidanty a stopové prvky užívají stovky milionů lidí. Účinné jsou hlavně směsi antioxidantů. Uvádí se složení v tabletách, ale to už dnes nestačí. Podstatné je, kolik se antioxidantů vstřebá a kde, jak se zvýší antioxidační kapacita, jaký mají účinek, jaká je jejich stabilita a kdo, kolik, které a kdy je má užívat. Také je důležité, které antioxidanty při setkání s volnými radikály působí jako první a tedy jsou nejdříve vyčerpány a zda vůbec a jak rychle může dojít k jejich zpětné redukci na účinnou složku. Stárnutím klesá antioxidační kapacita, i roční období má svůj vliv, což je třeba vzít v úvahu. Vstřebávání a účinek ovlivňuje stav gastrointestinálního traktu, včetně mikrobiální flóry, pH, velikost molekul, někdy parciální tlak kyslíku v krvi. Rovněž je velmi důležité, které antioxidanty během detoxikace volných radikálů reagují jako první a proto jsou nejdříve vyčerpány a zda vůbec, nebo jak rychle mohou být redukovány zpět na aktivní komponenty. Volné radikály vznikají nejčastěji po zátěži a tedy je vhodné, aby antioxidační kapacita před zátěží byla vysoká, dále během zátěže je možné ji zvyšovat a protože po zátěži se volné radikály mohou uvolňovat do krve, je vhodné i jejich podání po výkonu. Někteří autoři doporučují nízké dávky antioxidantů 5x denně. U některých nemocí se antioxidanty vyplavují do krve ze tkání, kde je jich pak nedostatek. Důležité jsou interference při vstřebávání, jejich metabolismus v organismu, který může snižovat jejich hladinu, ale i zvyšovat jejich účinnost, ovlivňovat do kterých orgánů se ukládají, jak dlouho se udrží zvýšená antioxidační kapacita. I rychlost vylučování močí a stolicí je důležitá. Je vhodné vědět, z jakých a z kolika izomérů se antioxidant skládá, protože jednotlivé izoméry mohou mít rozdílný účinek. I původ antioxidantů bývá důležitý, přirozené antioxidanty bývají účinnější než syntetické. Ani toxicitu látek nelze zanedbat. Skladováním se antioxidanty často znehodnocují, někdy jsou kontaminovány i anabolickými steroidy, některé látky jako fytáty je mohou vázat a snížit jejich biodostupnost. V tucích rozpustné látky potřebují v dietě i tukové složky, některé antioxidanty se rozdílně vstřebávají z různé potravy. Rovněž genetická výbava člověka je významná.

V uvedeného je patrno, že užívání antioxidantů a stopových prvků není jednoduché a informace na komerčních preparátech jsou obvykle nedostatečné, snad v budoucnosti se bude uvádět alespoň celková antioxidační kapacita.

**Klíčová slova:** antioxidanty, volné radikály, gastrointestinální absorpce, biodostupnost.

Summary

**Antioxidants and their gastrointestinal absorption and interferences of their effects**

Antioxidants and trace elements are using by hundreds millions of people. Effective are especially mixtures of antioxidants. Usually is declared only the composition of the tablets, but nowadays it is not satisfactory. Substantial is how much of the antioxidants is absorbed and where, how it increases the antioxidant capacity in the blood, which effect it has, the stability of them and who, how much, which and when they are to be used. It is also very important which antioxidants during the detoxication of free radicals react first and therefore they are soon exhausted and whether at all or how quickly can they be reduced back to an active component. In aging the antioxidant capacity decreases, it is influenced by the season, all of factors are to be taken in account. The absorption and the effect are influenced by the state of gastrointestinal tract, including the microbiological flora, pH, the size of the molecules, sometimes by partial oxygen tension in the blood. Free radicals are generated mostly after a load and therefore it is suitable to have the antioxidants capacity on a high level, it is possible to increase it during the load and it is recommended the administration of them after the load. Some authors recommend low doses of antioxidants five times a day. In some diseases the antioxidants are effluenced from the tissues to the blood and then there is a defficit in tissues of them. Important are the interferences during the absorption, their metabolism in organism; it may decrease their level or increase their effectivness, the metabolism can infuence to which tissues are the antioxidants deposited, and how long will stay the increased level of antioxidant capacity. The speed of elimination by urine and stool is also important. It is useful to know from which and how much of isomers the antioxidant is composed , because the single isomer may have a different effect. The origin of antioxidants is important, as natural antioxidants are usually more effective than the sythetic ones. The toxicity of the substances should not to be neglected. Storing of antioxidants sometimes deteriorate them, or sometimes they are contaminated by anabolic steroids. Some substances like phytates can bind them and so decrease their bioavavilability. Lipid soluble substances need lipids in the diet, some antioxidants are differently absorbed from different sources of nutrition. Genetic equipment is important as well.

It is apparent that the administration of antioxidants and trace elements is not simple and that the informations of commercial preparates is usually not sufficient, probably in the future at least may be mentioned total antioxidant capacity.

**Key words:** antioxidants, free radicals, gastrointestinal absorption, bioavailability.

**Úvod**

Ve světě se prodává ohromné množství různých antioxidačních preparátů, které obsahují různá množství a různá složení antioxidantů. Má to svůj význam. Např. bylo prokázáno na zvířatech, že ta, která mají v krvi nejvyšší hodnoty antioxidační kapacity mají nejkratší průměrný život, zvířata a člověk s relativně nízkou sérovou antioxidační kapacitou se dožívají nejvyššího věku. Každá buňka člověka je denně napadána cca 10 000x volnými radikály, buňky krysy 100 000x. Onemocnění, která zvyšují tvorbu volných radikálů (např. diabetes, renální insufficience) způsobují vyplavení antioxidantů z depot a tím výrazné zvýšení antioxidační kapacity krve. Vyčerpává se tím zásoba antioxidantů až posléze přebytek volných radikálů (oxidační stres) začne poškozovat tkáně. Stres urychluje vliv stáří na imunitu.

Přirozenými zdroji antioxidantů jsou hlavně ovoce a zelenina, které obsahují až několik set různých antioxidantů. Tyto antioxidanty chrání před oxidačním poškozením nejen jako antioxidanty, ale i hrají roli v regulaci transkripce, tedy modulací genové exprese genů, které přispívají k oxidačnímu stresu. Nejznámější antioxidanty jako α-tokoferol, β-karoten a vitamin C tvoří je relativně malou část antioxidační kapacity, více antioxidantů v potravě je ve formě ostatních karotenoidů, fenolových kyselin, sulfidů, flavonoidů a lignanů. Rozdíly v antioxidační kapacitě různých rostlin jsou veliké – až 1000 násobné. Největší antioxidační schopnost mají maliny, ostružiny, jahody, borůvky, ořechy, slunečnicová semínka, zázvor, jeřabiny, obzvláště pak káva.

První antioxidant, který je při oxidačním stresu spotřebován je redukovaný glutathion. Buňky jako obrannou reakci zvýší jeho syntézu, ale ta často nestačí.

Obvykle nikde však se antioxidanty kupující nedozví, jakého jsou původu, z jakých izomérů se skládají, do jaké míry jsou tyto antioxidanty vstřebávány, zda nevznikají mezi jednotlivými složkami interference při vstřebávání, jak rychle jsou metabolizovány, zda nenastávají kompetitivní reakce, které mohou i býti škodlivé, jak rychle jsou vylučovány atd. Dokonce u některých potravinových doplňků byla nalezena kontaminace anabolickými steroidy. Některé složky rostlinné potravy mohou působit jako ligandy a vázat např. stopové prvky, které v trávícím traktu mohou být v dostupné nebo nedostupné formě pro absorpci. Naopak třeba ze salátu se velmi dobře vstřebávají karotenoidy, vitaminy C a E a kyselina listová. Stárnutím klesá schopnost tenkého střeva vstřebávat mastné kyseliny, cukry, ale i některé antioxidanty. Malabsorpci lze zlepšit např. účinkem glukagonu-podobného peptidu nebo dexamethasonem. Pacienti s alkoholickou pelagrou mají nedostatek vitaminu E a niacinu, což zvyšuje intestinální propustnost a snižuje antioxidační schopnost. V tucích rozpustné vitaminy a fytosteroly ze svých esterů jsou hydrolyticky uvolněny pankreatickou lipázou nebo jinými žlučí stimulovanými lipázami, což rovněž významně ovlivňuje jejich utilizaci. Rovněž velikost a disperse antioxidantů ovlivňují jejich absorbci. Z některých preparátů se uvolňují antioxidanty postupně, aby se zvýšila jejich absorpce. Je tedy velmi obtížné se jen ze složení preparátu orientovat o jeho kvalitě a účincích. V tomto příspěvku se snažíme doplnit některé informace především o vstřebávání a účinku některých antioxidantů, především těch, které můžeme získat potravou nebo antioxidačnímu preparáty. Nebudeme se zabývat léky, které nejsou přírodního původu a v potravě se běžně nevyskytují, ale považujeme za vhodné zmínit se o antioxidačním účinku mléka.

**Karotenoidy:**

Denní příjem se hodně liší podle stravovacích zvyklostí národů, obvykle se pohybuje mezi 2000 – 4000 μg/den u evropské populace, ale medián bývá zřetelně nižší, protože mnoho lidí toto množství nekonzumuje. U afroasijské populace bývá příjem dvojnásobný, ale jen v Africe z nedostatku karotenoidů asi mnoho dětí ročně oslepne. Skladováním β-karotenu na vzduchu v přítomnosti polynenasycených mastných kyselin nastává lipoperoxidace. Toxicita β-karotenu je mnohem nižší než vitaminu A, který může mít u některých lidí i teratogenní účinek. Na rozdíl od živočichů však člověk absorbuje β-karoten intaktní a jeho hlavním nosičem je LDL. Enzym štěpící ho (15,15´-beta-karoten dioxygenáza) je nestabilní, alkoholdehydrogenáza rovněž štěpí β-karoten, ale je nespecifickým enzymem, takže konverze na vitamin A za normálních okolností není příliš efektivní. Nevznikají u člověka z 2 molekul β-karotenu čtyři, jak by teoreticky bylo možné, ale cca jen jedna molekula vitaminu A. Záleží ovšem i na zásobách vitaminu A v těle. Horší je, že přeměna na vitamin A je nejmenší, když je vitamin A nejvíce potřebný. Existuje i nepřímá úměra mezi příjmem β-karotenu a rizikem degenerativních onemocnění. β-karoten působí jako antioxidant nejlépe při nízkém tlaku kyslíku. To je fyziologický stav v mnoha tkáních. Naopak při vysokém parciálním tlaku kyslíku působí β-karoten prooxidačně. Zmražení vyvolá pokles karotenoidů.

V současné době bylo identifikováno více genů, které jsou zapojeny do absorpce, transportu a metabolizmu vitaminu A. Limitující v lymfatické absorpci vitaminu A je enterocyt a tvorba chylomikronů, dále geny pro sérový retinol vázající protein a buněčný retinol vázající protein I a II. Vitamin A (ale i E) nejsou prakticky v žaludku metabolizovány, v duodenu jsou hydrolyzovány retinylové estery. Velikost tukových globulů nemá velký účinek na absorpci vitaminů A a E. Vstřebávání beta-karotenu a luteinu je snižováno fosfatidylcholinem, naopak usnadňováno lyzofosfatidylcholinem, tedy hydrolýza fosfatidylcholinu je důležitá pro rezorpci karotenoidů (Baskaran, 2003).

**Lykopen**, důležitý karotenoid je červený, podobně jako ostatní karotenoidy, je obsažen v červené zelenině a ovoci, např. rajčatech, melounu, červených grapech a meruňkách. Je rozpustný v tucích a chrání je před oxidací. Na rozdíl od vitaminu A a provitaminů A neobsahuje β-iononovou cyklickou strukturu, a proto z něj nemůže vzniknout vitamin A. V rostlinách je hlavně ve formě all-trans, což je termodynamicky stabilní forma. Vlivem světla, tepelné energie nebo chemickými reakcemi se mění na cis isomery, které jsou méně stabilní a je dobré je chránit před oxidací kyslíkem z atmosféry. V lidském séru a tkáních je lykopen hlavně jako cis-izomer, zatímco v produktech z rajčat je hlavně jako all-trans-lykopen. Ten je méně biodostupný, leda že je v těle je transformován na cis-izomer. Více se vstřebává lykopen z teplem upravených produktů z rajčat jako z kečupu, omáčky, pasty než z čerstvých rajčat. Z odstředěného mléka se prakticky nevstřebává. V některých koncentracích lykopen dokonce podporuje aktivitu některých antioxidačních enzymů jako superoxiddismutázy, glutathionperoxidázy nebo glutathionreduktázy. Lykopen se dobře dostává i do mléčné žlázy kojících žen (Unlu, 2007). Současné podání beta-karotenu a lykopenu zlepšuje absorpci lykopenu. Lykopen lépe účinkuje ve spolupráci s jinými antioxidanty, zvláště s vitaminem C. V lidských tkáních je jen cis-forma lykopenu, přestože většina dietního lykopenu je v all-trans formě. Cis isoméry jsou rozpustné ve žlučových kyselinách a jsou přednostně zabudovány do chylomikronů. Metabolismus a odbourávání lykopenu podporují testosteron a androgeny. Lykopenu je nejvíce v nadledvinách, varlatech, játrech a prostatě, kde je nejvýznamnějším karotenoidem. Poměrně málo je lykopenu v mozku. Již po dvou týdnech potravy bez lykopenu klesá jeho hladina v séru na polovinu a o 25% stoupá oxidace lipoproteinů. Ovšem menší množství karotenoidů jsou lépe vstřebávána než vysoká množství. Z karotenoidů jsou nejlépe vstřebávány astaxanthin, který má vysokou antioxidační kapacitu, lutein a zeaxanthin (O´Sullivan, 2007). Dosažitelnost karotenoidů ze zeleniny a ovoce je nižší než se předpokládá (Khan, 2007). 6 μg dietního beta-karotenu by mělo odpovídat 1 RE/den (ekvivalentu retinolu), ale zdá se, že odpovídá spíše12 μg beta-karotenu pro ovoce a 26 μg pro listovou zeleninu a mrkev. Paprika je zdrojem karotenoidů, hlavně obsahuje beta-kryptoxantin, zeaxantin a beta-karoten. Pouze poslední dva však byly prokázány v lidských tkáních z papriky. Lutein, který chrání lidskou retinu před modrým světlem a oxidačním stresem, snižuje též výskyt na věku závislé makulární degenerace. Potrava obsahující velké množství antioxidantů, zvláště narigeninu, snižuje absorpci luteinu. Běžné dávky vitaminů C a E absorpci prakticky neovlivňují. Je známo, že polyfenoly a fytáty inhibují absorpci železa, vitamin A a beta-karoten tomu brání (Layrisse, 2000).

**Kyselina askorbová (vitamin C):**

Absorpce kyseliny askorbové je závislá na přítomnosti sodíku, zatímco její oxidovaná forma – dehydro-L-askorbová kyselina je transportována difúzí. Kyselé pH inhibuje absorpci kyseliny askorbové, podobně jako stoupající koncentrace glukózy. Glukóza totiž interferuje s transportérem pro kyselinu askorbovou na vnitřní stěně membrány. Kyselina askorbová zvyšuje hladinu GSH v erytrocytech, zvyšuje aktivitu GPx, ale může snižovat hladinu vitaminu B12. Při dávkách vyšších než 500 mg za den již buněčná absorpce vitaminu C nestoupá. Proto dávky okolo 5000 mg nejen nepůsobí mutagenní poškození, ani nemají negativní účinek na aktivitu NK buněk a apoptózu, jak se někteří autoři domnívají. Ovšem bezprostředně po vysoké dávce stoupá koncentrace kyseliny askorbové v plazmě, protože tubulární reabsorpce je saturována. Podání 25 mg či více aspirinu inhibuje transport kyseliny askorbové do leukocytů. Při nedostatku vitaminu C v plazmě stoupá kortizol. Vitamin C zvyšuje imunitu, urychluje léčení infekcí atd., ale její velký nadbytek může podporovat vznik oxalátů, tvorbu AGE látek a v přítomnosti Fe3+ může mít i prooxidační účinek (Wróblewski, 2005).

Zpracování potravy snižuje hladinu vitaminu C. Rychlost ztráty závisí na teplotě, přítomnosti kyslíku, světle, vlhkosti, pH a trvání tepelného zpracování. Vitamin C patří mezi nejvíce labilní vitaminy v potravě. Železo z potravy je absorbováno intestinální mukózou dvěma způsoby, podle toho, je-li to železo v hemu (hemoglobin, myoglobin), které se dobře vstřebávají, nebo jde-li o nehemové železo (např. ze zeleniny), jehož vstřebávání se výrazně zlepšuje kyselinou askorbovou. Dokonce kyselina askorbová snižuje inhibici rezorpce železa působenou čajem nebo vápníkem či fosfáty. Na nerozpustné sloučeniny železa jako oxid nebo hydroxid železitý nemá takový účinek, ale vytváří cheláty se železitými ionty v kyselém prostředí a jsou rozpustné v duodenu v alkalickém prostředí. Ovšem přídavek kyseliny askorbové do skladované potravy se nevyplácí vzhledem k její nestabilitě a ceně.

**Tokoferol (vitamin E):**

Běžně se předpokládá, že vitamin E je absorbován s chylomikrony. Podání alespoň 100 mg/den v mléce zvyšuje transport vitaminu E a zvyšuje ochranu LDL cholesterolu před oxidací. Záleží ovšem i na obsahu vitaminů A a D a na tom, zda je vitamin E přírodní nebo syntetický (Hayes, 2001). Též podávání simvastatinu ovlivňuje hladinu alfa-tokoferolu. Vitamin E účinkuje v buněčných membránách, které chrání před propagací volně radikálových reakcí. Má ovšem i jistou prooxidační aktivitu. Dosud není jasné, proč malá množství vitaminu E v potravě přináší větší prospěch než vyšší dávky samotného vitaminu E. Pomocí lidských karcinomových buněk Caco-2 je vitamin E absorbován ještě s apolipoproteinem B a s HDL-cholesterolem obsahujícím apoB-48. Maximum vzestupu v erytrocytech je už za 1 hodinu. Absorpce s HDL má význam v tom, že není nutné pro absorpci vitaminu E zvyšovat množství tuku v potravě. Absorpce alfa-tokoferolu je poškozena naringeninem, karotenoidy (hlavně luteinem) a pravděpodobně i gama-tokoferolem, zatímco fenolické kyseliny a vitamin C ji neovlivňují (Reboul, 2007). Důležité je též složení vitaminu E z izomerů. All-rac-alfa-tokoferol (směs 8 izomerů) je přednostně degradován a vylučován močí, zatímco R´,R´´,R´´´-alfa tokoferol je 1,36 kráte biologicky více potentní, má delší poločas trvání v těle a i širší distribuci. Nejvíce alfa-tokoferolu je v mitochondriálních frakcích a v endoplazmatickém retikulu, málo je ho v cytosolu a peroxisomech. Játra mají 2 odlišné hladiny tokoferolů. Tokoferoly a tokotrienoly mají příznivý vliv též tím, že jsou z jater žlučí vraceny zpět do gastrointestinálního traktu. Přírodní vitamin E má vyšší biologickou aktivitu než syntetický, ale rozdíl v antioxidační kapacitě prakticky nelze pozorovat. Příčina může být v absorpci, transportu plazmou, pronikání do tkání a v metabolismu. Alkohol zvyšuje oxidaci alfa-tokoferolu. Nedostatek vitaminu E působí neurologické dysfunkce, myopatie, zkrácení životnosti erytrocytů aj. Alfa- tokoferol samotný nebo s kyselinou askorbovou chrání gastrointestinální trakt před oxidačním poškozením účinkem železa. Samotný vitamin C tuto vlastnost nemá. U cystické fibrózy a pankreatické nedostatečnosti je malabsorpce důležitých v tuku rozpustných živin. V těchto případech je vhodný ve vodě rozpustný vitamin E. V některých kardiovaskulárních studiích se alfa-tokoferol neosvědčil. Není vyloučeno, že v těchto případech by měl být suplementován gama-tokoferol, který má protizánětlivý účinek a jeho plazmatická hladina je nepřímo úměrná kardiovaskulárním chorobám (Devaraj, 2005). Gama-tokoferol je totiž hlavní formou vitaminu E v rostlinách, zatímco alfa-tokoferol je hlavně v lidských tkáních, ale i v suplementech. Gama-tokoferol se dobře vstřebává a může se akumulovat i v lidských tkáních. Je metabolizován hlavně na 2,7,8-trimetyl-2-(beta-karboxyetyl)-6-hydroxychoman (gama-CEHC), který se vylučuje močí. Má na rozdíl od alfa-tokoferolu natriuretickou aktivitu, inhibuje cyklooxygenázu a tak účinkuje protizánětlivě. Proto je účinný proti kardiovaskulárním chorobám i karcinomu prostaty. Podporuje i absorbanci alfa-tokoferolu, který však sám ve velkých dávkách snižuje hladinu gama-tokoferolu v plazmě (Jiang, 2001).

**Kyselina močová:**

Kyseliny močové z antioxidantů je v extracelulární tekutině nejvíc, ale je hlavně produkována endogenně. Částečně je metabolizována na allantoin ovšem převážně bakteriální flórou ve střevě. Hladina allantoinu asi může sloužit i jako indikátor volně radikálového poškození. Vysoká je jeho hladina např. u chronické renální nedostatečnosti nebo u diabetes mellitus 2.typu (Kand´ar, 2006).

**Kyselina listová (foláty):**

Intestinální absorpce je hlavně v monoglutarylové formě. V nepřítomnosti ochranných látek jako je vitamin C nebo redukované thioly se labilní foláty ztrácí během vaření nebo v době, kdy jsou v kyselém a peptickém prostředí v žaludku. Nejlépe se vstřebávají foláty z vaječného žloutku, hovězích jater, pomerančové šťávy, méně ze salátu a nejméně z kvasnic. Kyselina listová se inkorporuje spíše do retikulocytů než do zralých erytrocytů, i po velkých dávkách se hladina folátu snižuje po cca 40 dnech.

**Kyselina alfa-lipoová:**

Má antioxidační vlastnosti, je absorbována rychle. Během jejího transportu je přeměňována na dihydrolipoovou kyselinu, která má silnější antioxidační účinek. Její transport je závislý na pH, v kyselém prostředí je rychlejší. Její transport je zpomalován zřejmě konkurečními monokarbonovými kyselinami, jako kyselinou benzoovou (Takaishi, 2007).

**Vitamin B12:**

Zdrojem vitaminu B12 jsou hlavně maso, mléko, vejce, a ryby. Biodostupnost vitaminu B12 klesá se stoupajícím jeho množstvím v potravě. U zdravých lidí se pohybuje mezi 40 – 65% z potravy. Špatně je vstřebáván z vajec (cca jen 9%). Pseudovitamin B12 z cyanobakterií je pro lidi inaktivní.

**Flavonoidy a polyfenoly:**

Bylo popsáno již více než 5000 různých flavonoidů. Rozdělujeme je na 6 podtříd: flavony (např. apigenin, luteolin), flavonoly (např. quercetin, myricetin), flavanony (např. narigenin, hesperidin), katechiny nebo flavanoly (např. epikatechin, gallokatechin), anthocyanidiny (např. cyanidin, pelargonidin) a isoflavony (např. genistein, daidzen). Flavonoidy a polyfenoly jsou považovány za silně antioxidační látky, aktivují endogenní obranný systém. Mají význam pro vazbu prooxidačního železa a snižování hladiny volných radikálů, ochranu GI traktu před volnými radikály a možná i pro inhibici cyklooxygenázy a lipoxygenázy v gastrointestinálním traktu. Flavonoidy a mnohé polyfenoly jsou málo biodostupné, patrně následkem konjugace s kyselinou glukuronovou nebo se sulfátem ve střevě a játrech. Naopak metylace zvyšuje metabolickou stabilitu, biologickou aktivitu a transport flavonoidů a dokonce působí inhibici proliferace nádorových buněk (Walle, 2007). V plazmě však jejich antioxidační kapacita je spíše nízká, za určitých podmínek mohou flavonoidy účinkovat i prooxidačně (Halliwell, 2007). Je to zřejmě způsobeno rychlou konjugací při glukuronidizaci a sulfataci, které je odbourávají. Konjugace lze blokovat permetylací polyfenolů, tím zvýšit jejich metabolickou stabilitu i intestinální absorpci a tak zachovat jejich biologickou aktivitu. Dietní polyfenoly z jablek bohatých na procyanidin snižují střevní absorpci exogenních oxidovaných produktů cholesterolu, ale i zvyšují jejich vylučování stolicí. Mají i inhibiční účinek na pankreatickou lipázu a snižují absorpci triacylglycerolů. (Sugiyana, 2007). Flavanony z pomerančové šťávy mají antioxidační, antialergický, hypolipidemický, vasoprotektivní a protikarcinogenní účinek. Z látek ze šťávy je nejvíce biodostupný narigenin, pak hesperidin. Šťáva z červených grepů způsobí cca za 3 hodiny vrchol plazmatické hladiny kvercetinu, což znamená, že polyfenoly se rychle vstřebávají. Neovlivňuje však hladiny kyseliny močové ani vitaminu C. Naopak zvyšuje celkovou antioxidační kapacitu, hladinu HDL, apolipoproteinu A-I a alfa-tokoferolu, snižuje hladinu oxidovaného LDL cholesterolu a apolipoproteinu B-100 (Castilla, 2006). Tato šťáva snižuje absorpci železa, šťáva z pomerančů a jablek naopak vstřebatelnost železa zvyšuje. Je zajímavé, že absorpce kvercetinu z červeného vína je menší než z cibule nebo čaje. Hladina kvercetinu po cibuli se normalizuje do 24 hodin. Je obsažena hlavně v HDL frakci cholesterolu. Anthocyaniny z ostružin - jsou to hlavně cyanidin-3-glukosid a malvidin 3-glukosid - se špatně vstřebávají, mnohem hůře než quercetin, takže jejich biodostupnost je malá. Vylučují se intaktní nebo jako metylované glukosidy močí. Konjugace cyanidinu nebo quercetinu s glukuronidy nebo sulfáty snižuje jejich antioxidační aktivitu.

Černý čaj zvyšuje hladinu polyfenolů, katechinu, flavanolů quercetinu a kaempferolu a tím i celkovou antioxidační kapacitu cca během 80 minut. Přidání mléka tyto hladiny příliš neovlivňuje, ale bílkoviny mléka mohou tvořit s polyfenoly z čaje komplexy. Extrakty ze zeleného i černého čaje obsahují mj. epigallokatechin 3-gallát (EGCG) a epikatechin 3-galát, které inhibují absorpci kyseliny listové (Alemdaroglu, 2007). Oba čaje inhibují peroxidaci, přičemž zelený čaj je cca 6x účinnější. Jejich polyfenoly jsou vstřebávány hlavně v horní části gastrointestinálního traktu. EGCG a kofein inhibují i absorpci lipidů, cholesterolu, triacylglycerolů, tuků, ale v tucích rozpustné látky jako je alfa-tokoferol. Obě tyto látky ale nepůsobí synergicky, ale odlišným způsobem. Např. absorpci kyseliny olejové neovlivňuje EGCG, ale kofein ji snižuje. Teplotou epimerizované katechiny snižují hladinu cholesterolu více než nepozměněné katechiny z čaje. Polyfenoly z čaje inhibují transport kyselin salicylové a ferulové, nejsou substrátem, ale inhibitory transportéru monokarbonových kyselin. Z nízkoalkoholického piva, z rajčat aj. se poměrně rychle vstřebává ferulová kyselina (4-hydroxy-3-metoxy-cinnamová kyselina), tedy lépe než mnohé dietní flavonoidy. Podobně se dobře vstřebává i kyselina kávová na rozdíl od velkým molekul polyfenolů jako jsou např. proanthocyanidiny. V plazmě nejsou obvykle nekonjugované polyfenoly, ale ty jsou ve formě glukuronidů, sulfátů nebo metylderivátů. Mají schopnost vázat železo. V tlustém střevě jsou metabolizovány mikroflorou na fenolické kyseliny o malé molekule (Spencer, 2003).

**Pycnogenol:**

Patří k velmi často užívaným potravinovým doplňkům. Je to extrakt z kůry borovic z jižní Francie. Obsahuje 40 aktivních složek, hlavně proanthocyanidiny, ale i polyfenoly a org. kyseliny jako je kávová, fumarová, skořicová, ferulová aj. Rychlost absorpce je velká, v krvi se objeví již za 15-20 min. Ve slinách se objeví za 1 hod., absorpci urychluje jeho konjugace s glykosidy. Vylučuje se jej cca 50 – 60 mg/den, malé množství se ztrácí perspirací. Nejvíce se dostává do tkání bohatých na prolin (v aortě je procyanidinů 10x více než v plicích). Menší molekuly jako jsou org. kyseliny pronikají i do buněk. Je jako antioxidant 50x účinnější než vitamin E, 20x účinnější než vitamin C, zlepšuje rezorpci vitaminů C a E a prodlužuje jejich účinek v organismu, zvyšuje aktivitu superoxiddismutázy (SOD), katalázy a glutathionu (GSH). Pycnogenol je výborným antioxidantem, nemá žádné vedlejší účinky, nahradí jiné antioxidanty, ale je vhodné jej doplňovat v některých obdobích i vitaminem C, E, koenzymem Q10, kyselinou alfa-lipoovou a NADH, které nemůže stoprocentně sám nahradit. Pycnogenol je netoxický, nemutagenní a nekarcinogenní. Zvyšuje vytrvalost až o 20%. Snižuje toxicitu glutamátu v mozkových buňkách. Zlepšuje pohyblivost spermií, vhodný je i u erektivní dysfunkce. Pycnogenol poněkud snižuje i nebezpečí škodlivých následků kouření.

Podává se asi obvykle 1,0 - 3,0 mg/kg hmotnosti. Pycnogenol je lepe užívat během jídla, protože zlepšuje vstřebávání vitaminu C, ale není to nutné. Dávku je vhodné rozdělit na 2 – 3 podání, raději nebrat na noc, aby se nerušil spánek.

**Glutathion (GSH, GSSG)**

Glutathion je syntezován v játrech, ale významný je i jeho příjem potravou. Za den je z jater uvolněno do cirkulace cca 14 g redukovaného glutathionu (GSH). Syntézu může snížit nedostatek cysteinu nebo přítomnost ozónu. Při oxidaci alkoholu vzniká acetaldehyd, který se může vázat na glutathion a tím snižuje hladinu GSH, ale příznivě ovlivňuje intoxikaci alkoholem. Protože se váže i na cystein, může snižovat hladinu i této aminokyseliny. Při oxidaci acetaldehydu vznikají rovněž volné radikály, kterém mohou negativně ovlivňovat hladinu GSH.

Po podání glutathionu stoupá jeho hladina s maximem za 90 – 120 min., zvýšená hladina trvá obvykle asi 3 hodiny. Vstřebává se lépe než směs kyseliny glutamové, cysteinu a glycinu, jejichž je tripeptidem. Určité množství glutathionu vznikne i po podání N-acetylcysteinu. GSH je nejvýznamnější antioxidant intracelulární. Oxidovaný glutathion (GSSG) je z buněk odstraňován vazbou na protein. GSH má mnoho příznivých vlastností, proto jeho hladina je důležitá. GSH zpětně redukuje antioxidanty pomocí NADPH enzymem reduktázou, reguluje nervovou excitabilitu zpět k normálním hodnotám, snižuje množení a uvolňování virových částic z chronicky infikovaných buněk, chrání SH-skupiny, chrání proteiny před glykací, po úraze hlavy chrání mozkové buňky. Většina těžce nemocných pacientů má nízkou hladinu GSH v krvi. Naopak u lidí s výbornou fyzickou kondicí a dobrým duševním zdravím byla nalezena jeho vysoká hladina (Lang, 2002). GSH má vztah i k hyperhomocysteinemii. GSH je součástí i enzymu glutathionperoxidázy (GPx, odstraňuje peroxidy) obsahující selen, jeho aktivitu lze zvýšit přidáním glutathionu, zinku nebo melatoninu. Jiný enzym glutathion-S-transferáza má krátký biologický poločas.

***GSH*** (redukovaný glutathion) chrání hemoglobin před glykací. Zdrojem GSH je i mateřské mléko, protože syntetická kapacita pro GSH u novorozenců ještě není plně vyvinuta. GSH je v plicích asi hlavním antioxidantem a lze ho aplikovat i přímo v aerosolu např. u plicní fibrózy. u lidí s výbornou fyzickou kondicí a dobrým duševním zdravím bývá jeho hladina vysoká. Glutathion je klíčová sloučenina při odbourávání volných radikálů, kdy ze dvou thiylových radikálů vznikne oxidovaný glutathion (GSSG), který je glutathion reduktázou redukován na GSH. Glutathion je hlavně v krvi v erytrocytech, v plazmě je ho málo. GSH zřejmě interferuje s pozdními stadii virové replikace a selektivně inhibuje obalové glykoproteiny. Dochází k poklesu množení a uvolňování virových částic z chronicky infikovaných buněk. Bylo prokázáno, že ve 36% případů nových hospitalizovaných pacientů s nějakým chronickým onemocněním (u zánětů, u kardiovaskulárních a jaterních onemocnění, u diabetu mellitus apod.) je v krvinkách nedostatek redukovaného glutathionu. Naopak u lidí s výbornou fyzickou kondicí a dobrým duševním zdravím byla nalezena jeho vysoká hladina.

Lang CA, Mills BJ, Lang HL et al.: High blood glutathione levels accompany excellent physical and mental health in women ages 60 – 103 years), J. Lab. Clin. Med. 2002, 140: 413-417.)

**Ginkgo biloba:**

Extrakt z listů stromu jinanu dvojlaločného. Obsahuje flavonové glykosidy, ginkgolidy aj. Působí jako scavenger superoxidu a (OH.). Po podání vrcholí hladina v plasmě za 1,5 - 3 hod. Má relativně malou molekulu, takže se dostává i do míst, kam vysokomolekulární antioxidanty nemohou. Zvyšuje odolnost proti nízké hladině kyslíku, zlepšuje prokrvení mozku (snižuje viskozitu krve), snižuje únavu, zlepšuje sexuální funkce. Absorptivní transepiteliální transport ginkgolidu B je závislý na pH , lehce kyselá reakce jej zlepšuje. Ginkgolid B se lépe vstřebává v horní než v dolní části tenkého střeva. Chrání před lipoperoxidací, brzdí syntézu tromboxanu, částečně inhibuje IMAO, zlepšuje sexuální funkce.

**Melatonin:**

Je antioxidantem, rozpustný ve vodě i v tucích. Antioxidační účinky melatoninu jsou známé, jeho endogenní produkce je závislá na tmě. Je produkován hlavně epifyzou v noci a je rychle uvolňován do krve. V zimě je v potravě málo antioxidantů, ale jsou dlouhé noci, proto stoupá tvorba melatoninu. Podává se i per os v dávkách 10 – 80 mg/den, hladiny až 10 000x vyšší než ty běžné se v noci objeví 60 – 150 minut po podání a zůstávají stejné po dobu cca 1,5 hod. Vylučování zvýšených hladin močí přetrvává až 9 hod. Hladina melatoninu stoupá i po orálních kontraceptivech. Málo je známo, že melatonin snižuje absorpci cholesterolu, zvláště jeho LDL frakce, snižuje i hladiny triacylglycerolů, hladinu HDL zvyšuje (Hussain, 2007). Je scavengerem nitroxidového, peroxylového a hydroxylového radikálu, blokuje singletový kyslík, chrání před lipoperoxidací a je scavengerem kyseliny chlorné. Dokáže však jen zrušit 2 volné radikály, pak je irreversibilně oxidován. Proto jako antioxidant účinkuje významně jen při suprafyziologických dávkách. Je ovšem netoxický a stimuluje i aktivitu jiných antioxidantů (např. GPx). Melatonin chrání před ionizujícím zářením 500x více než známý radioprotektor dimetylsulfoxid. Vzhledem k relativně malé molekule, takže se může dostat do blízkosti DNA a chrání ji před oxidačním poškozením. Používá se k terapii nespavosti, k urychlení adaptace při cestování, má i hypotermický účinek. Reguluje průtok krve mozkem. U Alzheimerovy choroby noční vzestup melatoninu obvykle chybí.

**Ubichinol: (Koenzym Q10, KoQ10)**

Skládá se z 10 izoprenidů, vyskytuje se ve všech buňkách (v lidském těle jsou jej cca 2 g).

Koenzym Q má 3 funkce v mitochondriích:

l) přenos redukčních ekvivalentů na elektronový transportní řetězec

2) tvorba superoxidu

3) vychytávání volných radikálů

Absorpce dietního koenzymu Q10 je pomalá vzhledem k jeho hydrofobii a vysoké molekulové hmotnosti. Absorpci lze zvýšit některými složkami v potravě, nejlépe vytvořením emulze. Nachází se prakticky ve veškeré potravě, hlavně v mase, nejvíce v příčně pruhovaných svalech a srdci, rybách, zelenině a soji. Samozřejmě i nezanedbatelné množství vzniká v těle biosyntézou z tyrosinu. Tato biosyntéza vyžaduje přítomnost nejméně 8 vitaminů a jiných látek.V těle často je ho nedostatek, protože nedostatek i jen jedné látky jeho syntézu ohrožují. Koenzym Q10 je v těle redukován s vyjímkou mozku a plic.

Příjem koenzymu Q10 působí vzestup endogenního koenzymu Q9 u myší. Nelze ani vyloučit, že koenzym Q10 působí expresi genů (Sohal, 2007). Podání koenzymu Q10 společně s alfa-tokoferolem zvyšuje u obou jejich hladiny. Koenzym Q10 šetří hladinu alfa-tokoferolu v mitochondriích in vivo.

Denní příjem je nejméně 10 mg, terapeutická dávka je 100-300 mg. Hladina koenzymu Q-10 podléhá i sezonním výkyvům, vyšší je v říjnu než v dubnu. Ke zlepšení vstřebávání koenzymu Q-10 je vhodné jej podávat těsně před jídlem, které obsahuje alespoň trochu oleje. Správná hladina koenzymu Q-10 se udrží nejvýše 3 měsíce po ukončení podávání, v té době se vrátí k původní hodnotě. Ubichinol v buňkách regeneruje thioredoxin reduktáza, důležitý intracelulární antioxidant obsahující selen. U náročného tréninku sportovců je jakoby odssáván rychle z krve koenzym Q-10, takže se nelze spoléhat na to, že se nahradí jen z potravy. Ke zvýšení výkonnosti svalů někteří autoři doporučují směs koenzymu Q-10, propionyl-L-karnitinu, nikotinamidu, riboflavinu a kyseliny pantotenové. Podobný stav jako po sportovním tréninku nastává u zvýšené činnosti štítné žlázy, kde hormony zrychlují látkovou přeměnu. Ve stáří ubývá koenzymu Q-10, játra s věkem jej produkují méně, při sledování lidí starších 90 let byli výrazně mentálně schopnější ti, kteří měli v krvi vyšší hladinu koenzymu Q-10, který chrání mozkové buňky.

Blokádou syntézy cholesterolu statiny se blokuje i biosyntéza ubichinolu Q10. Ubichinol chrání před lipoperoxidací, podílí se na regeneraci vitaminů C a E, zvyšuje výkonnost srdce, snižuje počet záchvatů anginy pectoris. Pokles KoQ10 o 25% ve tkáni už může způsobit příznaky onemocnění. Stárnutím hladina KoQ10 klesá nejdříve v srdci. Nedostatek KoQ10 oslabuje imunitní systém, klesá tvorba T-lymfocytů. Miniaturizací částeček KoQ10 je snaha zlepšit absorpci („nano-Q10“).

**Resveratrol:**

Je antioxidantem z červeného vína. Absorbuje se v jejunu hlavně ve formě glukuronidového konjugátu, stejně koluje i v krevní cirkulaci. Ve formě aglykonu je jeho biodostupnost mnohem menší, jen cca 38%.

**Niacin:**

Je prekurzorem, NADPH, který je důležitým energetickým zdrojem mj. pro redukci GSSG na GSH, což je klíčová reakce regenerace mnohých antioxidantů. Niacin zvyšuje hladinu apolipoproteinu AI a snižuje apo B, C a E, což má význam při léčení aterosklerózy.

**Selen:**

Selen ve formě selenanu je rychle a kvantitativně absorbován hlavně v ileu. Tento proces je závislý na Na+ , na energii a koncentračním gradientu. Seleničitan je absorbován zejména v jejunu, ale méně. Na koncentračním gradientu je též méně závislý. Za fyziologických podmínek většina seleničitanu je transportována s glutathionem a thioly. Nedostatek GSH inhibuje absorpci seleničitanu. GSH a L-cystein stimulují in vivo absorpci selenu. GSH však může být oxidován seleničitanem. Aminokyseliny obsahující selen se chovají stejně jako korespondující aminokyseliny se sírou. Absorpce selenomethioninu je ovšem lepší než seleničitanu. Vysoká dávka selenu jde do svalů, některé orgány mají vyšší metabolickou prioritu pro selen, např. testes (Hawkes, 2003). Zatímco biodostupnost transitních kovů vzácně překračuje 20%, selen z potravy (jak organický, tak anorganický) je absorbován přednostně z 60% a více, v některých případech dokonce ve 100%. Horší je ovšem situace u gastrointestinálních onemocnění. U těchto pacientů se často vyskytuje deficit selenu, plazmatická koncentrace selenu u pacientů na suplementární parenterální výživě je snížená až o 85%, u orální výživy cca o 20%, více u Crohnovy choroby, nebo po větší amputaci tenkého střeva, ale nikoliv u ulcerativní kolitidy. Signifikantní korelace je mezi plazmatickou hladinou selenu a absorpcí vitaminu B12, BMI, množstvím stolice, hladinou zinku a albuminu a délkou tenkého střeva. Nedostatek vitaminu B12 snižuje metylaci a exkreci selenu, takže stoupá jeho hladina v tkáních. Vysoký příjem mědi snižuje absorpci selenu a zvyšuje jeho vylučování močí. Vysoký příjem selenu tento účinek neguje (Yu, 2001). Megadávka kyseliny askorbové významně snižuje biodostupnost selenu ze seleničitanu, ale selen zvyšuje hladinu kyseliny askorbové.

Známým zdrojem selenu je brokolice a zejména česnek. Ten obsahuje více než 20 látek obsahujících síru, nebo místo ní selen. Látky jako allicin, metylallyl trisulfid aj. mají antibakteriální, antitrombotickou a protinádorovou aktivitu (Ariga , 2006).

**Magnesium:**

Hořčík je nutný k biosyntéze GSH. Není přímo antioxidantem, ale jeho nedostatek působí pokles vitaminů v séru, nízká hladina zvyšuje intracelulární vápník, tím stoupá produkce katecholaminů a volné radikály. Nerovnováha mezi příjmem a doporučenými dávkami nastává u starších lidí často. Zvláště je problematická hladina železa vzhledem k tomu, že infekce a záněty zvyšují hladinu ferritinu. Absorpce magnesia a kalcia si konkurují. Také biodostupnost kovů klesá během stárnutí. Příjem magnesia, selenu, zinku a chromu u starých lidí bývá nižší než jejich příjem v potravě. Vyšší než doporučený příjem je u železa, což může podporovat Fentonovu reakci a výskyt oxidačního stresu a tím i vznik některých chorob. Příjem u žen po menopauze by měl být nižší než u mladších, protože se neztrácí železo menstruací. Nedostatek magnesia a selenu je popisován u hospitalizovaných a u nemocných lidí.

**Mangan:**

Absorpce manganu je komplexní fyziologický proces. Je ovlivněna mnoha faktory, především železem, ale i vlákninou fytáty, vápníkem aj. (Shirina, 2006). Absorpci manganu snižuje fytin, ale nikoliv kyselina askorbová. Zvýšené množství v CNS se nalézá u nemoci šílených krav.

**Měď:**

Je součástí antioxidačního enzymu Cu,Zn-SOD. Na druhé straně však měďnaté ionty podporují Fentonovu reakci, která působí vznik nebezpečného volného hydroxylového radikálu. Proto v organismu je zachycována ceruloplasminem. Asi 10% mědi se vstřebává v tenkém střevě, nedostatek poškozuje buněčné membrány, oxidovaný mangan se hromadí v mitochondriích CNS. Měď konkuruje při vstřebávání zinku v tenkém střevě, ale podporuje tvorbu (OH.). Měď se dobře vstřebává z mateřského mléka, mnohem lépe než z mléka kravského. Zvláště nedonošenci mají malou zásobu mědi. Absorpci mědi usnadňují riboflavin, proteiny mléka a oxaláty, zatímco niacin a vápník ji snižují. Fytáty, zinek a železo téměř neovlivňují absorpci mědi. Kyselina askorbová pravděpodobně snižuje absorpci mědi a snižuje její biliární exkreci. Měď je z 90% vázána v ceruloplasminu, který má antioxidační kapacitu. Denní dávka je 20 μg/kg, bezpečná dávka 15 - 30 mg/den. Ovšem záleží hlavně na schopnosti organismu měď absorbovat.

*U Wilsonovy choroby:*je deficit ceruloplasminu, zvýšená volná Cu v krvi, což podporuje tvorbu OH., které snižují AOC. Následkem jsou degenerativní pochody extrapyramidového systému, oční čočky a jater.

Antioxidační enzym Cu,Zn-SOD, ale i kataláza a GPx zvyšují svou aktivitu po podání insulinu nebo hormonů štítné žlázy.

**Chrom:**

Chrom se v žaludeční šťávě redukuje z šestimocného na trojmocný. 3-mocný snižuje lipoperoxidaci a zvyšuje distribuční objem pro glukózu. Pikolinát chromitý je v žaludeční šťávě stabilní. Denní potřeba chromu je cca 50 - 200 μg/den. 6-mocný Cr je mutagen a karcinogen. Nedostatek chromu je u lidí s DM 2.typu.

**Zinek:**

Vstřebává se v tenkém střevě, denní dávka je : 12 - 19 mg, u dětí 50 μg/kg. Pozitivně absorpci zinku ze střeva ovlivňují niacin, bílkoviny mléka, bílkoviny zeleniny a některé aminokyseliny (např. L-cystein, L-tryptofan, L-histidin), naopak absorpci snižují thiamin, fytáty, oxaláty, kyselina askorbová a fosfor. Rovněž vegetariáni mají sníženou absorpci zinku, ne vyšší než 20%. Zinek je intracelulární prvek, antioxidant, podporuje množení buněk, zvyšuje buněčnou imunitu, je součástí asi 80 enzymů. Např. je obsažen v enzymech pro syntézu serotoninu a melatoninu. Nedostatek působí poruchu tvorby spermií, zhoršuje zrání T-lymfocytů, nedostatek je u demence, obezity aj.

Nedostatek zinku se objevuje hlavně při špatné výživě, gastrointestinálních chorobách a průjmových onemocněních. Častou příčinou je nedostatek bílkovin, což společně s nedostatkem zinku poškozuje normální buněčnou imunitu. Absorpce zinku je snížena např. kyselinou kávovou. Nedostatek zinku poškozuje i absorpci vody a elektrolytů, gastrointestinální trakt je první, kde se nedostatek projeví. Poškození nastává volnými radikály a poruchou metabolismu oxidu dusnatého, což podporuje průjmová onemocnění (Wapnir, 2000). Oxid dusnatý je příčinou i některých typů střevní malabsorpce, čemuž mohou bránit rozpustné zinečnaté sloučeniny. Suplementace železem má negativní účinek na hladinu zinku a mědi. Ale i naopak suplementace zinkem snižuje hladinu železa. Resekce části tenkého střeva nezhorší významně vstřebávání zinku ani manganu.

**Zásady antioxidační terapie:**

Zásadní chybou je myslet si, že jeden antioxidant zabrání účinku všech volných radikálů. Při terapii je nutné vzít v úvahu, které antioxidanty použijeme vzhledem k tomu, zda jsou hydrofilní, lipofilní, extracelulární, intracelulární atd., dále kdy je podat, v jakém množství a jak dlouho je podávat. Můžeme dávat epidemiologicky nejnižší nutnou dávku, nebo doporučenou či vyhovující pro daný stav nebo takovou, kterou člověk dlouhodobě toleruje. Je třeba vzít v úvahu přírodní zdroje antioxidantů jako jsou černý rybíz, jahody, ostružiny, borůvky, maliny, ale i červená (zvláště francouzská) vína, čaje, v menší míře i pivo.

**LITERATURA**

1. Alemdaroglu N.C., Wolffram S., Boissel J.P., Closs E., Spahn-Langguth H., Langguth P.: Inhibition of folic acid uptake by catechins and tea extracts in Caco-2 cells. Planta Med. 2007, 73(1):27-32.

2. Ariga T., Seki T.: Antithrombotic and anticancer effects of garlic-derived sulfur compounds: a review. Biofactors 2006, 26(2):93-103.

3. Baskaran V., Sudawara T., Nagao A.: Phospholipids affect the intestinal absorption of carotenoids in mice. Lipids 2003, 38(7):705-11.

4. Castilla P., Echarri R., Dávalos A., Cerrato F., Ortega H., Teruel J.L., Lucas M.F., Gómez- Coronado D., Ortuňo J., Lasunción M.A.: Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. Am. J. Clin. Nutr. 2006, 84(1):252-62.

5. Devaraj S., Jialal I.: Failure of vitamin E in clinical trials: is gamma-tocopherol the answer? Nutr. Rev. 2005, 63(8):290-3.

6. Halliwell B.: Dietary polyphenols:good, bad, or indifferent for your health? Cardiovasc. Res. 2007, 73(2):341-7.¨

7. Hawkes W.C., Alkan F.Z., Oehler L.: Absorption, distribution and excretion of selenium from beef and rice in healthy North American men. J. Nutr. 2003, 133(11):3434-42.

8. Hayes K., Pronczuk A., Perlman D.: Vitamin E in fortified cow milk uniquely enriches human plasma lipoproteins. Am. J. Clin. Nutr. 2001, 74(2):211-8.

9. Hussain S.A.: Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats. J. Pineal Res. 2007, 42(3):267-71.

10. Jiang Q., Christen S., Shigenaga M.K., Ames B.N.: Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in US diet, deserves more attention. Am. J. Clin. Nutr. 2001, 74(6):714-22.

11. Kand´ar R., Zaková P., Muzákovaí V.: Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. Clin. Chim. Acta 2006, 365(1-2):249-56.

12. Khan N.C., West C.E., de Pee S., Bosch D., Phuong H.D., Hulshof P.J., Khoi H.H., Verhoef H., Hautvast J.G.: The contribution of plant foods to the vitamin A supply of lactating women in Vietnam: a radomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2007, 85(4):1112-20.

13. Lang CA, Mills BJ, Lang HL et al.: High blood glutathione levels accompany excellent physical and mental health in women ages 60 – 103 years), J. Lab. Clin. Med. 2002, 140: 413-417.)

14. Layrisse M., Garcia-Casal M.N., Solano L., Barón M.A., Arguello F., Llovera D., Ramírez J., Leets I., Tropper E.: New property of vitamin A and beta-carotene on human iron absorption: effect on phytate and polyphenols as inhibitors of iron absorption. Arch. Latinoam. Nutr. 2000, 50(3):243-8.

15. O´Sullivan L., Ryan L., O´Brien N.: Comparison of the uptake and secretion of carotene and xanthophyll carotenoids by Caco-2-intestinal cells. Br. J. Nutr. 2007, 98(1):38-44.

16. Reboul E., Thap S., Perrot E., Amiot M.J., Lairon D., Borel P.: Effect of the main dietary antioxidants (carotenoids, gamma-tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on alpha-tocopherol absorption. Eur. J. Clin. Nutr. 2007, 61(10):1167-73.

17. Shirina L.I., Mazo V.K.: Mineral substance in human nutrition. Manganese: absorption and bioavailability. Vopr. Pitan. 2006, 75(5):4-14.

18. Sohal R.S., Forster M.J.: Coenzyme Q, oxidative stress and aging. Mitochondrion. 2007, Suppl.:S103-11.

19. Spencer J.P.: Metabolism of tea flavonoids in the gastrointestinal tract. J. Nutr. 2003, 133(10):3255S-3261S.

20. Sugiyama H., Akazome Y., Shoji T., Yamaguchi A., Yasue M., Kanda T., Ohtake Y.: Oligomeric procyanidins in apple polyphenol are main active components for inhibition of pancreatic lipase and triglyceride absorption. J. Agric. Food Chem. 2007, 55(11):4604-9.

21. Svilaas AS., Sakhi A.K., Andersen L.F., Svilaas T., Stroem E.C., Jacobs D.R.Jr., Ose L., Blomhoff R.: Intakes of Antioxidants in Coffee, Wine, and Vegetables Are Correlated with Plasma Carotenoids in Humans. J. Nutr. 2004, 134:562-7.

22. Takaishi N., Yoshida K., Satsu H., Shimizu M.: Transepithelial transport of alpha-lipoic acid across human intestinal Caco-2 cell monolayers. J. Agric. Food Chem. 2007, 55(13):5253-9.

23. Unlu N.Z., Bohn T., Francis D.M., Nagaraja H. N., Clinton S.K., Schwartz S.J.: Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato souce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. Br. J. Nutr. 2007, 98(1):140-6.

24. Walle T., Wen X., Walle U.K.: Improving metabolic stability of cancer chemoprotective polyphenols. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007, 3(3):379-88.

25. Wapnir R.A.: Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract.J. Nutr. 2000, 130(Suppl.):1388S-92S.

26. Wróblewski K.: Can the administration of large doses of vitamin C have a harmful effect? Pol. Merkur Lekarski 2005, 19(112):600-3.

27. Yu S., Beynen A.C.: The lowering effect of high copper intake on selenium retention in weaning rats depends on the selenium concentration on the diet. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl), 2001, 85(1-2):29-37.