

**PROSPEŠNÉ ÚČINKY ĽANOVÝCH SEMIEN A ICH PRODUKTOV
V PREVENCII CIVILIZAČNÝCH OCHORENÍ**
BENEFICIAL EFFECTS OF FLAXSEEDS AND THEIR PRODUCTS IN
PREVENTION OF CIVILIZATION DISEASES

Szabadosová Viktória, Hijová Emília, Bomba Alojz

Ústav experimentálnej medicíny, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach

Summary

Malignant tumors represent 20-25 % share of the second most common cause of death in most developed countries of the world, after cardiovascular diseases. In the last years is a growing interest in the use of substances of natural origin for the prevention and treatment of various diseases. Results obtained from different studies show that substances of natural origin are appropriate to prevent and treat various civilization diseases, which include the ever-expanding colon cancer. The use of substances of natural origin is one possibility for reducing the risk of colorectal cancer.

Key words: flaxseed, colorectal cancer, prevention

ÚVOD

Zhubné nádory predstavujú podielom 20-25 % druhú najčastejšiu príčinu smrti vo väčšine vyspelých štátoch sveta, hneď po ochorení obehovej sústavy. Aj na Slovensku podobne ako v iných vyspelých štátoch, dochádza k postupnému nárastu počtu úmrtí na zhubné nádory, a to približne od roku 1930 (Kaušitz et al., 2003).

Rakovina hrubého čreva a konečníka predstavujú druhú najčastejšiu príčinu úmrtí zo všetkých letálne sa končiacich prípadov nádorových ochorení a sú najrozšírenejšou gastrointestinálnou malignitou. Priemerne každý rok v celosvetovom meradle sa diagnostikuje približne 783 000 nových prípadov karcinómu kolóna a rekta a asi 437 000 ľudí na toto ochorenie zomrie (Prochotský, 2006). Slovensku patrí popredné miesta s najväčším výskytom rakoviny hrubého čreva a konečníka, hneď po Českej republike a Maďarsku. Rakovina hrubého čreva patrí medzi zhubné nádory, ktorých incidencia sa neustále zvyšuje. Za posledných 30 rokov sa u nás jeho incidencia skoro štvornásobila (Ondrušová et al., 2007). Napriek novým diagnostickým metódam, modifikácii chirurgických techník a terapie, sa výsledky liečby za posledných päťdesiat rokov zlepšili len minimálne. Preto prevencia kolorektálneho karcinómu je v ostatnom období predmetom záujmu rôznych štúdií.

K vzniku rakoviny hrubého čreva prispieva mnoho faktorov. Ide o súhrn genetických a exogénnych faktorov. Jedným z exogénnych faktorov je aj nevhodná strava, ktorá sa do organizmu dostáva prostredníctvom gastrointestinálneho traktu, kde sa spracováva, a je nositeľom chemických mutagénov, respektíve karcinogénov, ako sú napr. heterocyklické amíny, nitrosamíny, reaktívne formy kyseliny a iné. Avšak oveľa častejšie faktory výživy ovplyvňujú promočnú a progresívnu fázu karcinogenézy, kedy sa vývoj a diseminácia malígneho procesu buď časovo urýchľuje, alebo sa spomaľuje, eventuálne i zastaví. Faktory vonkajšieho prostredia, hlavne výživa, sú významné pri vzniku karcinómu kolorekta predovšetkým na báze interakcie: genetická predispozícia – vonkajšie prostredie, respektíve výživa (Jablonská et al., 2000). Odhaduje sa, že zmenou životného štýlu a výživou sa dá predísť až 30-40 % všetkých druhov rakoviny (Divisi et al., 2006).

Je všeobecne známe, že strava bohatá na rastlinnú potravu znižuje riziko vzniku niektorých ochorení, najmä kardiovaskulárnych a niektorých nádorových. Práve preto sa odporúča zvýšená konzumácia rastlinnej potravy, vrátane celozrnných obilnín, ovocia a zeleniny. Látky prírodného pôvodu zohrávali a aj zohrávajú dôležitú úlohu pri vývoji

nových liečiv, hlavne v oblasti terapie nádorových a kardiovaskulárnych chorôb. Približne 40 % účinných látok, ktoré boli zavedené do terapeutickkej praxe, sú látky prírodného pôvodu alebo ich deriváty, a u chemoterapeutík nádorových ochorení je to až 60 % (Hung et al., 2004). Odhaduje sa, že celosvetovo má nízky príjem ovocia a zeleniny za následok asi 19 % prípadov rakoviny tráviaceho traktu, 31 % prípadov ischemickej srdcovej choroby a 11 % srdcových príhod. Naopak dostatočný prísun ovocia a zeleniny by mohol každoročne na svete zachrániť 2,7 milióna životov, pretože bolo dokázané, že ovocie a zelenina ako súčasť každodennej stravy môže pôsobiť obzvlášť ako prevencia obezity, srdcovo-cievnych ochorení a niektorých druhov rakoviny (Kohout, 2004).

Ľan siaty (*Linum usitatissimum*) je úžitková rastlina, ktorú môžeme rozdeliť z hospodárskeho hľadiska na: priadny, olejno-priadny a olejný. V minulosti sa používal na rôzne účely a jeho pozitívne účinky popisoval aj grécky lekár Hippokrates v 5. storočí pred n. l. Slúžil ako potrava a krmivo pre zvieratá, používal sa na výrobu plátna a takisto ako liek. V súčasnej dobe na základe jeho blahodárnych účinkov našiel obrovské uplatnenie ako zdraviu prospešný a preventívny prostriedok.

Najväčšie uplatnenie našiel u ľudí s gastrointestinálnymi problémami, ako sú zápchy, poškodenie čreva vplyvom nadmerného používania preháňadiel, hnačky, pri divertikulitíde, pri syndróme dráždivého čreva, ulceróznej kolitíde, pri gastritíde a enteritíde. Ľanové semená sa takisto používajú pri kardiovaskulárnych ochoreniach, pri ateroskleróze a hypertenzii. Používa sa aj pri liečbe akné, pri poruche pozornosti sprevádzanej hyperaktivitou (ADHD), pri obličkových problémoch ako dôsledok ochorenia *Lupus erythematosus* (SLE), pri zmiernení symptómov menopauzy a bolesti prsníkov. Takisto sa ukázal prospešný pri diabete, obezite a znižovaní váhy, pri HIV/AIDS, depresii, pri urinárnych infekciách, malárii a pri reumatoidnej artritíde. Niektorí ľudia používajú jeho prospešné účinky v prevencii rakoviny prsníkov, prostaty, pľúc a hrubého čreva (Craig, 1999; Hasler et al., 2000; Lachance et al., 2001; Ranich et al., 2001).

Ľanové semená majú vysoký obsah vlákniny, ktoré zaraďujeme medzi prebiotiká, nakoľko nie sú rozkladané ľudskými tráviacimi enzýmami, prechádzajú tráviacou trubicou, napučiavajú, a tým zvyšujú objem stolice a vyprázdňovanie čreva. Okrem vlákniny sú najväčším zdrojom lignanov, až 301 129 µg/100g čerstvej hmotnosti ľanových semien, čo je približne 10-krát viac ako obsah v sezamových semenách. Lignany sú fytoestrogény s estrogénnou aj antiestrogénnou aktivitou a takisto majú antioxidantnú aktivitu. Rastlinné lignany sa v gastrointestinálnom trakte menia na enterolignany, ktoré následne môže ľudské telo asimilovať. Takisto sú najbohatším zdrojom omega-3 mastných kyselín hlavne kyseliny alfa-linolénovej (ALA). Okrem týchto účinných látok ľanové semená sú zdrojom aj rôznych minerálnych látok a vitamínov (Touré a Xueming, 2010).

Cieľom práce bolo posúdiť účinok experimentálne aplikovaného ľanového oleja potkanom kŕmených vysoko tukovou diétou v kombinácii s prokarcinogénom na aktivitu bakteriálnych enzýmov, koncentráciu lipidových parametrov a žlčových kyselín.

MATERIÁL A METÓDY

Potkany kmeňa Wistar (n = 48) vo veku 6 mesiacov s priemernou živou hmotnosťou 377,04 ± 18,41 g boli chované v konvenčných podmienkach Centrálného zvieratníka LF UPJŠ. Kŕmené boli vysoko tukovým krmivom (Biofer, s r.o., SR) s obsahom tuku do 10 % na kg krmiva ako aj konvenčným laboratórnym MP krmivom s obsahom tuku do 2,5 %, napájané pitnou vodou *ad libitum* s dennou kontrolou spotreby krmiva a vody. Experiment bol schválený Štátnou veterinárnou a potravinovou správou SR v súlade s legislatívnymi ustanoveniami. Dĺžka experimentu bola 8 týždňov, pričom dva týždne po jeho začatí bol všetkým zvieratám subkutánne aplikovaný prokarcinogén dimethylhydrazín (N,N-

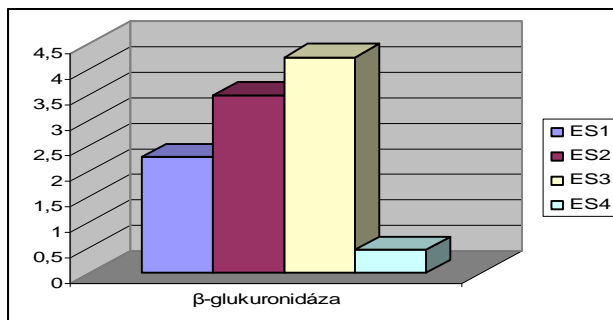
Dimethylhydrazine, DMH, Merck, Nemecko) indukujúci rakovinu kolónu u laboratórnych zvierat v dávke 20 mg.kg⁻¹ živej hmotnosti, 2-krát s týždenným odstupom.

Zvieratá boli rozdelené do štyroch experimentálnych skupín. Experimentálna skupina 1 (ES1) bola kŕmená vysoko tukovým krmivom, ES2 bola kŕmená konvenčným laboratórnym MP krmivom s aplikáciou dimethylhydrazínu. V tretej experimentálnej skupine (ES3) sa kumulovali dva rizikové faktory, vysoko tuková diéta a karcinogéza iniciovaná DMH. Štvrtá skupina ES4 tzv. liečená skupina t.j. kombinácia vysoko tukovej diéty a DMH bola doplnená ľanovým olejom (Dr. Kulich Pharma, ČR) v dávke 2 % na kg vysoko tukového krmiva. Po ukončení experimentu bol v celkovej anestéze (ketamín v dávke 100 mg.kg⁻¹ + xylazín 15 mg.kg⁻¹ ž. hm., i. p.) zvieratám odoberatý biologický materiál (vzorky obsahu kolónu a krv).

Odobraté čerstvé vzorky obsahu kolónu boli využité na stanovenie aktivity bakteriálneho enzýmu β-glukuronidázy (β-GLUKUR), API ZYM kitom (firmy BioMérieux, Francúzsko) podľa návodu výrobcu a vyjadrená škálou od 0 (negatívna reakcia) do 5 (maximálna aktivita). Vzorky krvi získané punkciou zo srdca boli centrifugované pri 2500 G.15 min.⁻¹ a získané krvné sérum bolo použité pre stanovenie koncentrácie žlčových kyselín komerčným kitom (Trinity Biotech, Írsko) a lipidových parametrov kitmi (Biolatest, ČR). Pre stanovenie významnosti rozdielov medzi kontrolnou a experimentálnymi skupinami boli použité Studentov *t*-test a ANOVA.

VÝSLEDKY

Počas experimentu nedošlo k veľkej zmene priemernej živej hmotnosti zvierat v rámci všetkých zvierat. Na konci experimentu bol zaznamenaný nárast hmotnosti v ES1 o 2,06 % a v ES3 o 1,9 %, kým v ES2 bol pokles hmotnosti o 8,8 % a v ES4 o 1,4 %. Nárast hmotnosti koreloval so spotrebou krmiva. Aktivita enzýmu β-glukuronidázy bola v experimentálnej skupine s aplikáciou DMH (ES2) signifikantne vyššia ($p < 0,001$) ako v skupine kŕmenej vysoko tukovým krmivom (ES1), avšak kombinácia vysoko tukového krmiva s prokarcinogénnou látkou vyvolalo väčší nárast aktivity tohto enzýmu oproti skupinám ES1 a ES2. Po aplikácii ľanového oleja došlo k signifikantnému zníženiu ($p < 0,001$) aktivity β-glukuronidázy oproti ES3.



Obr. 1 Aktivita β-glukuronidázy

Koncentrácia sledovaných parametrov bola v skupinách ES1 a ES2 podobná. V skupine ES3, kde sa kumulovali dva rizikové faktory, bola koncentrácia sledovaných parametrov zvýšená signifikantne pri celkovom cholesterole ($p < 0,001$), triacylglyceroloch ($p < 0,01$) a nesignifikantne u žlčových kyselín. Aplikácia ľanového oleja v krmive koncentráciu

celkového cholesterolu neovplyvnila pričom koncentrácia triacylglycerolov a žlčových kyselín bola signifikantne znížená ($p < 0,001$; $p < 0,05$; jednotlivo).

Tab. 1 Zmeny lipidových parametrov a koncentrácie žlčových kyselín

Skupiny	Celkový cholesterol	Triacylglyceroly	Žlčové kyseliny
ES1	0,87 ± 0,15	0,69 ± 0,19	16,66 ± 6,38
ES2	0,83 ± 0,22	0,68 ± 0,30	16,84 ± 6,33
ES3	1,39 ± 0,22	1,05 ± 0,32	21,00 ± 7,33
ES4	1,34 ± 0,29	0,64 ± 0,20***	12,05 ± 2,77*

Štatistická významnosť ES3/ES4 * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

DISKUSIA

Existuje niekoľko experimentálnych štúdií popisujúcich vplyv bakteriálnych enzýmov na vývoj kolorektálneho karcinómu. Bakteriálne enzýmy sú známe svojou schopnosťou meniť prokarcinogény na karcinogény, produkovať mutagény a rôzne tumor promótoary. K týmto enzýmom patria niektoré glukozidázy, β -glukuronidáza, nitroreduktáza, azoreduktáza, arylsulfatáza a alkohol dehydrogenáza, ktoré sú schopné metabolizovať širokú paletu látok prijatých potravou, formovaním toxicky aktívnych látok (McBain a Macfarlane, 1998). Ich zvýšená aktivita je spojená s rizikom karcinogenézy, pričom sa zvyšuje aj riziko vzniku nádorov. Niektoré glykozidázy hydrolyzujú glykozidy rastlinného pôvodu a uvoľňujú mutagénny aglykon (Goldin, 1990). Hydrolýzu konjugátov glukuronidov katalyzuje β -glukuronidáza. Mnohé z glukuronidových konjugátov sa objavujú v žlči a baktérie z týchto inaktívnych glukuronidových konjugátov uvoľňujú karcinogény v aktívnej forme (Jablonská et al., 2000). Skrúingom 20 čistých kultúr intestinálnych baktérií patriacich do šiestich rodov sa dokázalo, že *Bacteroides ovatus* syntetizuje predovšetkým veľké množstvo β -glukozidázy, zatiaľ čo *B. fragilis*, *B. vulgatus* a *Bifidobacterium pseudolongum* syntetizujú vysokú hladinu β -glukuronidázy. Vo všeobecnosti bifidobaktérie a *Lactobacillus acidophilus* neproduktujú signifikantné množstvo azoreduktázy. Avšak všetkých päť študovaných klostrídií (*Clostridium bif fermentans*, *C. septicum*, *C. perfringens*, *C. sporogenes* a *C. butyricum*) produkujú nitroreduktázu a azoreduktázu rovnako ako skúmané baktérie rodu *Bacteroides*. *Escherichia coli* a *C. perfringens* syntetizujú veľké množstvo nitroreduktázy (McBain a Macfarlane, 1998). V inej štúdií, kde sa porovnávala aktivita týchto bakteriálnych enzýmov u klostrídií a *Bacteroides* izolovaných z ľudskej stolice, sa dokázala vyššia aktivita týchto enzýmov u *C. paraputrificum* a *C. clostridiiforme* oproti ostatným testovaným anaerómom. Aktivita nitroreduktázy u *C. paraputrificum* izolovaného zo stolice pacientov s rakovinou hrubého čreva bola signifikantne vyššia ako u zdravých jedincov (Nakamura et al., 2002). Preto jednou z možností modulácie aktivity bakteriálnych enzýmov je aj modulácia mikroflóry tráviaceho traktu. Výsledkom zníženia aktivity bakteriálneho enzýmu v našom experimente môže byť vplyvom účinku vlákniny ako prebiotikum v ľanových semenách. Existuje niekoľko *in vivo* štúdií, ktoré popisujú práve antikarcinogénny účinok prebiotík vzhľadom na zníženie aktivity bakteriálnych enzýmov. Prebiotiká zvyšujú počet bifidobaktérií v gastrointestinálnom trakte, ktoré vykazujú nízku aktivitu β -glukuronidázy a potláčajú aktivitu enzýmov metabolizujúcich karcinogény (De Preter et al., 2008; Hughes a Rowland, 2001).

Vysokotuková diéta a vysoký obsah červeného mäsa v diéte je rizikovým faktorom pre vznik rakoviny hrubého čreva. Dlhodobé sledovanie obyvateľstva a laboratórne vyšetrenia ukazujú, že na vznik niektorých rakovinových ochorení majú vplyv stravovacie návyky a určité zložky potravy (Kuzma, 2006). Podiel mastných kyselín v strave hrá dôležitú úlohu v procese vzniku kolorektálneho karcinómu. Zdraviu prospešný je správny pomer omega-3 ku

omega-6, a to 1:1 až 1:4. Nesprávny pomer týchto mastných kyselín vedie k mnohým civilizačným ochoreniam (Pramuková a Bomba, 2009). Niekoľko *in vivo* aj *in vitro* štúdií dokázali, že omega-6 mastné kyseliny prispievajú k tumorigenéze, kým omega-3 mastné kyseliny majú antitumorigénny účinok. Dôkazom toho bol aj experiment, kedy porovnávali účinok ľanových semien, ktoré sú bohatým zdrojom omega-3 mastných kyselín oproti kukurici, ktorá má vysoký obsah omega-6 mastných kyselín (Bommareddy et al., 2006). Vysokotuková diéta má za následok zvýšenie celkového cholesterolu a triacylglycerolov, avšak využitie ľanových semien v strave, tieto parametre znižuje, čo sa podarilo čiastočne dokázať aj v našom experimente (Pan et al., 2009; Prasad, 2009; Prasad, 1999). Takisto došlo k zvýšeniu koncentrácie triacylglycerolov vplyvom aplikácie DMH a vysokotukovej diéty, avšak tu sme dokázali benefit ľanového oleja. Esenciálne polynenasýtené mastné kyseliny ako kyselina linolová n-6 (LA) a kyselina linolénová n-3 (ALA) sú prekurzormi polynenasýtených mastných kyselín s dlhým reťazcom ako kyselina arachidónová a kyselina dokozahexaénová. Konzumáciou omega-6 a omega-3 polynenasýtených mastných kyselín dochádza k zníženiu triglyceridov v krvi, a to zvýšením oxidácie mastných kyselín aktiváciou transkripčného faktoru PPAR- α alebo znížením aktivity SREBP-1 inhibujúcej lipogézu (Rodríguez-Cruz et al., 2005).

Žlčové kyseliny hrajú kľúčovú úlohu v metabolizme tukov. Majú detergentný účinok, emulgujú tuky z potravy a stabilizujú žlčové lipidy. Primárne žlčové kyseliny sú syntetizované z cholesterolu v hepatocytoch, 2 až 5 % žlčových kyselín nie je v tenkom čreve absorbované a dostáva sa do hrubého čreva. Baktérie prítomné v hrubom čreve sú schopné dekonjugovať taurínové a glycinové deriváty žlčových kyselín, niektoré z týchto baktérií tieto deriváty odštepujú. Niektoré odštepujú 7-alfa-hydroxylovú skupinu a tvoria tak sekundárne žlčové kyseliny, z cholátu tak vzniká deoxycholát a z chenodeoxycholátu lithocholát. Sekundárne žlčové kyseliny sa buď vylučujú stolicou alebo sú reabsorbované (enterohepatálny obeh). Bolo dokázané, že sekundárne žlčové kyseliny podporujú vznik kolorektálneho karcinómu (Bayerdörffer et al., 1995; Tocchi et al., 1996). Vysokotuková diéta s aplikáciou prokarcinogénnej látky vyvolalo výrazné zvýšenie koncentrácie žlčových kyselín v sére, pričom aplikáciou ľanového oleja došlo k zníženiu koncentrácie žlčových kyselín, čo je ďalší parameter, ktorý poukazuje na potenciálny preventívny účinok ľanových semien.

ZÁVER

Na základe získaných výsledkov môžeme skonštatovať, že využitie ľanového oleja môže mať potenciálne preventívne účinky na vývoj kolorektálneho karcinómu na modeli chemicky indukovanej karcinogenézy vyvolanej DMH a na modeli zvýšeného príjmu tukov v strave ako jedného z rizikových faktorov vzniku rakoviny hrubého čreva a konečníka.

Pod'akovanie: This work was supported by the grant VEGA 1/0372/10 and partially supported by the Agency of the Slovak Ministry of Education for the Structural Funds of the EU, under project ITMS: 26220120058 (40 %).

LITERATÚRA

1. BAYERDÖRFFER, E., MANNES, G.A., OCHSENKÜHN, T., DIRSCHEDL, P., WIEBECKE, B., PAUMGARTNER, G. 1995. Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas. In *Gut*, vol. 36, 1995, no. 2, p. 268-273.

2. BOMMAREDDY, A., ARASADA, B.L., MATHEES, D.P., DWIVEDI, C. 2006. Chemopreventive effects of dietary flaxseed on colon tumor development. In *Nutr. Cancer*, vol. 54, 2006, no. 2, p. 216-222.
3. CRAIG, W.J. 1999 Health-promoting properties of common herbs. In *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 70, 1999, no. 3, p. 491-499.
4. DE PRETER, V., RAEMEN, H., CLOETENS, L., HOUBEN, E., et al. 2008. Effect of dietary intervention with different pre- and probiotics on intestinal bacterial enzyme activities. In *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, 2008, no. 2, p. 225-231.
5. DIVISI, D., DI TOMMASO, S., SALVEMINI, S., GARRAMONE, M., CRISCI, R. 2006. Diet and cancer. In *Acta Biomed*, vol. 77, 2006, no. 2, p. 118-123.
6. GOLDIN, B.R. 1990. Intestinal microflora – metabolism of drugs and carcinogens. In *Ann. Med.*, vol. 22, 1990, p. 43-48.
7. HASLER, C.M., KUNDRAT, S., WOOL, D. 2000. Functional foods and cardiovascular disease. In *Curr. Atheroscl Rep.*, vol. 2, 2000, p. 467-75.
8. HUGHES, R., ROWLAND, I.R. 2001. Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. In *Carcinogenesis*, vol. 22, 2001, no. 1, p. 43-47.
9. HUNG, H.C., JOSHIPURA, K.J., JIANG, R., HU, F.B., HUNTER, D., SMITH-WARNER, S.A., COLDITZ, G.A., ROSNER, B., SPIEGELMAN, D., WILLETT, W.C. 2004. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. In *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 96, 2004, no. 21, p. 1577-1584.
10. JABLONSKÁ, M. et al. 2000. Kolorektálny karcinóm-časná diagnóza a prevence. Praha: GRADA Publishing, 2000. s. 22-36, ISBN 80-7169-777-X.
11. KAUŠITZ, J., ALTANER, Č., et al. 2003. Onkológia. VEDA, 2003. s. 3-31, ISBN 80-224-0711-9.
12. KOHOUT, P. 2004 Význam ovocia a zeleniny v našej strave. Fórum zdravej výživy, Unilever, 2004, s. 1-3.
13. KUZMA, I. 2006. Rakovina hrubého čreva a konečníka (Rady nielen pre postihnutých). Komprint spol. s.r.o., Bratislava, 2006. s. 10-14, ISBN 80-89201-25-3.
14. LACHANCE, P.A., NAKAT, Z., JEONG, W.S. 2001. Antioxidants: an integrative approach. In *Nutr.*, vol. 17, 2001, p. 835-838.
15. MCBAIN, A.J., MACFARLANE, G.T. 1998. Ecological and physiological studies on large intestinal bacteria in relation to production of hydrolytic and reductive enzymes involved in formation of genotoxic metabolites. In *J. Med. Microbiol.*, vol. 47, 1998, no. 5, p. 407-416.
16. NAKAMURA, J., KUBOTA, Y., MIYAOKA, M., SAITOH, T., MIZUNO F., BENNO, Y. 2002. Comparison of four microbial enzymes in *Clostridia* and *Bacteroides* isolated from human feces. In *Microbiol. Immunol.*, vol. 46, 2002, no. 7, p. 487-490.
17. ONDRUŠOVÁ, M., PLEŠKO, I., SAFAEI-DIBA, Ch., OBŠITNÍKOVÁ, A., ŠTEFAŇÁKOVÁ, D., ONDRUŠ, D. 2007. *Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]*. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 [cit. 1.1.2010]. Dostupné na internete: <<http://www.nor-sk.org>>. ISBN 978-80-89292-05-9.
18. PAN, A., YU, D., DEMARK-WAHNEFRIED, W., FRANCO, O. H., LIN, X. 2009. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. In *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 90, 2009, p. 288-297.
19. PRAMUKOVÁ, B., BOMBA, A. 2009. Polynenasýtené mastné kyseliny a rastlinné extrakty v prevencii kardiovaskulárnych chorôb. In *Ateroskleróza*, roč. XIII, 2009, č. 1-2, s. 38-42.

20. PRASAD, K. 2009. Flaxseed and cardiovascular health. In *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 54, 2009, no. 5, p. 369-377.
21. PRASAD, K. 1999. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglucoside isolated from flaxseed. In *Circulation*, vol. 99, 1999, no. 10, p. 1355-1362.
22. PROCHOTSKÝ, A. 2006. Karcinóm hrubého čreva a konečníka, Bratislava: Litera Medica, 2006. s. 19-31, ISBN 80-967189-4-0.
23. RANICH, T., BHATHENA, S.J., VELASQUEZ, M.T. 2001. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. In *J. Ren. Nutr.*, vol. 11, 2001, no. 4, p. 183-93.
24. RODRÍGUEZ-CRUZ, M., TOVAR, A.R., DEL PRADO, M., TORRES, N. 2005. Molecular mechanisms of action and health benefits of polyunsaturated fatty acids. In *Rev. Invest. Clin.*, vol. 57, 2005, no. 3, p. 457-472.
25. TOCCHI, A., BASSO, L., COSTA, G., LEPRE, L., LIOTTA, G., MAZZONI, G., SITA, A., TAGLIACOZZO, S. 1996. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? In *Surgery Today*, vol. 26, 1996, no. 2, p. 101-104.
26. TOURÉ, A., XUEMING, X. 2010. Flaxseed Lignans: Source, Biosynthesis, Metabolism, Antioxidant Activity, Bio-Active Components, and Health Benefits. In *Comprehensive reviews in food science and food safety*, vol. 9, 2010, p. 261-269.

Kontaktná adresa:

RNDr. Viktória Szabadosová, Ústav experimentálnej medicíny LF UPJŠ v Košiciach, Trieda SNP č. 1, 040 11 Košice, e-mail: viktoria.szabados@gmail.com