

Grażyna Klupińska
 Anna Mordalska
 Ewa Walecka
 Jan Chojnacki
 Aleksander Szadkowski

OCENA WYBRANYCH PARAMETRÓW METABOLIZMU TLENOWEGO U OSÓB ZAMIESZKAŁYCH W DUŻEJ AGLOMERACJI MIEJSKIEJ POTENCJALNIE NARAŻONYCH NA PEWNE CZYNNIKI O DZIAŁANIU RAKOTWÓRCZYM I ZAKAŻONYCH *HELICOBACTER PYLORI**

EVALUATION OF OXYGEN METABOLISM PARAMETERS IN PEOPLE LIVING IN LARGE CITY AGGLOMERATION POTENTIALLY EXPOSED TO SOME CARCINOGENIC ENVIRONMENTAL FACTORS AND INFECTED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Z Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych
 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Wstęp. Statystycznie wysoka zapadalność na nowotwory przewodu pokarmowego na terenie Łodzi była pobudką do podjęcia oceny wpływu szkodliwych czynników środowiskowych zakażenia *Helicobacter pylori* na wybrane parametry metabolizmu tlenowego. **Materiał i metody.** Badania wykonano u 50 osób, mieszkających i pracujących w centralnej części Łodzi, narażonych na rakotwórcze czynniki środowiskowe, wśród których u 25 osób stwierdzono zakażenie *Helicobacter pylori*, a u 25 nie. Grupę porównawczą stanowiło 50 osób, mieszkańców wsi województwa łódzkiego bez wymienionego narażenia, które również podzielono na dwie 25-osobowe grupy: z zakażeniem *Helicobacter pylori* i bez zakażenia. U każdego badanego oznaczano w surowicy krwi: aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationu (Gpx), stężenie dwualdehydu malonowego (MDA) i całkowitą aktywność antyoksydacyjną osocza (TAA). **Wyniki.** W grupie osób narażonych na środowiskowe czynniki rakotwórcze i jednocześnie zakażonych *Helicobacter pylori* aktywność SOD, Gpx oraz TAA była niższa niż u zakażonych i niebędących pod wpływem szkodliwych czynników środowiskowych, wyższe natomiast było stężenie MDA w surowicy krwi. U mieszkańców Łodzi niezakażonych *Helicobacter pylori* wartości badanych parametrów nie różniły się znacząco w porównaniu z osobami zakażonymi. U mieszkańców województwa łódzkiego bez obecności bakterii w porównaniu z grupą osób zakażonych różnice były statystycznie znamienne. **Wnioski.** Przeprowadzone badania wykazały istotne zaburzenia układu oksydacyjno-antyoksydacyjnego u osób narażonych na rakotwórcze czynniki środowiskowe. Wpływ dodatkowego czynnika zaburzającego metabolizm tlenowy organizmu, jakim jest zakażenie *Helicobacter pylori*, u mieszkańców Łodzi nie odgrywał znaczącej roli. Med. Pr. 2003; 54 (6): 549–553

SŁOWA KLUCZOWE: środowisko, *Helicobacter pylori*, metabolizm tlenowy

ABSTRACT

Background: Statistically high prevalence of malignant neoplasm of digestive organs in the city of Łódź encouraged us to make an attempt to evaluate effects of adverse environmental factors and *Helicobacter pylori* infection on the selected parameters of oxygen metabolism. **Materials and Methods:** The study group consisted of 50 Łódź inhabitants, living and working in the center of the city, exposed to carcinogenic environmental factors. Of this number, 25 subjects were infected with *Helicobacter pylori* and 25 subjects were free from the infection. The control group comprised 50 non-exposed persons living in the Łódź voivodship. The control group was also divided into two sub-groups: 25 persons with and 25 persons without *Helicobacter pylori* infection. In each subject, blood serum superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) activity, as well as malonic dialdehyde (MDA) concentration and total plasma antioxidative activity (TAA) were determined. **Results:** In the group of subjects exposed to carcinogenic environmental factors and also infected with *Helicobacter pylori*, activity of SOD, GPx and TAA was lower than in the infected subjects without risk of exposure to adverse environmental factors, but MDA concentrations were found to be higher. The values of the parameters studied did not differ significantly among the Łódź inhabitants without *Helicobacter pylori* compared to infected subjects. However, in inhabitants of the Łódź voivodship without *Helicobacter pylori* infection, the differences were statistically significant in comparison with the infected group. **Conclusions:** The examinations revealed significant disorders of the oxidation-antioxidation system in subjects exposed to carcinogenic environmental factors. An additional factor, i.e., *Helicobacter pylori* infection, which potentially impair oxygen metabolism, did not exert significant effect on the inhabitants of Łódź. Med Pr 2003; 54 (6): 549–553

KEY WORDS: environment, *Helicobacter pylori*, oxygen metabolism

Nadesłano: 4.04.2003

Zatwierdzono: 27.10.2003

Adres autorów: pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, e-mail: eva.maria@interia.pl

© 2003, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że czynniki środowiskowe odgrywają dużą rolę w rozwoju nowotworów. Wynika to z ekspozycji na czynniki rakotwórcze obecne w miejscu pracy oraz w środowisku naturalnym, którego ele-

mentami są między innymi powietrze, woda, gleba (1,2,3,4). Liczba związków rakotwórczych, tzn. takich, którym udowodniono działanie rakotwórcze wciąż wzrasta (5,6,7). W dużych aglomeracjach miejskich główne zanieczyszczenia znajdują się w powietrzu, do którego emitowane są przede wszystkim: dwutlenek siarki, tlenki azotu, pył, tlenki węgla, a także liczne węglowodory aromatyczne. Związki te w nadmiernych stężeniach szkodzą zdrowiu człowieka. Z dróg oddechowych przenikają do krwi i całego organizmu,

* Praca wykonana w ramach grantu Wojewódzkiego Funduszu Ochrony Środowiska i Gospodarki Wodnej w Łodzi nr 150/E/D/96 pt. „Badania nad generowaniem toksycznych form tlenu i aktywnością antyoksydacyjną osocza u mieszkańców województwa łódzkiego uwarunkowane skażeniem środowiska”. Kierownik grantu: prof. dr hab. med. J. Chojnacki.

kumulując się w różnych narządach, w tym i w przewodzie pokarmowym.

Długotrwałe narażenie m.in. na szkodliwe czynniki środowiskowe może prowadzić do rozwoju nowotworów o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, żołądek, a nawet mózg). Szacuje się, że czynniki środowiskowe odpowiedzialne są za około 60% nowotworów (8,9,10). Rozwój nowotworów złośliwych przebiega z reguły przez długi czas w utajeniu. Istnieją dowody, że historia naturalna raków przewodu pokarmowego jest wieloletnia i zawiera w sobie etap zmian przedrakowych (11).

W patogenezie chorób nowotworowych coraz częściej podkreśla się rolę zaburzeń metabolizmu tlenowego. Metabolizm tlenowy u ludzi jest podstawowym źródłem energii, a także głównym elementem przemiany materii. Tlen ma jednak dwa oblicza, gdyż wiele jego form powstających w trakcie przemian metabolicznych w komórkach wykazuje działanie szkodliwe. Związki te między innymi nasilają procesy zapalne, prowadzą do złamań nici kwasu dezoksyrybonukleinowego, wzmożonej ekspresji proonkogenów oraz transformacji nowotworowej komórek (12,13).

Na proces metabolizmu tlenowego w ustroju wpływają różne czynniki zewnętrzne, takie jak zanieczyszczenia atmosferyczne (związki węgla, azotu, siarki, metali ciężkich, składniki dymu tytoniowego), promieniowanie jonizujące, niektóre leki, zakażenia bakteryjne i inne (2,3,14). Pod ich wpływem generowanie toksycznych form tlenu przez komórki może niebezpiecznie wzrastać. Nadmiar wolnych rodników tlenowych może prowadzić do wielu szkodliwych reakcji zachodzących w komórkach (1,6,15). Następstwem tego może być destrukcja enzymów, białek, węglowodanów, kwasów tłuszczowych. Najlepiej poznane jest działanie reaktywnych form tlenu na związki lipidowe. Rodniki tlenowe mogą powodować uszkodzenie lipoprotein błon komórkowych. Wchodząc w reakcje z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi tworzą nadtlenki lipidowe, których końcowym produktem redukcji jest dwualdehyd malonowy (MDA). Peroksydacja lipidów jest wyrazem znacznego uszkodzenia komórki, czego następstwem może być wspomniana wcześniej destrukcja DNA, prowadząca do mutacji komórki, jej szybszego starzenia się, a nawet przemiany nowotworowej (12,13,16).

Organizm wyposażony jest w ochronny system czynników przeciwutleniających. Związki antyoksydacyjne działają w dwojaki sposób: poprzez usuwanie reaktywnych form tlenu ze środowiska lub ich rozkładanie do nieaktywnych produktów (4,16).

Najbardziej rozpowszechnionym i ogólnie przyjętym podziałem antyoksydantów jest podział uwzględniający ich charakter, tj. na enzymatyczne i nieenzymatyczne. Do enzymatycznych antyoksydantów należą przede wszystkim dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT) i peroksydaza glutationu (Gpx). W warunkach fizjologicznych te enzymatyczne antyutleniacze nie wpływają w istotny sposób na tzw. całkowitą aktywność antyoksydacyjną osocza, pod

pojęciem której rozumiemy sumę wychwyconych nieenzymatycznie wolnych rodników w litrze krwi.

Całkowitą aktywność antyoksydacyjną osocza tworzą więc w przeważającej części składniki nieenzymatyczne, a wśród nich głównie kwas askorbinowy (witamina C), alfa-tokoferol (witamina E), beta-karoten (witamina A), które określa się mianem „zmiataczy” reaktywnych form tlenu.

Jak już wspomniano, pod wpływem czynników środowiskowych generowanie toksycznych form tlenu przez komórki może niebezpiecznie wzrastać, ale również niebezpiecznie może zmniejszać się aktywność antyoksydacyjna organizmu.

Do czynników zaburzających równowagę oksydacyjno-redukcyjną organizmu należy również zakażenie *Helicobacter pylori* (13,17). Bakteria ta ma dużą zdolność pobudzania makrofagów do wytwarzania aktywnych form tlenu, uszkadzających tkanki i poprzez określone etapy (zapalenie błony śluzowej żołądka, zanik, metaplasja, dysplazja) może prowadzić do rozwoju raka żołądka (18,19,20,21,22).

Nałożenie się zatem zakażenia *Helicobacter pylori* u osób zamieszkałych w dużej aglomeracji miejskiej, potencjalnie narażonych na czynniki o działaniu rakotwórczym może zwiększyć ryzyko rozwoju nowotworu. Pobudką do podjęcia własnych badań była statystycznie wysoka zapadalność na nowotwory przewodu pokarmowego na terenie Łodzi. Celem pracy była ocena wpływu szkodliwych czynników środowiskowych i zakażenia *Helicobacter pylori* na wybrane parametry metabolizmu tlenowego.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 50 osób w wieku 22–60 lat, mieszkających i pracujących w centralnej części Łodzi, potencjalnie narażonych na pewne czynniki o działaniu rakotwórczym, u których endoskopowo i histopatologicznie rozpoznano przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, metaplasję i dysplazję jelitową. Zmiany te mogą stanowić podłoże dla rozwoju raka żołądka. Do badań wybrano osoby niepalące. Grupę I stanowiło 25 osób zakażonych *Helicobacter pylori*, grupę II – pozostałe 25 osób, u których nie stwierdzono zakażenia *Helicobacter*.

Obecność *Helicobacter pylori* wykrywano testem ureazowym, produkowanym przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie wykonywanym podczas gastroskopii, a potwierdzano badaniem histologicznym (barwienie według metody Giemsa) i testem oddechowym (UBT-13C) wykonywanym za pomocą analizatora oddechowego firmy Olympus – Fanci 2.

Do badań kwalifikowano tylko osoby z intensywnym zakażeniem *Helicobacter pylori*, przy wartości wyniku testu oddechowego powyżej 25%. Grupę porównawczą stanowiło 50 osób, mieszkańców województwa łódzkiego, bez wymienionego narażenia z metaplasją jelitową błony śluzowej żołądka. Grupę tę również podzielono na 25-osobowe grupy: z zakażeniem *Helicobacter pylori* – grupa III i bez zakażenia – grupa IV.

U wszystkich badanych oznaczano w surowicy krwi:

- aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) testem firmy Randox,
- aktywność peroksydazy glutationu (Gpx) według metody Paglia i Valentine (23),
- stężenie dwualdehydu malonowego (MDA) testem Bioxytech LPO-586,
- całkowitą aktywność antyoksydacyjną osocza (TAA) testem firmy Randox.

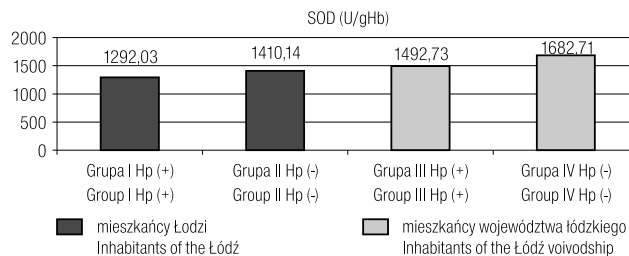
Badani zostali zapoznani z istotą i celem prowadzonych badań i wyrazili na nie pisemną zgodę. Przed przystąpieniem do badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej ds. Badań Naukowych. Wyniki badań opracowano statystycznie, stosując test t-Studenta.

WYNIKI

W grupie osób narażonych na środowiskowe czynniki rakotwórcze i jednocześnie zakażonych *Helicobacter pylori* aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w surowicy krwi wynosiła 1292,03 ± 72,03 U/gHb, peroksydazy glutationu (Gpx) – 42,11 ± 4,81 U/gHb, stężenie dwualdehydu malonowego – 4,8 ± 0,28 μmol/l i całkowita aktywność antyoksydacyjna osocza (TAA) – 0,71 ± 0,10 nmol/l.

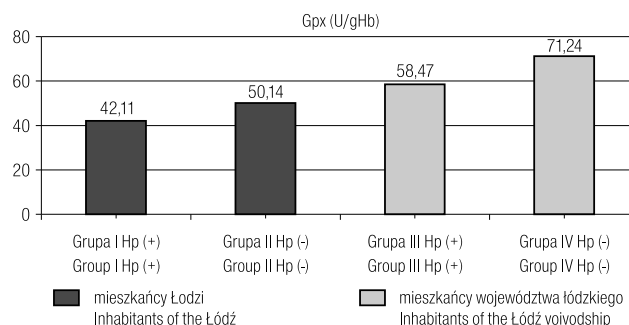
U osób zakażonych *Helicobacter pylori*, ale niebędących pod wpływem szkodliwych czynników środowiskowych aktywności enzymów antyoksydacyjnych w surowicy były wyższe i wynosiły odpowiednio: SOD – 1492,73 ± 89,25 U/gHb (p < 0,05), Gpx – 58,47 ± 5,28 U/gHb (p < 0,005), niższe natomiast było stężenie MDA – 3,7 ± 0,32 μmol/l (p < 0,01), całkowita aktywność antyoksydacyjna osocza w tej grupie badanej była wyższa i wynosiła – 1,08 ± 0,10 nmol/l (p < 0,01) (tabl. I).

U mieszkańców Łodzi niezakażonych *Helicobacter pylori* wartości badanych parametrów nie różniły się znacząco



Ryc. 1. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w surowicy krwi u mieszkańców Łodzi (grupa I i II) i województwa łódzkiego (grupa III i IV), zakażonych i nie zakażonych *Helicobacter pylori*.

Fig. 1. Activity of superoxide dismutase (SOD) in blood serum in inhabitants of the Łódź (group I and II) and in inhabitants of the province (group III and IV) with and without *Helicobacter pylori* infection.



Ryc. 2. Aktywność peroksydazy glutationu (Gpx) w surowicy krwi u mieszkańców Łodzi (grupa I i II) i województwa łódzkiego (grupa III i IV), zakażonych i nie zakażonych *Helicobacter pylori*.

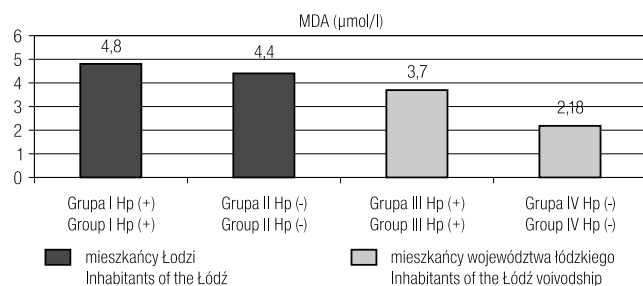
Fig. 2. Activity of glutathione peroxidase (Gpx) in blood serum in inhabitants of the Łódź (group I and II) and in inhabitants of the province (group III and IV) with and without *Helicobacter pylori* infection.

Tabela I: Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationu (Gpx), stężenie dwualdehydu malonowego (MDA) oraz całkowita aktywność antyoksydacyjna osocza (TAA) w surowicy krwi u mieszkańców Łodzi (grupa I i II) i województwa łódzkiego (grupa III i IV) zakażonych i nie zakażonych *Helicobacter pylori* (wartości średnie i odchylenie standardowe)

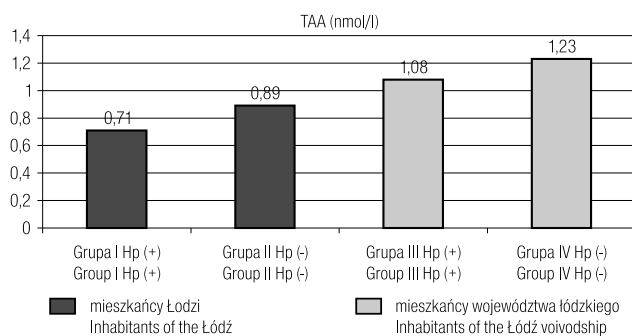
Table I. Activity of blood serum superoxidase (SOD), glutathione peroxidase (Gpx), malonic dialdehyde (MDA) concentration and total plasma antioxidant activity (TAA) in the Łódź inhabitants with and without *Helicobacter pylori* infection (sub-groups I and II) and in inhabitants of the Łódź voivodship with and without *Helicobacter pylori* infection (sub-groups III and IV)

	Grupa I Group I Hp (+) n = 25	Grupa II Group II Hp (-) n = 25	Grupa III Group III Hp (+) n = 25	Grupa IV Group IV Hp (-) n = 25
SOD (U/gHb)	1292,03 ± 72*	1410,14 ± 89,38*	1492,73 ± 89	1682,71 ± 108,41
Gpx (U/gHb)	42,11 ± 4,81*	50,14 ± 5,22	58,47 ± 5,28	71,24 ± 6,42
MDA (μmol/l)	4,8 ± 0,28**	4,4 ± 0,11**	3,7 ± 0,32	2,18 ± 0,32
TAA (nmol/l)	0,71 ± 0,10**	0,89 ± 0,30**	1,08 ± 0,10	1,23 ± 0,22

* p < 0,05, ** p < 0,01.



Ryc. 3. Stężenie dwualdehydu malonowego (MDA) w surowicy krwi u mieszkańców Łodzi (grupa I i II) i województwa łódzkiego (grupa III i IV), zakażonych i nie zakażonych *Helicobacter pylori*.
Fig. 3. Concentration of malonic dialdehyde (MDA) in blood serum in inhabitants of the Łódź (group I and II) and in inhabitants of the province (group III and IV) with and without *Helicobacter pylori* infection.



Ryc. 4. Całkowita aktywność antyoksydacyjna osocza (TAA) w surowicy krwi u mieszkańców Łodzi (grupa I i II) i województwa łódzkiego (grupa III i IV), zakażonych i nie zakażonych *Helicobacter pylori*.
Fig. 2. Serum total antioxidant activity (TAA) in blood serum in inhabitants of the Łódź (group I and II) and in inhabitants of the province (group III and IV) with and without *Helicobacter pylori* infection.

w porównaniu z osobami zakażonymi i wynosiły: SOD - $1410,14 \pm 89,38$ U/gHb (ryc. 1), Gpx - $50,14 \pm 5,22$ U/gHb (ryc. 2), MDA - $4,4 \pm 0,11$ µmol/l (ryc. 3), TAA - $0,89 \pm 0,30$ nmol/l (ryc. 4).

Natomiast u mieszkańców województwa łódzkiego bez obecności *Helicobacter pylori* w porównaniu z grupą osób zakażonych różnice oznaczanych parametrów były statystycznie znamienne i uzyskano następujące wyniki: SOD - $168,71 \pm 108,41$ U/gHb ($p < 0,05$), Gpx - $71,24 \pm 6,42$ U/gHb ($p < 0,05$), MDA - $2,18 \pm 0,32$ µmol/l ($p < 0,01$), TAA - $1,23 \pm 0,22$ nmol/l ($p < 0,01$).

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania wykazały istotne zaburzenia układu oksydacyjno-antyoksydacyjnego u osób zamieszkujących w dużej aglomeracji miejskiej, potencjalnie narażonych na pewne czynniki o działaniu rakotwórczym.

Aktywne formy tlenu mogą działać bezpośrednio cytotoksycznie na błonę śluzową żołądka, prowadząc do zmian zapalnych, a w dalszych etapach do metaplastacji jelitowej (18), dysplastacji i raka żołądka (19,22). W oddziaływaniu na poszczególne komórki istotną rolę odgrywa peroksydacja

kwasów tłuszczowych (24), z czym wiąże się wzrost zużycia tlenu. Jak podkreślają Armes i wsp. (25), względny niedobór tlenu sprzyja uszkodzeniu struktury DNA, co powoduje różnego rodzaju aberracje chromosomalne, prowadzące do mutacji komórek i w końcowym etapie do rozwoju raka (1,13,26,27).

Z przeprowadzonych badań wynika, że u osób z metaplastacją jelitową narażonych na pewne czynniki środowiskowe o działaniu rakotwórczym aktywność dysmutazy nadtlenkowej, peroksydazy glutationu i całkowita aktywność antyoksydacyjna osocza były statystycznie znamienne niższe, natomiast stężenie dwualdehydu malonowego znacząco wyższe niż u nienarażonych na szkodliwe czynniki środowiskowe.

Współistnienie zakażenia *Helicobacter pylori* w tej grupie nie miało wyraźnego wpływu na wartość badanych parametrów. Z uzyskanych wyników wiadomo, że na zaburzenia równowagi w układzie oksydacyjno-antyoksydacyjnym główny wpływ ma skażenie środowiska. Zaburzony zostaje przede wszystkim układ antyoksydacyjny, o czym świadczą niskie wartości całkowitej aktywności antyoksydacyjnej osocza. Prawdopodobnie wynika to z obniżonej aktywności antyoksydantów nieenzymatycznych we krwi.

Wpływ dodatkowego czynnika zaburzającego metabolizm tlenowy, jakim jest zakażenie *Helicobacter pylori*, u mieszkańców Łodzi okazał się nie odgrywać znaczącej roli. Należy zatem przypuszczać, że już same szkodliwe czynniki środowiskowe wyczerpały w znaczny sposób układ antyoksydacyjny organizmu, dlatego też wydaje się ważne wzmocnienie tegoż układu podawaniem antyoksydantów nieenzymatycznych, zwłaszcza witamin A, C, E, jak również wskazana byłaby okresowa kontrola wybranych parametrów metabolizmu tlenowego u osób w skażonym środowisku.

Nie należy jednak bagatelizować współistniejącego intensywnego zakażenia *Helicobacter pylori* u osób narażonych na skażenie środowiskowe. Jest to bowiem dodatkowy czynnik prowadzący różnymi drogami do szeregu chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego z rakiem żołądka włącznie (18,19,21) Jedną z tych dróg mogą być zaburzenia metabolizmu tlenowego, wykazane u osób spoza Łodzi.

Wiadomo, że u osób potencjalnie narażonych na pewne czynniki środowiskowe o działaniu rakotwórczym częściej dochodzi do rozwoju przewlekłych chorób, w tym również przewodu pokarmowego (28,29).

Wykazano, że w tej grupie osób generowanie aktywnych form tlenu jest wyraźnie podwyższone przy istotnym spadku aktywności antyoksydacyjnej. Systematycznie stymulowana produkcja reaktywnych form tlenu, przy jednocześnie osłabionym systemie antyoksydacyjnym, przyczynia się do patologicznych zmian w tkankach.

U pacjentów z metaplastacją jelitową i dysplastacją błony śluzowej żołądka destrukcja komórek jest wysoko zaawansowana, czego wyrazem może być podwyższone stężenie w surowicy krwi dwualdehydu malonowego, powstającego w wyniku peroksydacji lipidów przy jednoczesnym obniżeniu aktywności enzymów antyoksydacyjnych - dysmutazy nadtlenkowej

i peroksydazy glutationu. Na tym etapie proces chorobowy jest jeszcze odwracalny, po wyeliminowaniu czynnika, który do zachwiania równowagi metabolizmu tlenowego doprowadził.

WNIOSKI

1. Z przeprowadzonych badań wynika, że szczególną opieką, w tym programem profilaktycznym, powinni być objęci pacjenci z zagrożeniem nowotworowym, narażeni potencjalnie na pewne czynniki o działaniu rakotwórczym.

2. Za wykazane różnice mogą być odpowiedzialne czynniki środowiskowe, ale weryfikacja takiej hipotezy wymaga dalszych badań uwzględniających ekspozycję na określone czynniki populacji badanej.

3. Dążenie do zmniejszenia zanieczyszczeń środowiskowych jest konieczne, aby nie doszło do rozwoju tych właśnie stanów patologicznych, które niezdiagnozowane i nieleczone prowadzą do powstania nowotworów przewodu pokarmowego.

PIŚMIENNICTWO

- Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M.: Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Sci., USA* 1993; 90: 7915-7922.
- Bateson M.C.: *Helicobacter pylori*. *Postgrad. Med.J.* 2000; 76: 141-144.
- Cancer facts and figures: 1998. American Cancer Society, Atlanta, G.A. 1998.
- Castellsague X., Bosch F.X., Munoz N.: Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89 (2): 191-199.
- Cestaro B., Giuliani A., Fabris F., Scarafioti C.: Free radicals, atherosclerosis, ageing and related dysmetabolic pathologies: biochemical and molecular aspects. *Eur. J. Can. Preven.* 1997; 6 (Supl. 1): S25-S30.
- Correa P., Miller M.J.: Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Br. Med. Bull.* 1998; 54: 151-162.
- Dix D.: On the role of genes relative to the environment in carcinogenesis. *Mech. Ageing Dev.* 2003; 124 (3): 323-332.
- Ekstrom A.M., Eriksson M., Hansson L.E., Lingren A., Signorello L.B., Nyren O., i wsp.: Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res.* 1999; 59 (23): 5932-5937.
- Giacosa A., Filiberti R.: Free radicals, oxidative damage and degenerative diseases. *Eur. J. Canc. Prevent.* 1996; 5: 307-312.
- Goldman R., Shields P.G.: Food mutagens. *J. Nutr.* 2003; 133 (3): 965S-973S.
- Gonet B.: Wolne rodniki i antyoksydanty w zdrowiu i chorobie. *Czynniki Ryzyka* 1996; 11: 5-14.
- Kang D.H.: Oxidative stress, DNA damage and breast cancer. *AACN Clin. Issues* 2002; 13 (4): 540-549.
- Konturek P.C., Bielański W., Konturek S.J.: *Helicobacter pylori* associated gastric pathology. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 13: 1669-1674.
- Konturek S.J., Pierzchalski P., Hartwich A., Gonciarz M.: Karcinogeneza żołądka i jelita grubego. *Postępy w biologii molekularnej i perspektywy lecznicze. Med. Sci. Review* 2002; 1: 39-52.
- Kuipers E.J.: Review article: Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13 (Supl. 1): 3-11.
- Ludwicki J.: Chemiczne karcinogeny w środowisku - mechanizm działania i zagrożenie. *Post. Nauk Med.* 1992; 5: 245-250.
- Ma F., Zhao W., Kudo M., Aoki K., Misumi J.: Inhibition of vacuolation toxin activity of *Helicobacter pylori* by iodine, nitrite and potentiation by sodium chloride, strerigmatocysin and fluoride. *Toxicol. In Vitro* 2002; 16 (5): 531-537.
- Nakaji S., Fukuda S., Sakamoto J., Sugawara K., Shimoyama T., Umeda T. i wsp.: Relationship between mineral and trace element concentrations in drinking water and gastric cancer mortality in Japan. *Nutr. Cancer* 2001; 40 (2): 99-102.
- Nielsen F., Mikkelsen B.B., Nielsen J.B., Andersen H.R., Grandjean P.: Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life - style factors. *Clin. Chem.* 1997; 43: 1209-1214.
- Paglia D.E., Valentine K.N.: Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 70: 158-169.
- Pennisi E.: Superoxides realy ras proteins oncogenic message. *Science* 1997; 275: 1567-1568.
- Rahu M., Hakulinen T.: Descriptive epidemiology of cancer around the Baltic Sea. *Acta Oncol.* 1994; 33: 849-858.
- Scheiman J.M., Cutler A.F.: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Am. J. Med.* 1999; 106: 222-226.
- Stolte M., Meining A.: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Oncologist* 1998, 3, 124-128
- Vineis P.: Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. *Carcinogenesis* 2003; 24 (1): 1-6.
- Wang X.D.: Retinoids and alkohol - related carcinogenesis. *J. Nutr.* 2003; 133 (1): 287S-290S.
- West K.A., Brognard J., Clark A.S., Linnoila I.R., Yang X., Swain S.M. i wsp.: Rapid Akt activation by nicotine and tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (1): 31-33.
- Wronkowski Z., Zwierko M., Chmielarczyk W.: Epidemia nowotworów złośliwych w Polsce 2000. *Przewodnik Lek.* 2000; 12: 12-14.
- Yagi K., Matsuoka S., Linnane A.W., Zimmet P.: Plasma lipid peroxide levels in an urbanized Micronesian population Nauru. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1981; 27 (5): 425-428.