# ANTIOXIDANTY, VOLNÉ RADIKÁLY A SOUVISEJÍCÍ NEMOCE A STAVY.

**MOŽNOSTI VÝZKUMU,**

*aneb práce a myšlenky 90-letého starce.*

**MUDr. Václav Holeček CSc.**

****

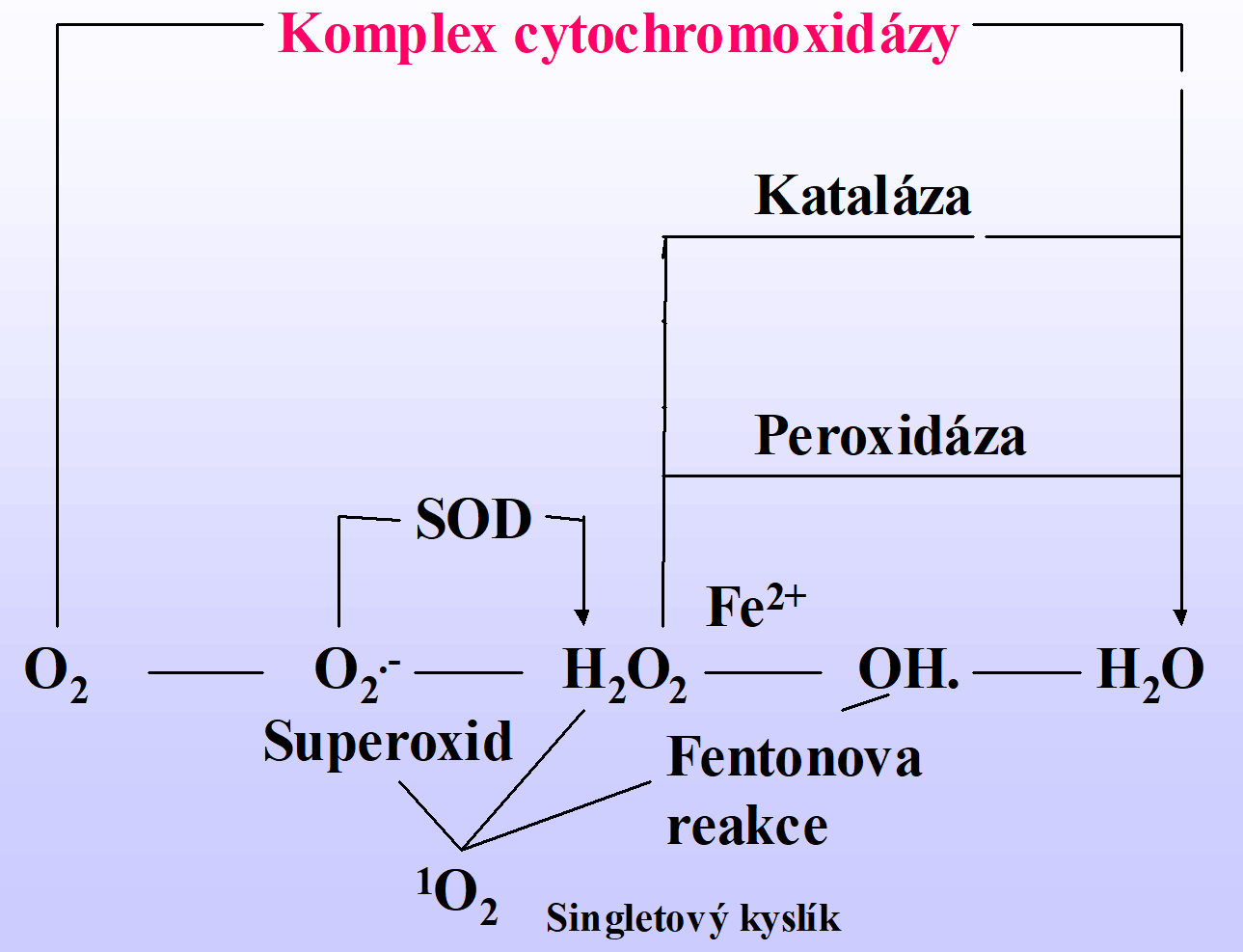
**ÚVOD:**

Vážení kolegové a kolegyně!

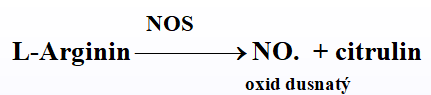
Vzhledem k svému vysokému věku (letos dovrším 90 let) si dovoluji Vám poslat nějaké informace z mé práce v oboru klinická biochemie, o nichž si myslím, že by byla škoda, aby se ztratily, a jímž jsem věnoval tisíce hodin na úkor své manželky a rodiny. Přednášel jsem lékařskou chemii a klinickou chemii laborantkám, medikům na lékařské fakultě v Plzni, 2 roky též medikům na lék. fakultě ve Valettě (Guardamanga) patřící pod British Commonwealth (diplom je bez nostrifikace uznáván v řadě států na světě). Jsem autorem několika učebnic a mnoha přednášek i ve světě. Absolvoval jsem doplňující zkoušku z tropických chorob, načež jsem pracoval cca 2 roky na Maltě a rok v tropech v Kambodží. Byl jsem přednostou Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnici v Plzni až do své penze, pak ještě pracoval jako primář OKB Mulačovy nemocnice v Plzni. Jsem čestným členem Společnosti J. E. Purkyně. Věnoval jsem se acidobazické rovnováze (osobně jsem se znal s prof. ASTRUPEM z Dánska, ten se zvláště zajímal o naše výsledky s ABR po hyperbaroxii a hemodialýze), enzymologii, enzymimunoassayi, antituberkulotikům, alergiím u dětí, hadím jedům, pyridinovým koenzymům a jejich analogům (kandidátská práce) aj., nejvíce však volným radikálům a antioxidantům, o nichž jsem přesvědčen, že po stránce jak biochemie, tak terapie nemocí, je o nich dosud u nás relativně málo známo, ačkoliv volné dusíkaté a později kyslíkové radikály existují na této Zemi od jejího stvoření a tedy logicky se podílí na mnoha reakcích. Proto jsem tuto kapitolu si dovolil více rozvést. Tento článek není určen k publikaci a je míněn jen jako otevřený úvod do problematiky pro event. pokračovatele ve výzkumu nebo doplňovatele či opravovatele tohoto tématu (viz konec článku). Věřím, že vzhledem ke své výše uvedené anamnéze jsem dostatečně kvalifikován uvést následující pojednání. Omlouvám se, že některá fakta jsou uvedena opakovaně a některé texty jsou v angličtině, protože jsem je tak psal rovnou, ale nestačil jsem je už přeložit a udělat příslušné úpravy. Publikace v jiných jazycích jsem nepoužil. Na závěr uvádím publikace, na kterých jsem se podílel, abych tím vyjádřil i poděkování spolupracujícím mým kolegům (spoluautorům), protože nemohu uvádět všechna jejich jména. Publikací odborných včetně učebnic a vědeckých mám přes 400 doma i v zahraničí, proto uvádím jen některá z těch, která se týkají daného tématu. Pochopitelně mnoho informací schází, proto na konci jsem ponechal místo pro doplňky a opravy. Se srdečným pozdravem Váš Vašek Holeček.

**CO JSOU TO VOLNÉ RADIKÁLY**

* Jsou to molekuly, které mají na své valenční sféře 1 nebo více nepárových elektronů.
* Před vznikem života byly nejprve volné dusíkaté radikály, po vzniku života i volné kyslíkové radikály.
* Doba trvání je obvykle velmi krátká, např. (OH.) má poločas jen s, pak získá elektron do páru z jiné sousední molekuly, která se stává volným radikálem. Tento circulus vitiosus trvá tak dlouho, dokud se nepotká volný radikál s antioxidantem nebo jiným volným radikálem. Postižené molekuly jsou oxidovány a jejich funkce poškozena.
* ROS (reactive oxygen species) nazýváme látky, které mají podobný účinek jako VR, ale nemají nepárový elektron (např. singletový kyslík, peroxid vodíku aj.)



**NĚKTERÉ VOLNÉ RADIKÁLY A ROS**

* *Superoxid* (O2.-)- Poločas 10-6 s. Působí lipoperoxidaci, s radikálem oxidu dusnatého (NO.) tvoří *ONOO*(peroxinitrit), (3x rychleji než účinkuje SOD), který nitruje proteiny (stanovují se nitrotyrosiny) = např. inaktivace akonitázy → hromadění kyseliny mléčné. Při nízkém parciálním tlaku kyslíku je produkce superoxidu respiračním řetězcem zvýšená.
* *Volný hydroxylový radikál* (OH.) - Poločas 10-9s. Nejnebezpečnější VR, mutace, lipoperoxidace, peroxidace proteinů. Vzhledem ke krátkému poločasu účinkuje jen v nejbližším okolí.
* *Peroxid vodíku* (H2O2)- proniká přes všechny membrány, v přítomnosti transitních kovů tvoří (OH.).
* *Singletový kyslík* (1O2)- vzniká při fagocytóze, účinkem myeloperoxidázy, při přeměně PGG2 → PGH2 + 1O2 , při reakci dvou lipoperoxidových radikálů: LOO. + LOO. = LOH + LO + 1O2 aj. Má poločas 10-5 s. Tripletový kyslík vzniká účinkem magnetického pole.
* *Volný nitroxidový radikál* (NO.), vzniká z L-argininu účinkem NOS, je hydrofilní, proniká membránami, s kyslíkem tvoří dusitany a dusičnany.
  + 
  + Příznivé účinky:
    - v nízké koncentraci relaxuje hladké svaly → vazodilatace.
    - ukončuje lipoperoxidaci: LOO. + NO. = LOONO
    - maximalizace perfuze, zvýšení zásobování kyslíkem
    - brání agregaci destiček a trombóze
    - působí antimikrobiálně, účinkuje proti apoptóze
    - neutralizuje VR během sepse či reperfuze
  + Nepříznivé účinky:
    - podporuje lipoperoxidaci
    - inhibuje sekreci insulinu po stimulaci glukózou
    - ve vyšší koncentraci působí genotoxicky
    - hraje spíše nepříznivou roli v rozvoji plicní dysfunce při ARDS
    - snižuje tvorbu T-buněk
    - cytotoxicky poškozuje játra, střevo aj.

**VZNIK VOLNÝCH RADIKÁLŮ**

* **Exogenní příčiny:** Rtg paprsky, x-paprsky, radiace, radiové frekvence, UV záření, mikrovlny zplodiny aut, kouření, znečištění vzduchu, ozón, úprava potravin, větší konzumace masa - purinů, chemické látky, psychický a oxidační stres, vzestup transitních kovů (Fe, Cu, Pb, Al, Ni aj.), otrava některými jedy (polychlorované bifenyly, paraquat)
* **Endogenní příčiny:** Jednoelektronová redukce kyslíku, NADPH oxidáza tvoří z kyslíku superoxid,odbourávání purinů a vznik kyseliny močové, AGE-látky, rozpad fagocytů, příjem dusitanů, metabolismus katecholaminů, vznik prostaglandinů aj. Reperfuze po předchozí ischemii, diabetes (hyperglykemie), renální insuficience aj.

**METODY STANOVENÍ VOLNÝCH RADIKÁLŮ**

Jsou jednak nepřímé, kdy stanovujeme látky vzniklé jejich účinkem, jednak přímé, kdy přímo stanovujeme jednotlivé volné radikály.

* **Nepřímé metody:**
  + *Lipoperoxidace-* TBARS (MDA, 2,7-4,1 μmol/l), lipidové hydroperoxidy, izoprostany, oxidované LDL, protilátky proti oxidovaným LDL, lipofusciny, konjugované dieny, pentan aj.,
  + *Peroxidace bílkovin:* proteinové cross-links, karbonyly.
  + *Produkty pokročilé glykace:* AGE-proteiny, pentosidin, karboxy-lysin.
  + *Produkty oxidačního poškození DNA:* 8-hydroxyguanidin, thymin-glykol, 5-hydroxymetyluracil aj.
  + *Stanovení antioxidantů:* 
    - *v erytrocytech:* SOD (1240-1480 U/g Hb), GSH (1,5-2 mmol/l ery),
    - *v plné krvi:* GPx (42-60 U/gHb)
    - *v plazmě:* AOC (1,2-1,4 mmol/l).
  + *Další metody:*
    - FORT (free radicals oxygen testing)
    - FORD (free radicals oxygen defense)
* **Přímé metody:**
  + EPR - electron paramagnetic spin resonance spectrometry
  + (ESR -electron spin resonance)
  + *Princip:*
    - EPR je podobná NMR, ale měří se nepárové (volné) elektrony místo protonů. EPR je založena na absorpci mikrovlnné energie volnými radikály v silných magnetických polích.
    - Měří se 1.derivace AUC a porovnává se se standardy Mn2+/ZnS nebo Cr3+/MgO.
    - *Měříme obvykle:* (NO.), O2.-, 1O2, (OH.) a six lines spectra (organické VR) - měření in vitro i in vivo.

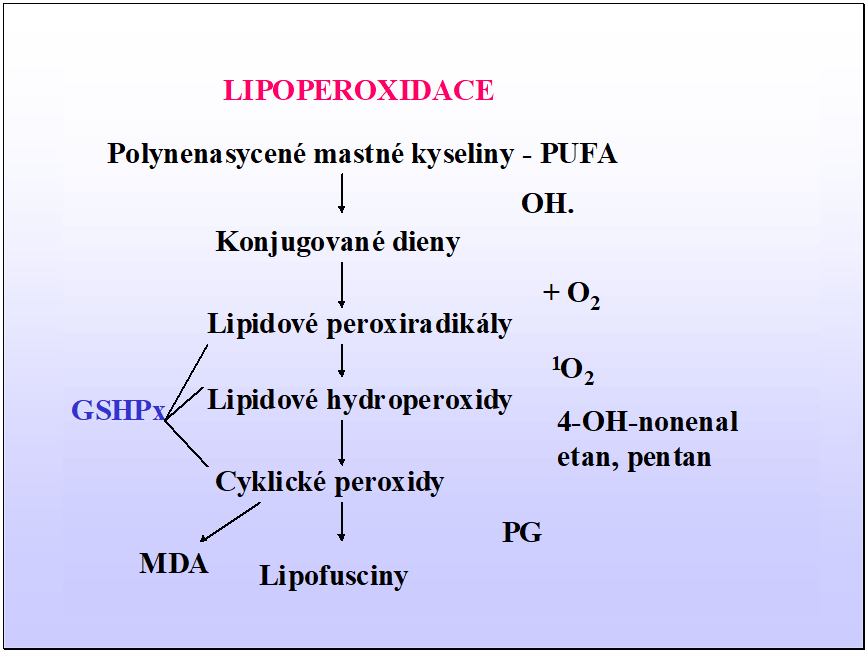
**REAKCE PŮSOBENÉ VOLNÝMI RADIKÁLY**

Volné radikály působí lipoperoxidaci mastných kyselin, které obsahují konjugované dieny. Vzniklé produkty lipoperoxidace neslouží již jako plnohodnotné lipidy, některé mají i velmi škodlivé účinky (např. aldehydy jsou kancerogenní).

Účinek volných radikálů poškozuje bílkoviny, oxidované proteiny jsou odbourávány, jejich množství lze stanovit jako karbonyly. Superoxid s oxidem dusnatým tvoří peroxynitrity, které nitrují organické molekuly a tím je poškozují. Prokazují se obvykle jako nitrotyrosiny.

Glycidy v přítomnosti VR tvoří škodlivé AGE-látky.

Dusíkaté baze DNA a RNA mohou být volnými radikály mutovány, což může způsobit zhoubné bujení.



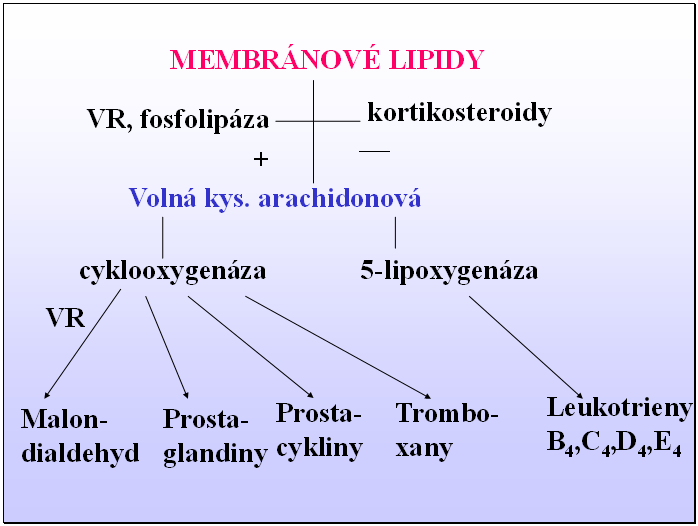
Aldehydy vzniklé při lipoperoxidaci jsou kancerogenní.

**BOLEST**

Bolest produkuje zvýšené množství volných radikálů. Ty mj. působí zvyšování hladiny AGE (advanced glycation end-products). Vznik AGE-látek je rychlejší než jejich odbourávání, které probíhá po vazbě na receptor (RAGE). Hladina AGE stoupá v těle s věkem. AGE látky pak podporují tvorbu dalších volných radikálů. Naopak hladina antioxidantů s věkem klesá. Glykované bílkoviny, AGE (advanced glycation end-products) aktivují receptory (RAGE) a působí dlouhotrvající zánět, provázený tvorbou dalších volných radikálů. RAGE aktivují tvorbu NF kappaB a aktivuje se intracelulární oxidační stress a potlačují se některé endogenní autoregulační funkce. AGE látky vznikají vazbou glukózy obvykle na lysinové zbytky (Vistoli, 2013). Dochází k celé řadě dalších reakcí (Amadoriho a Schiffovy baze, Maillardovy produkty), kdy AGE látky zvyšují vaskulární permeabilitu, inhibují vaskulární dilatací tím, že blokují oxid dusnatý, oxidují LDL-cholesterol, podporují produkci různých cytokinů a zvyšují oxidační stres. Dále urychlují oxidační poškození tkání a buněk a podporují koagulopatii. Sérové koncentrace AGE byly signifikantně vyšší u nediabetických pacientů s onemocněním koronárních arterií a signifikantně korelovaly s počtem stenosovaných cév. Je tedy vztah mezi AGE a závažností koronárního onemocnění nediabetických pacientů a podle hladiny sérových AGE se může předvídat vaskulární poškození (Kanauchi, 2001).

Pacienti s fibromyalgií mají vyšší hladiny AGE (pentosidinu) v séru než kontroly. AGE modifikace snižuje rozpustnost a má vysokou rezistenci na proteolytické trávení. AGE stimulují buňky aktivací NF kappaB pomocí receptorů RAGE. To přispívá ke vzniku, trvání a šíření bolesti u pacientů s fibromyalgií (Hein, 2002).

Stanovení AGE látek před a po terapii akutní a chronické bolesti by mohlo umožnit posoudit intenzitu bolesti a kvalitu terapie.)



**Vznik kyseliny chlorné a chloraminů**

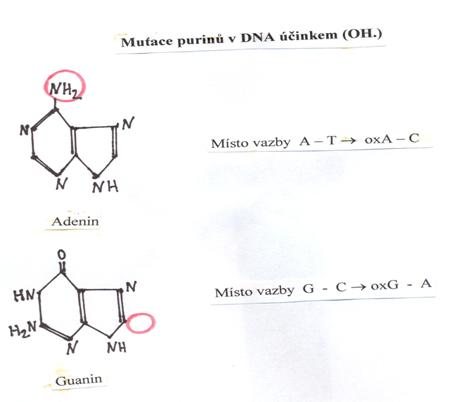
Kyselina chlorná vzniká účinkem myeloperoxidázy. Zabíjí mikroby, aktivuje proteázy, vytváří lipidové chlorhydriny, chlorotyrosiny, oxiduje LDL-cholesterol, čemuž nezabrání ani vitamin C a E. S aminy reaguje za vzniku chloraminů.



Chloraminy působí cytotoxicky, oxidují SH-skupiny,inaktivují cytochromy, zvyšují permeabilitu.

Scavengery HClO jsou kyselina 5-aminosalicylová a methionin.

Reakcí HClO s peroxidem vodíku vzniká singletový kyslík.



**Volné radikály jsou z organismu odstraňovány:**

* antioxidanty, které výrazně zpomalují radikálové reakce
* volné radikály jsou pevně zachycovány jinými molekulami a tak zneškodněny (quenching)
* reakcí dvou volných radikálů spolu zanikají
* mohou být vylučovány z organismu (není dosud dostatečně prozkoumáno)

**Sterilizace vody účinkem volných radikálů:**

Ozařování UV slunečními paprsky (volné radikály) trubice s vodou po dobu asi 6-8 hodin sterilizuje vodu. Trubice nesmí být skleněná (sklo nepropouští UV paprsky), nedoporučuje se ani polystyrén. Případně vodu lze před ozářením přefiltrovat přes nanovláknový filtr. Takto upravenou vodu údajně lze použít jako pitnou v místech s jejím nedostatkem.

**ANTIOXIDANTY**

Antioxidanty hlavně vznikají jako obrana před volnými radikály. Je to i ochrana před ohrožením života (hladem, zářením, jedy, stresory atd.), nazývá se **hormeze**. Pokud k ohrožení člověka nebo rostlin nedochází, hormeze se stává méně účinnou. Tyto stresy vedou k tvorbě látek v těle, ale i v rostlinách, které často působí i proti stárnutí (např. sirtuiny) a jejichž antioxidační účinek nemusí být hlavním důvodem jejich aplikace.

**ENDOGENNÍ ANTIOXIDANTY**

*Enzymatické*

* Mitochondriální cytochromoxidázový systém
* Superoxiddismutáza (SOD)
* Kataláza
* Glutathionperoxidáza (GSHPx, GPx)

*Neenzymatické*

* *Membránové (lipidová fáze)*
* Alfa-tokoferol
* Beta-karoten
* *Nemembránové (vodní fáze)*
* Kyselina askorbová, uráty, cystein, albumin, ceruloplasmin, transferin

Intracelulární

* Glutathion, thioredoxin reduktáza

Extracelulární

* Kyselina močová, albumin, proteiny, bilirubin, vitamin C, E aj.

**EXOGENNÍ ANTIOXIDANTY**

*Inhibice xantinoxidázy*

* Allopurinol, kyselina listová, pterinaldehyd, wolfram

*Zábrana přeměny xantindehydrogenázy na xantinoxidázu*

* Trypsinový inhibitor ze sojových bobů

*Detoxikace H2O2*

* Kataláza, PEG-kataláza aj.

*Inhibitory NADPH oxidázy*

* Adenosin, lokální anestetika, blokátoři kalciových kanálků, monoklonální protilátka proti NADPH oxidáze aj.

*Prodloužení poločasu SOD*

* SOD s velikou molekulovou hmotností (genové inž.), PEG-SOD, stabilní cyklické nitroxidy odvozené od oxazolidinu aj.

*Neenzymaticke scavengery volných radikálů*

* Manitol, albumin, DMSO, DMTU, lazaroidy, cimetidin, stobandin

*Redox inhibitory, cheláty*

* Desferoxamin, ceruloplasmin

*Zvyšování aktivity glutathionperoxidázy*

* Ebselen, glutathion, N-acetylcystein

*Inhibitory adheze neutrofilů*

* Monoklonální protilátky proti komplexu CD 11/CD 18 aj.

*Anorganické látky s určitou antioxidační schopností*

* Selen, zinek, magnesium, chrom, mangan

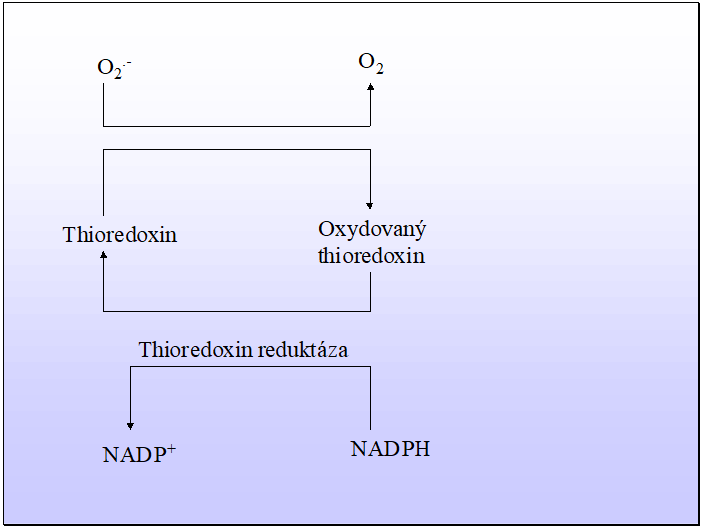
**NĚKTERÉ VÝZNAMNÉ ANTIOXIDANTY**

**Glutathion (GSH, GSSG)**

Vstřebává se líp než směs kys. glutamové, cysteinu a glycinu. GSH je nejvýznamnější antioxidant intracelulární. GSSG je z buněk odstraňován vazbou na protein. GSH zpětně redukuje antioxidanty, detoxikuje hydroperoxidy, chrání SH-skupiny, snižuje cytotoxicitu adriamycinu, příznivě ovlivňuje intoxikaci alkoholem, po úraze hlavy chrání mozkové buňky. Má vztah i k hyperhomocysteinemii. Snížené hodnoty jsou u srdečních nemocí, u diabetu, stárnutím, využívá se jako hepatoprotektivum.

**Thioredoxin reduktáza**

Důležitý intracelulární antioxidant, selenoenzym. Význam pro syntézu DNA, fertilizaci, účinkuje proti oxidačnímu stresu v CNS. Chrání před vznikem nádorového bujení, vznikne-li však již nádor, může paradoxně chránit i nádorové buňky před terapií volnými radikály. Inhibice thioredoxin reduktázy může být použita u chronických zánětů (např. u revmatoidní artritidy).



**Ubichinol (Koenzym Q10) (KoQ10)**

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

Denní příjem: nejméně 10 mg

Terapeutická dávka: 100-300 mg

Blokádou syntézy cholesterolu (statiny) se blokuje i biosyntéza ubichinolu Q10.

Vlastnosti: 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 může už způsobit příznaky jejího onemocnění. Stárnutím hladina KoQ10 klesá (nejdříve v srdci). Nedostatek KoQ10 oslabuje imunitní systém, klesá tvorba T-lymfocytů.

**Ginkgo biloba**

Extrakt z listů stromu. Obsahuje flavonové glykosidy,ginkgolidy aj. Působí jako scavenger superoxidu a (OH.). V plasmě vrcholí za 1,5 - 3 hod.

Zvyšuje toleranci na hypoxii, zlepšuje prokrvení mozku (snižuje viskozitu krve), snižuje únavu, chrání před lipoperoxidací, brzdí syntézu tromboxanu, částečně inhibuje IMAO, zlepšuje sexuální funkce.

**Polyfenolické flavonoidy**

Scavengery peroxylových a hydroxylových volných radikálů, chrání před lipoperoxidací, inhibuje lipoxygenázu a cyklooxygenázu, chelátory kovových iontů.

**Pycnogenol**

Pinus maritima, extrakt z kůry borovic. Obsahuje 40 aktivních složek, hlavně proanthocyanidiny, ale i polyfenoly a org. kyseliny (kávová, fumarová, skořicová, ferulová aj.).

Rychlost absorpce: 15-20 min.

Vlastnosti: zlepšuje rezorpci vit. C a E, snižuje toxicitu glutamátu v mozkových buňkách.

Dávkování: 1,0-3,0 mg/kg, udržovací dávka 50-60 mg/den.

Terapeutická aplikace: alergie (snižuje tvorbu a uvolňování histaminu), DM, ateroskleróza (↓ oxidaci LDL-cholesterolu), záněty, Alzheimerova a Parkinsonova choroba, chronický únavový syndrom, stres.

**Vitamin C**

Ve vodě rozpustný antioxidant, může účinkovat i prooxidačně. Fe3+ redukuje na Fe2+ a tak podporuje Fentonovu reakci. Vitamin C redukuje lipidové peroxyradikály na hydroperoxidy, ↓ tvorbu 1O2, ztráta schopnosti tvořit vitamin C u člověka asi vedla k produkci lipoproteinu a (Lp a) a ke ztrátě schopnosti oxidovat kyselinu močovou. Snížená hladina vitaminu C je u kuřáků, u nádorů (zvláště mozku), u DM aj.

**Kyselina močová**

nejvýznamnější extracelulární antioxidant v séru. Při její biosyntéze vznikají 2 superoxidy na úrovni xanthinoxidázy. Kyselina močová váže Fe a Cu, snižuje singletový kyslík a (OH.).

**Ceruloplasmin**

Pomáhá oxidovat Fe2+, váže Cu.

**Selen**

* Hladina v krvi: 1,01 - 1,90 μmol/l
* Doporučená suplementace: 50 - 200 μg/den (50 - 200 μg/den)
* Profylaxe karcinomu: 300 μg/den)
* Poločas Se v těle: 65 - 115 dní
* Vylučování Se : 60% močí, 30% stolicí

*Nedostatek Se může způsobit:*

* Kongestivní kardiomyopatie (Keshanská choroba) a ↑ frekvenci

kardiovaskulárních onemocnění

* Poškození imunity, zvýšené riziko karcinomů
* Poškození reprodukční funkce u mužů
* Poškození funkce štítné žlázy a ↑ riziko karcinomu
* Zvýšenou krevní srážlivost, zkrácení života trombocytů

*Na nedostatek Se myslet při:*

popáleninách, na ARO, u revmatizmu, malnutrice, alkoholismu, u kuřáků, akne, u těhotných, u průjmů, u vegetariánů, u renální insuficience aj.

**Zinek**

Vstřebává se v tenkém střevě

Denní dávky: 12- 19 mg, děti 50 µg/kg,

Vlastnosti: intracelulární prvek, antioxidant, podporuje množení buněk, zyšuje buněčnou imunitu, je součástí asi 80 enzymů.

Nedostatek působí poruchu tvorby spermií, zhoršuje zrání T-lymfocytů, nedostatek je u demence, obezity aj.

**Měď**

Konkuruje při vstřebávání zinku v tenkém střevě, je z 90% vázána v ceruoplazminu.

Denní dávky: 20 µg/kg, bezpečná dávka 15 -30 mg/den. Antioxidačně působí v Cu,Zn- SOD, ale podporuje tvorbu (OH.)

**Chrom**

3-mocný snižuje lipoperoxidaci a zvyšuje distribuční objem pro glukózu. 6-mocný je mutagen a karcinogen.

Denní potřeba: 50-200 µg/den.

**Mangan**

Cca 10% se ho vstřebává v tenkém střevě, konkuruje absorpci Fe. Nedostatek poškozuje buněčné membrány, oxidovaný Mn se akumuluje v mitochondriích CNS, zvýšený Mn je u nemoci šílených krav.

**Magnesium**

Není antioxidant, ale jeho nedostatek působí pokles vitaminu E v séru. Mg je nutný k biosyntéze GSH. Nízká hladina Mg zvyšuje hladinu intracelulárního Ca katecholaminů a tím i VR.

***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 i 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.

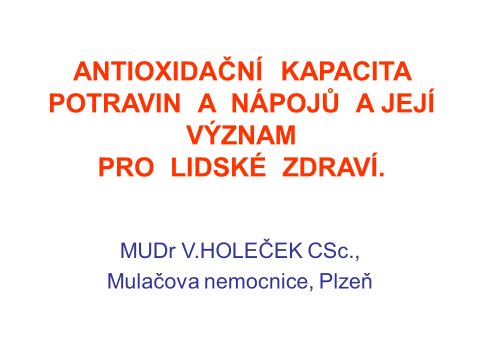
23. Unlu N.Z., Bohn T., Francis D.M., Nagaraja H. N., Clinton S.K., Schwartz S.J.: Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato souce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. Br. J. Nutr. 2007, 98(1):140-6.

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.

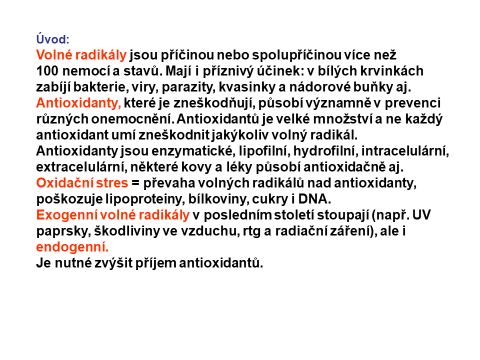
25. Wapnir R.A.: Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract.J. Nutr. 2000, 130(Suppl.):1388S-92S.

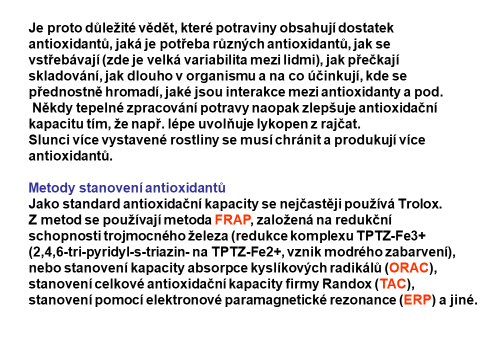
26. Wróblewski K.: Can the administration of large doses of vitamin C have a harmful effect? Pol. Merkur Lekarski 2005, 19(112):600-3.

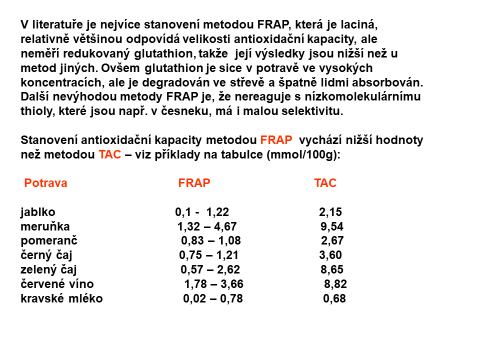
27. Yu S., Beynen A.C.: The lowering effect of high copper intake on selenium retention in weaning rats depends on the selenium concentration on the diet. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl), 2001, 85(1-2):29-37.

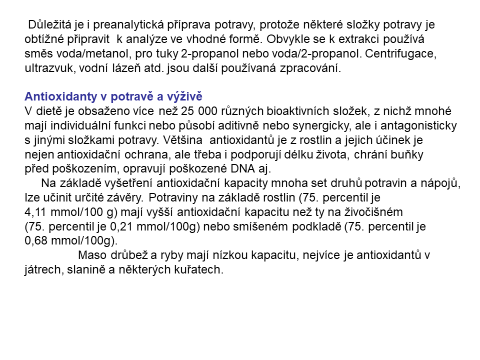


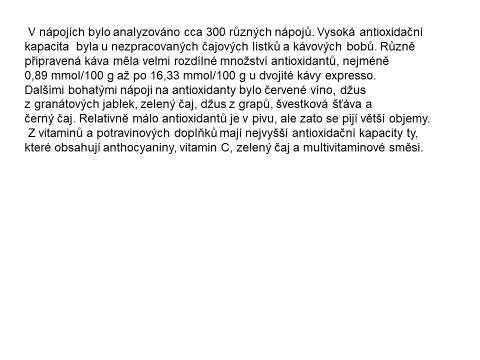
Antioxidační kapacita ovoce, rostlin apod. je mimo jiné závislá ma intensitě a délce ozáření plodin UV paprsky. Čím je intenzita vyšší, tím více se plodiny musí bránit tvorbou antioxidantů proti volným radikálům. Samozřejmě záleží i na složení půdy, umístění plodin atd. Proto zvláště se hledají výrazné antioxidační plodiny v tropech, ale i u nás můžeme najít vysokou antioxidační kapacitu plodin (např.černý jeřáb).

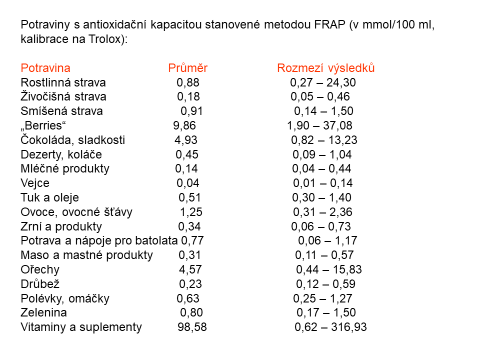


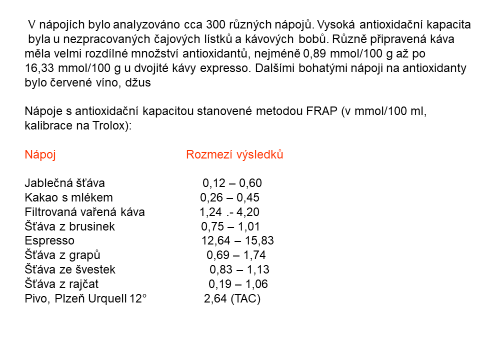


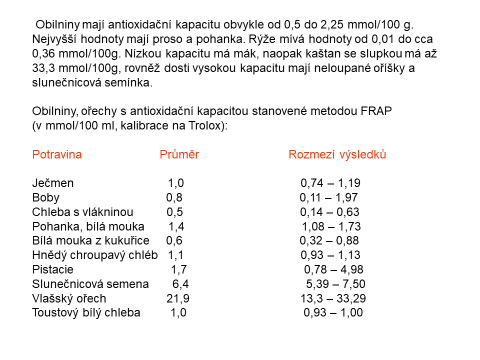


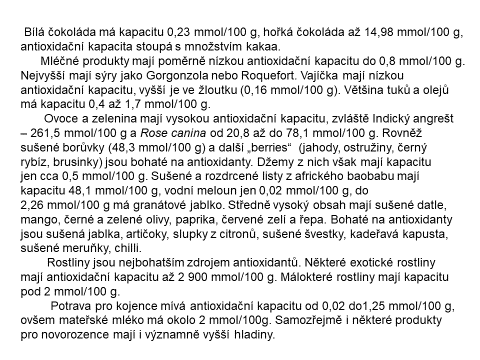


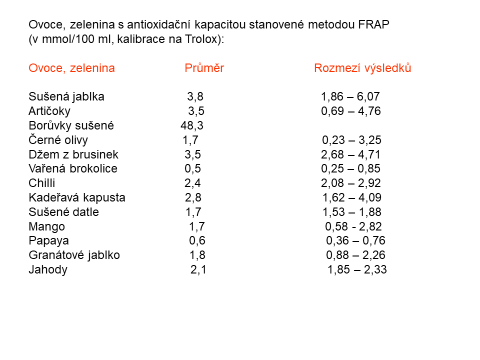


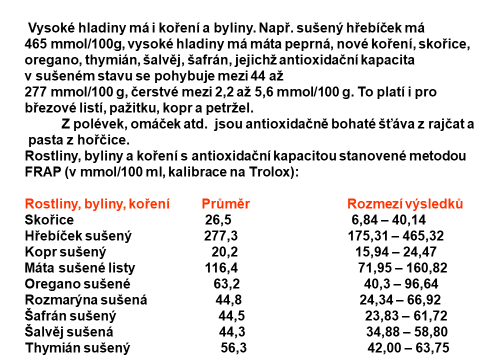


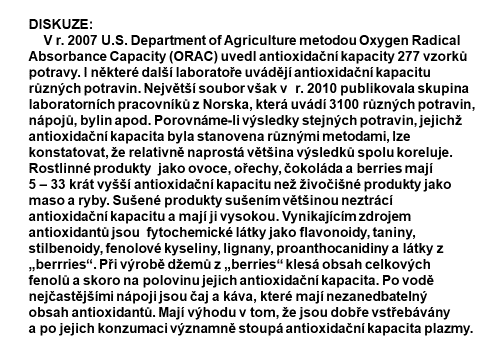


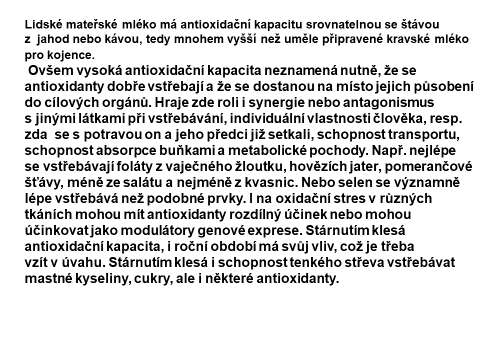


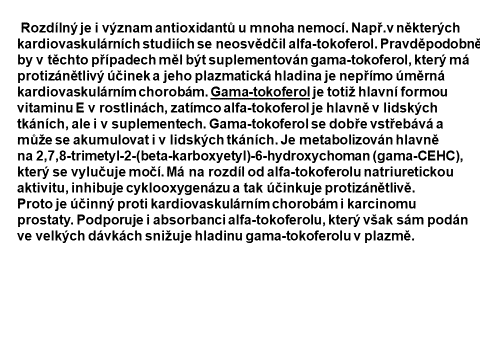












**VÝŽIVA U VEGETARIÁNŮ.**

Holeček V.1 , Liška J.1 , Racek J.2

1 Nemocnice dr Mulače, Plzeň.

2 Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky Lékařské fak. UK a Fak. nemocnice, Plzeň

V poslední době se rozmáhá vegetariánský způsob stravování, zvláště po mediálním rozruchu pro nemoc „šílených krav“, ale i vlivem epidemií slintavky a kulhavky. Člověk je všežravcem a tedy přechod na vegetariánský způsob života má sice své kladné stránky, ale i záporné vlivem nedostatku některých látek, kterých je v rostlinné stravě buď málo, nebo člověk je neumí dobře resorbovat. Chceme proto udělat určitý přehled o této problematice.

Vegetariáni podle způsobu výživy se dělí na 4 druhy:

1. semivegetariáni, kteří nejedí červené maso, ale někdy jedí ryby nebo drůbež
2. laktoovovegetariáni, nejí maso vůbec, ale jí mléko, mléčné výrobky i vejce
3. laktovegetariáni, nejí maso ani vajíčka
4. vegani, nejí striktně žádné živočišné produkty

Tento způsob stravování má řadu příznivých vlastností pro život člověka, ale i některé nepříznivé důsledky. Omnivora (všežravci), mezi které patří člověk, se vyvíjeli dlouhá tisíciletí a tedy řadě omezení ve stravování nejsou přizpůsobeni. Je dokonce sporné, zda se vegetariáni dožívají vyššího věku než jim odpovídající skupina lidí. Vegetariáni trpí méně některými chorobami. Rok vegetariánské stravy zlepšuje např. revmatickou artritidu. Klesá počet leukocytů, IgM RF a složky komplementu C3 a C4 (Kjeldsen). Vegetariáni však mohou mít deficit některých důležitých složek potravy. Vegetariáni se též vyskytují spíše v nemajetnějších vrstvách obyvatelstva. Proto statistiky nejsou jednotné, některé tvrdí, že vyššího věku se dožívají vegetariáni, častěji jiné však tvrdí opak. Zřejmě záleží na ekonomickém stavu země, ze které pocházejí, na typu vegetariánů, na množství ovoce a zeleniny, které konzumují, na životních návycích, na suplementaci nedostatkových látek atd.

V této práci se chceme zabývat látkami, jejichž konzumpcí a množstvím v organizmu se vegetariáni liší od kontrolních skupin nevegetariánů.

*HORMONÁLNÍ FUNKCE A VÝŽIVA U VEGETARIÁNU:*

Někteří rodiče podávají vegetariánskou stravu dokonce malým dětem. Zde je třeba důkladně sledovat, zda děti dostávají dostatek proteinů, minerálů, zvláště železa, vitaminů, především vitaminu B12. V případě nedostatečného přívodu nutných látek jsou častější infekční onemocnění, zvracení, průjem, nechutenství, coeliakie, alergie na kravské mléko, ekzémy, asthma, ale i diabetes (Gilbert). U vegetariánek jsou častější poruchy menstruace. Důvody jsou asi v energetické nerovnováze, spojené s nižší tělesnou hmotností nebo cvičením, v psychosociálních a kognitivní funkcích a v dietních složkách (Barr, 1999). Vegetariánky mají nižší příjem bílkovin, sodíku a vápníku, nasycených mastných kyselin a cholesterolu, mají méně vitaminu D a B12, více energie hradí příjmem glycidů, mají vyšší příjem nenasycených mastných kyselin, kyseliny listové, vitaminu C a mědi (Janelle). Vegetariáni, zvláště s vyšším příjmem soji, ořechů a různých lesních plodů, tedy s příjmem rostlinných lignanů, isoflavonoidů a difenolických fytoestrogenů trpí méně často na hormonech závislými karcinomy. Endogenní tvorba estradiolu, který zvyšuje riziko karcinomu prsu, však vegetariánskou stravou ovlivněna není. U vegetariánů s velkým přívodem ovoce je nižší úmrtnost na kardiovaskulární choroby. Vyšší příjem fytoestrogenů u těhotných vegetariánek však může poškodit reproduktivní systém u novorozenců mužského pohlaví, proto jsou u nich častější hypospadie. Je pozorováno, že těhotné vegetariánky mají děti o nižší tělesné hmotnosti a rodí dříve. Nedostatek vitaminu B 12 v průběhu těhotenství je spojován s demyelinizací, hlavně v míše. Děti bývají retardované.- Vegetariánská strava s nízkým přívodem tuků podporuje zvýšení koncentrace sex-hormony vázajícího globulinu. Snižuje bolest při menstruaci a snižuje retenci vody. Popisuje se i vyšší příjem toxických aflatoxinů u vegetariánů.

BÍLKOVINY A AMINOKYSELINY: Vegetariánská strava, obsahující především rostlinné bílkoviny, má hůře stravitelné bílkoviny, takže jsou méně dostupné aminokyseliny a tím je snížena i syntéza bílkovin a albuminu, jehož hladina je nižší. Tomu lze pochopitelně zabránit podáváním bílkovinných suplementů. Homocystein v plasmě stoupá s klesajícím příjmem živočišných bílkovin ve stravě, vegani mají nejvyšší hladinu. Vegani mají i nejvyšší hladinu metylmalonové kyseliny, ale nižší hladinu celkové antioxidační kapacity. Metylmalonová kyseliny významně koreluje s hladinou homocysteinu i s hladinou vitaminu B12 a kyseliny listové. Hyperhomocystinemie je rizikovým faktorem aterosklerózy, a proto je vhodné suplementovat, zvláště vegany, vitaminem B12. Nižší příjem resp. rezorbovatelnost rostlinných proteinů vede k nízké hladině zvláště síru obsahujících aminokyselin. U veganů je dokonce v 18% případů hypoproteinemie. Nedostatek methioninu vede ke snížení hladiny např. glutathionu, nejdůležitějšího intracelulárního antioxidantu a tím vytváří řadu zdravotních rizik.

KARNITIN: je nutný pro intramitochondiální přenos vyšších mastných kyselin. Vyskytuje se hlavně v živočišné stravě, proto u vegetariánů je jeho hladina nízká. Podání vitaminu B6 neovlivňuje koncentraci karnitinu. K určité adaptaci na nedostatek karnitinu však zřejmě časem u vegetariánů dochází.

ACIDOBAZICKÁ ROVNOVÁHA: Nevegetariáni přijímají více energie. Není oproti vegetariánům signifikantní rozdíl v pCO2, plazmatických hydrogenkarbonátech a v base excessu, ale pH krve je trochu vyšší u nevegetariánů. Vylučování vápníku močí je vyšší u nevegetariánů, rovněž je vyšší titrační acidita moči, zřejmě jako důsledek vyššího příjmu proteinů. Vegetariáni konzumují hodně rýže, zeleniny a mají v potravě více soli než nevegetariáni.

VOLNÉ RADIKÁLY, LIPIDY, ATEROSKLERÓZA: Vegetariánská strava je antiaterogenní, často bývá obohacována sojovými boby. Snižuje hladinu aterogenních lipidů, zvláště LDL-cholesterolu a vzhledem k vyššímu příjmu antioxidantů snižuje i lipoperoxidaci (Medková). Hladiny omega – 3 polynenasycených mastných kyselin jsou u vegetariánů i nevegetariánů vcelku stejné, ale signifikantně jsou vyšší při konzumaci ryb alespoň 2x týdně. Úmrtnost na kardiovaskulární choroby je nižší než u nevegetariánů.

Obezita se u vegetariánů vyskytuje málokdy. Vegetariáni požívají více vlákniny. Tato složka potravin byla dříve velice doporučována, ale v poslední době se o jejím příznivém vlivu poněkud začíná pochybovat. Prevence před karcinomem GIT je sporná, vláknina, kyselina fytová a kyselina oxalová snižují rezorpci a využitelnost především železa, vápníku a zinku.

TĚŽKÉ KOVY: ve vegetariánské stravě je obvykle více těžkých kovů, zvláště kadmia, jehož hladina v řadě případů překračuje tolerovatelné hodnoty. Biologický poločas eliminace kadmia je 7 – 30 let, takže dochází k jeho kumulaci. Zdrojem kadmia jsou hlavně ryby, luštěniny a zelené rostliny. Tolerovat lze příjem asi 0,4 – 0,5 mg Cd za týden.

ŽELEZO : jeho hladina bývá výrazně nižší u vegetariánů, zvláště pak u žen. U 41 – 45% je hladina železa pod fyziologickými hodnotami, ale jen 3% dívek ve věku od 14 – 19 let má anemii. Vegetariáni mají nižší koncentraci ferritinu a hemoglobinu. Hemové železo v živočišných tkáních je dobře resorbovatelné, zatímco železo z rostlin se vstřebává poměrně špatně, zvláště proto, že se váže do nerozpustných komplexů a jeho vstřebávání blokují fosfáty, fytáty a taniny, vše látky obsažené především ve vegetariánské stravě. Deficit železa dále nepříznivě ovlivňuje metabolismus omega-3 polynenasycených mastných kyselin. Zlepšení rezorpce naopak působí aminokyseliny, kyselina askorbová, citronová a enzym fytáza, na kterou se váže i fosfor, vápník a zinek. Přesto je nutné u vegetariánů ke zlepšení hematologických parametrů kontrolovat příjem železa. Z hematologických parametrů je dále u vegetariánů snížený hematokrit, MCH (mean corpuscular hemoglobin), MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), počet bílých krvinek, neutrofilů, vyšší bývají lymfocyty.

VÁPNÍK: Přestože některé rostliny obsahují absorbovatelný vápník, jsou na druhé straně látky, které snižují retenci vápníku, jako např. soli, bílkoviny a koffein. Rozhodně je vhodnější dodávat více vápníku než omezovat v potravě látky snižující hladinu vápníku (Weaver). Jsou popsány těžké hypokalcemicko-hyperfosfatemické spazmy 14-týdenního dítěte, které bylo živeno sojovým mlékem. Nedostatek vápníku byl v tomto mléku i v mléku přísně vegetariánské matky.

MAGNESIUM: Vegetariáni vylučují močí méně magnesia.

JÓD: Příjem jódu u laktovegetariánů je obvykle nízký, rovněž vylučování jódu močí je nižší. Hrozí tedy potenciální nebezpečí z deficitu jódu.

SELEN: příjem selenu je různý, záleží především na jeho obsahu v půdě. U nás je ho relativně nedostatek, což ovšem platí i pro nevegetariány. Nedostatek selenu se projevuje zvýšeným výskytem karcinomů, ale i rychlejším průběhem kardiovaskulárních chorob. Zvláště varující jsou hodnoty v séru pod 80 µg/l.

ZINEK : ačkoliv příjem zinku je u správně se stravujících vegetariánů někdy dostatečný, obvykle však v průměru jen 6 mg/den, takže hladina zinku zvláště u žen bývá pod dolní hranicí normálu. Hladiny zinku u vegetariánů během let klesají úměrně s délkou trvání tohoto způsobu výživy. U laktovegetariánů během 3 měsíců dochází k poklesu zinku, ale do 3 let se někdy hladina vrací k původní hodnotě. Biologická dostupnost zinku ve vegetariánské stravě je ovšem nižší.

MĚĎ: zde obvykle nedochází k poklesu hladiny, protože vegetariáni mají dostatečný přísun mědi v potravě (ořechy, celozrné cereálie aj.).

SELEN: rovněž příjem selenu je u vegetariánů nízký, jeho hladina v krvi koreluje se Se-závislou glutathionperoxidázou (Kadrabová).

VITAMINY: ve vegetariánské stravě je vyšší příjem vitaminů než u nevegetariánů, kromě vitaminu D a B12. Vyšší je i příjem n-6 polynenasycených mastných kyselin. S menším příjmem masa klesá hladina vitaminu B12. (Mann).

Zvýšený příjem karotenoidů u vegetariánů (zvláště při konzumaci vaječných žloutků, které obsahují hodně luteinu) může vést ke karotenodermii připomínající žloutenku (Pinto).

LIPOPROTEINY A ANTIOXIDANTY: Dlouhotrvající stravovací zvyky ovlivňují složení mastných kyselin a hladinu LDL-cholesterolu v krvi. Lidé živící se hodně rybami mají nejvyšší obsah omega-3 mastných kyselin a mají nejvyšší oxidovatelnost LDL-cholesterolu. Vegetariáni pak mají méně omega-3 mastných kyselin a jsou rezistentnější k oxidaci LDL-cholesterolu (Korpela). Vegetariáni mají nižší hladiny triacylglycerolů, cholesterolu, LDL-cholesterolu, nižší aterogenní index, pokud dodržují principy stravování déle než 6 let. To snižuje nebezpečí aterosklerotických změn. Mají však vyšší hladinu polynenasycených mastných kyselin. Přesto je lipoperoxidace snížená, především proto, že vegetariáni mají vyšší hladinu -karotenu, vitaminu C, a E.

*ZÁVĚR:*

Vegetariánská strava je vhodná zvláště jako prevence chorob kardiovaskulárních, snižuje obezitu, snižuje kloubní potíže, je u ní menší riziko některých karcinomů, obsahuje více některých antioxidantů, jako -karotenu, vitaminu C a E, ale na druhé straně obsahuje více soli, má určitá rizika z nedostatku některých životně důležitých látek. Především je třeba se soustředit na nedostatek železa, hemoglobinu, bílkovin, albuminu, karnitinu, vitaminů B6, D a B12, vápníku, jódu, případně selenu. Vegetariáni mívají nižší hladinu nejdůležitějšího intracelulárního antioxidantu – redukovaného glutathionu, mají častěji hyperhomocystinemii, jsou více ohroženi aflatoxiny. Je nutná kontrola zvláště v těhotenství a v dětství vzhledem k dostatečnému přísunu bílkovin a železa a nadbytečnému přísunu fytoestrogenů. Též zvýšený příjem aflatoxinů a kadmia může být problémem.

*LITERATURA*

Magálová T., Kudláčková M., Brtková A., Ursínová M., Hladíková V.: Vegetariánske sposoby stravovania a stopové prvky. Klin. Biochem. Metab., 8 (29), 2000, 157 – 161.

Rao G.A., Larkin E.C.: Role of dietary iron in lipid metabolism- Nutr. Res. 4, 1984, 145 – 151.

Pinto F., Mognol D., Garbelotto G., Dannhauser D., Grava G., Sanzuol F.: Carotenodermia: an erroneous diagnosis of jaundice. Recenti progressi in medicina (Italy) 91 (2), 2000, 70 – 71.

Medková I.L., Ivanov A.N., Mosiakina L.I., Goncharov L.F.: Blood lipids and intensity of free radical oxidant processes in elderly patients with ischemic heart disease on antiatherogenic vegetarian diet. Klinicheskaia meditsina (Russia) 78 (1), 2000, 21 – 24.

Caso G., Scalfi L., Marra M., Covina A., Muscaritoli M., McNurlan M.A., Garlick P.J., Contaldo F.: Albumin synthesis is diminished in men consuming a predominantly vegetarian diet. J. Nutr. 130 (3), 2000, 528 – 533.

Ball M.J., Ackland M.L.: Zinc intake and status in Australian vegetarians. British J.Nutr. 83 (1), 2000, 27 – 33.

Remer T., Neubert A., Manz F.: increased risk of iodine deficiency with vegetarian nutrition. British J.Nutr. 81 (1), 1999, 45 – 49.

Krajčovičová-Kudláčková M., Simončič R., Bederová A., Klvanová J., Brtková A., Grančičová E.: Lipid and antioxidant blood levels in vegetarians. Die Nahrung 40 (1), 1996, 17 – 20.

Krajčovičová-Kudláčková M., Simončič R., Bederová A., Brtková A., Magalová T., Barteková S.: Alternative nutrition and glutathione levels. Čas. lék. čes. 138 (17), 1999, 528 – 531.

Gilbert P.: Common feeding problems in babies and children. Professional care of mother and child 8 (3), 1998, 63 – 64.

Barr S.I., : Vegetarianism and menstrual cycle disturbaces: is there an association? Amer.J. of Clin. Nutr.70 (3 Suppl.), 1999, 549S – 554S.

Adlercreutz C.H., Goldin B.R., Gorbach S.I., Hockerstedt K.A., Watanabe S., Hamalainen E.K., Markkanen M.H., Makela T.H., Wahala K.T., Adlercreutz C.H.: Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. J.Nutr. 125 (3 Suppl.), ,1995, 757S – 770S.

Key TJ., Thorogood M., Appleby P.N., Burr N.L.: Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. BMJ 313, (7060), 1996, 775 – 779.

Mann N.J., Li D., Sinclair A.D., Dudman N.P., Elsworth G.R., Wilson A.K., Kelly F.D.: The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects. Eur. J. Clin. Nutr. 53 (11), 1999, 895 – 899.

Janelle K.C., Barr S.I.: Nutrient intakes and eating behavior scores of vegetarian and nonvegetarian women. J.Amer.Diet. Assoc. 95 (2), 1995, 180 – 186.

Ball D., Maughan R.J.: Blood and urine acid-base status of premenopausal omnivorus and vegetarian women. Brit. J. Nutr. 78 (5), 1997, 683 – 693.

Donovan U.M., Gibson R.S.: Iron and zinc status of young women aged 14 to 19 years consuming vegetarian and omnivorous diets. J.Amer. Coll. Nutr. 14 (5), 1995, 463 – 472.

North K., Golding J.: A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. BJU Internat. 85 (1), 2000, 107 – 113.

Appleby P.N., Thorogood M., Mann J.I., Key TJ.: The Oxford Vegetarian study: an overview. Amer. J. Clin. Nutr. 70 (3) Suppl., 1999, 525S – 531S.

Krajčovičová- Kudláčková M., Simončič R., Bederová AS., Klvanová J.: Plasma fatty acid profile and alternative nutrition. Ann. Nutr. Metabol. 41 (6), 1997, 365 – 370.

Vinitketkumnuen U., Chevonarin T., Kongtawelert P., Lertjanyarak A., Peerakhom S., Wild C.P.: Aflatoxin exposure is higher in vegetarians than nonvegetarians in Thailand. Natural toxins (USA) 5 (4), 1997, 168 – 171.

Chen W., Huang Y.C., Shultz T.D., Mitchell M.E.: Urinary, plasma, and erythrocyte carnithine concentrations during transition to a lactoovovegetarian diet with vitamin B6 depletion and repletion in young adult women.

Cirillo M., Capasso G., Di Leo V.A., De Santo N.G.: A history of salt. Amer. J. Nephrol. 14 (4-6), 1994, 426 – 431.

Kadrabová J., Madaric A., Kovačiková Z., Ginter E.: Selenium status, plasma zinc, copper, and magnesium in vegetarians. Biol. Trace Element Res. 50 (1), 1995, 13 – 24.

Pongstaporn W., Bunyaaratavej A.: Hematological parameters, ferritin and vitamin B12 in vegetarians. J. Med. Assoc. of Thailand 82 (3), 1999, 304 – 311.

Stahl C.H., Han Y.M., Roneker K.R., House W.A., Lei K.G.: Phytase improves iron bioavailability for hemoglobin synthesis in young pigs. J. Animal Sci. 77 (8), 1999, 2135 – 2142.

Herrmann W., Schorr H., Purschwitz K., Rassoul F., Richter V.: The effect of diet on serum homocysteine concentration, vitamin B12 and total antioxidant status in vegetarians. Clin. Chem. Lab. Med. 39, Euromedlab 2001, Prague May 16 – 31, 2001, S 113.

Barnard N.D., Scialli A.R., Hurlock D., Bertron B.: Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. Obstetr. Gynecol. 95 (2), 2000, 245 – 250.

Korpela R., Seppo L., Laakso J., Lilja J., Karjala K., Lahteemaki T., Solatunturi E., Vapaatalo H., Tikkanen M.J.: Dietary habits affect the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. Eur. J. Clin. Nutr. 53 (10), 1999, 802 – 807.

Sander T.: Good nutrition for the vegetarian mother. Modern midwife 4 (4), 1994, 23 – 26.

Thomas H.V., Davey G.K., Key TJ.: Oestradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal and post-menopausal meat-eaters, vegetarians and vagans. Brit. J. Cancer 80 (9), 1999, 1470 – 1475.

Lovblad K. Ramelli G., Remonda L., Nirkko A.C., Ozdoba C., Schroth G.: Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. Pediat. Radiol. 27 (2), 1997,, 155 – 158.

Anil M., Demirakca S., Dotsch J., Kiess W.: Hypocalcemic tetany in „alternative“ soy milk nutrition in the first months of life. Klin. Paediat. 208 (6), 1996, 323 – 326.

Weaver C.M., Proulx W.R., Heaney R.: Choices for achieving adequate dietary calcium with vegetarian diet. Amer. J. Clin. Nutr. 70 (3) Suppl., 1999, 543S – 548S.

Kjeldsen-Kragh J., Mellbye O.J., Haugen M., Mollnes T.E., Hammer H.B., Sioud M., Forre O.: Changes in laboratory variables in rheumatoid arthritis patients during a trial of fasting and one-year vegetarian diet. Scand. J. Rheumatol. 24 (2), 1995, 85 – 83.

**Doplněk k „Výživě u vegetariánů“**

- vegetariáni ve stravě konzumují více radioaktivity než nevegetariáni.

- zvláště sportovce-vegetariány je třeba suplementovat

- vegetariáni ve střevě produkují méně sirovodíku

Flavonoidy, jejichž konzumace je u vegetariánů vyšší, procházejí placentou, příjem velmi vysokých dávek může být škodlivý. Z velkého nadbytku flavonoidů může dojít k mutagennímu účinku, z antioxidantů se stávají prooxidační flavonoidy, které katalyzují tvorbu volných radikálů, dochází k inhibici některých klíčových enzymů v hormonálním metabolismu.

Skibola C.F., Smith M. T.: Potencial health impacts of excessive flavonoid intake. Free Biol. Rad. Med. 29 (3-4), 2000, 375 – 383.

**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 mediciny, 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.

*Oxidační stres v anemii:* zvyšuje přes hypoxické podmínky tvorbu ROS,Stoupá metabolismus katecholaminů, permanentní aktivace leukocytů, klesá AOC, SOD, CAT, GSH, což urychluje biologického stárnutí a působí zvýšenou náchylnost k infekci.

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

***ANTIOXIDAČNÍ VLASTNOSTI MLÉKA***

Holeček V., Liška J.

Nemocnice Dr Mulače, Plzeň

Úvod:

Funkce mléka ve výživě je diskutována již mnoho desetiletí, ale o antioxidačních vlastnostech mléka je zatím jen velmi málo poznatků. Antioxidanty a volné radikály mají svůj význam pro kojení a výživu novorozenců. Volné radikály působí lipoperoxidaci mléka mateřského i umělého. Lipoperoxidace má zřejmě největší vliv na vznik nekrotizující kolitidy, intraventrikulární hemoragie a na bronchopulmonální dysplasii.

**Mateřské mléko:**

Je zdrojem antioxidantů pro novorozence, jejichž antioxidační schopnost a tedy jejich ochrana před volnými radikály po porodu mírně klesá, což odpovídá hlavně poklesu hladiny kyseliny močové v séru. Oproti nedonošeným dětem se sérum liší hlavně v hladině antioxidačního bilirubinu, který je u donošených dětí krmených mateřským mlékem vyšší. Proto nedonošenci jsou též citlivější na toxicitu kyslíku. Vzestup volných radikálů působí např. přítomnost makrofágů nebo obsah železa, který je u umělé výživy vyšší. Antioxidační kapacita (AOC) mateřského mléka je vyšší. Vitamin E neproniká placentární bariérou do plodu, až teprve kolostrum představuje jeho významný příjem. Poměrně vysoká hladina vitaminu C při narození chrání novorozence před poškozením kyslíkem při přechodu z nízké na vysokou tenzi kyslíku. V umělé výživě chybí některé karotenoidy. Pro donošeného novorozence je mateřské mléko téměř vždy dostatečným zdrojem stopových prvků. Protože v umělé výživě jsou stopové prvky vázány jiným způsobem než v mateřském mléce, umělá výživa obsahuje obvykle vyšší dávky vzhledem k jejich nižší utilizaci. Mnohem vyšší hladina zinku v umělé výživě nevede k vyšší hladině zinku oproti kojencům krmeným mlékem mateřským. Zajímavé je pozorování u kmene Massajů, kteří do mléka přidávají některé rostliny a masovou polévku. Výsledný efekt je hypocholesterolemický a antioxidační zásluhou fenolických antioxidantů. Je u nich velmi nízká incidence kardiovaskulárních chorob, přestože konzumují hodně tuků a cholesterolu.

Antioxidační schopnost u novorozenců a tedy jejich ochrana před volnými radikály po porodu mírně klesá, což odpovídá hlavně poklesu hladiny kyseliny močové v séru. Lipoperoxidace probíhá i u mateřského mléka uchovávaného 4 dny při +4o C. Vystavení mléka světlu vedlo k lipoperoxidaci mléka u umělé výživy, ale nedošlo k ní u mléka mateřského. Vzestup volných radikálů působí např. přítomnost makrofágů nebo obsah železa, který je u umělé výživy vyšší. Antioxidační kapacita (AOC) mateřského mléka je vyšší. AOC u nedonošenců je závislá hlavně na hladině kyseliny močové. Tato hladina je nižší u nedonošenců na umělé výživě, proto jsou zřejmě náchylnější k intoxikaci kyslíkem. I agresivní snižování hyperbilirubinemie může být nevhodné. Antioxidační kapacita mateřského a mléka může býti dosti rozdílná, záleží na obsahu antioxidantů v potravě během těhotenství a laktace. Kouření u těhotných nebo kojících matek vede k poklesu hladiny vitaminů A, C a E. Kouření působí v děloze prooxidační podmínky pro dítě. Byly sledovány kuřačky a nekuřačky - ženy ve třetím trimestru těhotenství. V mléce bylo u nekuřaček podstatně více vitaminu C. Proto kuřačky zřejmě daleko více ohrožují novorozence peroxidací.

Nedonošenci mají vyšší potřebu stopových prvků. Suplementace zinkem u špatně živených dětí usnadňuje léčení diarrhey. pomáhá urychlit rekonvalescenci po průjmech. Zinek brání hypersekreci účinkem histaminu a 5-hydroxytryptaminu. V těchto případech je účinek zinku antianafylaktický a antisekretorický spíše než antioxidační., který přispívá ke kapacitě organismu zabránit intestinálním dysfunkcím během podvýživy. Děti s alergickou kolitidou mají nízkou hladinu Zn a Se. U uměle krmených dětí je deficit selenu častý. Při narození se hladina selenu u donošených a nedonošených dětí prakticky neliší. Vlivem rychlejšího růstu a menší zásoby selenu v játrech v následujících třech měsících je však u nedonošených dětí hladina selenu v plazmě a krvi nižší. Parenterální výživa bez suplementace selenem může vést k tak nízkým hodnotám, které nalézáme u tzv. Keshanovy choroby, spojené s kardiomyopatií. Deficit selenu je často spojen s chronickou plicní chorobou. Radikál oxidu dusnatého (nitroxidu), který působí vasodilataci, je metabolizován na dusitany a dusičnany, jejich vylučování močí je mírou jejich produkce. Radikál oxid dusnatý zřejmě ovlivňuje i žaludeční motilitu, průtok krve mukózou a bakteriostázu v žaludku. Nedonošenci vylučují močí více dusitanů a dusičnanů. Až po 7 měsících se jejich vylučování srovná s hodnotami u donošených dětí. Zvýšená produkce oxidu dusnatého u nedonošenců je snahou organismu umožnit lepší orgánovou perfuzi. Mateřské mléko dodává nejvyšší koncentrace oxidu dusnatého. Přebytek nitroxidu má vztah k septickému šoku. NO hraje důležitou roli u neonatálního hypoxicko-ischemického poškození mozku.

Mateřské mléko má velký význam ve vztahu k imunitě. Obsahuje růstové hormony jako M-CSF (faktor stimulující růst kolonií makrofágů) nebo TGF-α (transformující růstový faktor alfa). Tyto látky podporují dozrávání slizniční imunity střeva. Po narození nejdříve obsazují střevní trakt gramnegativní anaeroby, takže paradoxně dobrá hygiena zvýhodňuje tyto anaeroby a dozrávání imunity zpomaluje. Bílkovinná složka mléka ze syrovátky má inhibiční účinek na vznik některých typů nádorů.

Zajímavé je pozorování u kmene Massajů, kteří do mléka přidávají některé rostliny a masovou polévku. Výsledný efekt je hypocholesterolemický a antioxidační zásluhou fenolických antioxidantů. Je u nich velmi nízká incidence kardiovaskulárních chorob, přestože konzumují hodně tuků a cholesterolu.

*Mléko ve výživě nedonošenců:*

U nedonošenců je větší nebezpečí akutního onemocnění vzhledem k nezralosti řady biochemických a imunologických pochodů. Proto mléko má zásadní význam pro časný vývoj těchto dětí. Přesto je množství otázek, které nejsou zatím uspokojivě vyřešeny. Mezi ně patří především otázka, zda mateřské mléko nebo případně umělá výživa má býti suplementována např. inositolem, vitaminy a antioxidanty.

**Kravské mléko a vztah kravského mléka k diabetu:**

Při nedostatku vitaminu E a Se je častější vznik zánětu mléčné žlázy a s horším průběhem. Nedostatek těchto antioxidantů totiž vede ke snížené aktivitě neutrofilů. Vitamin E zlepšuje uchovávání mléka. Kravské mléko může novorozence ohrozit zvýšením příjmem produktů lipoperoxidace.

Diabetes patří k onemocněním, ve kterých hyperglykemie představuje oxidační stres. Avšak u dětí živených produkty vyráběnými z kravského mléka nebyly nalezeny protilátky proti pankreatickým ostrůvkům.

Účinek mléka na žaludek po ischemicko-reperfuzním poškození:

Volné radikály při reperfuzi po předchozí ischemii poškozují zvláště žaludek, který je silně kyselý. Podání mléka zvyšuje průtok krve gastrickou mukózou tak, že může docházet až k rupturám.

**Káva:**

Má vysokou antioxidační kapacitu (zvláště obsahem polyfenolů a kyseliny chlorogenové, což je ester kyseliny kávové s chinonovou kyselinou, je dobře biodostupná a bioaktivní. Káva působí pokles GMT (glutamyltransferázy), jejíž hladina je někdy považována za biomarker oxidačního stresu. Ovšem poněkud zvyšuje hladinu aterogenního homocysteinu a sérové lipidy (Svilaas, 2004).

*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.

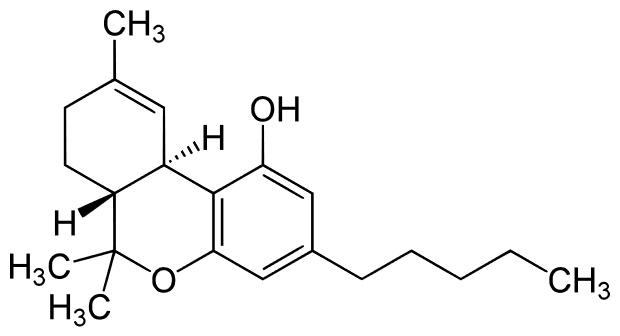
25. Wapnir R.A.: Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract.J. Nutr. 2000, 130(Suppl.):1388S-92S.

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.

***Cannabinoidy***

Mají antioxidační a protizánětlivý účinek, zvláště CBD. Jsou to chemické látky, které se zachycují na specifických receptorech buněk a potlačují uvolňování neurotransmitérů do mozku. Ligandy pro tyto receptorové protein zahrnují endokannabinoidy (přirozeně produkované lidmi a zvířaty), fytokannabinoidy (vyskytující se v cannabis a některých jiných rostlinách) a syntetické kannabinoidy (vyráběné uměle). Nejvýznamnější psychoaktivní složkou kannabis je tetrahydrocannabinol (THC):



Kannabinol (CBN)

Kannabinol je primární product degradace THC. V čerstvé rostlině je ho obvykle male množství, skladováním stoupá, zvláště při expozici světlu a vzduchu. Je mírně psychoaktivní. Má větší afinitu k CB2 než k CB1.

Dalším významnou složkou z rostlin je kannabidiol (CBD)

Ovšem kannabinoidů s různými účinky je nejméně 113.

Z nich jsou zajímavé např. kannabigerol (CBG), který není psychoaktivní, ale podporuje apoptózu rakovinných buněk a inhibuje růst tumorů u myší. Váže se na receptor CB2. Tetrahydrokannavivarin (THCV) je antagonista THC a receptoru CB1, snižuje psychoaktivní účinek THC. Kannabidivarin (CBDV) je v rostlinách severozápadní Himalaye a jako hašiš v Nepálu. Kannabichromen (CBC) není psychoaktivní, má protinádorový účinek na nádor prsu, což bylo prokázáno u myší.

*Biosyntéza kannabinoidů.*

Z geranylpyrofosfátu a kyseliny olivetolické se enzymaticky vytváří GBGA, který je metabolizován na další kannabinoidy. Většina klasických kannabinoidů má 21 uhlíků.

Kannabinoidy v jiných rostlinách.

Fytokannabinoidy jsou např. Echinacea purpurea, Radula marginata aj. nejvíce jsou v kořenech a květech. Většina fytokannabinoidů je téměř nerozpustná ve vodě, ale jsou rozpustné v tucích, alkoholech a jiných nepolárních organických rozpouštědlech.

Rostlinný profil kannabis.

Směs kannbinoidů v rostlině se nazývá kannabinoidní profil. Rostliny používané v medicine obsahují vysoké množství THC. Analýza rostlinných kannabinoidů se provádí plynovou chromatografií spojenou s mass spektrometrií (GC/MS). Rovněž lze použít kapalinovou chromatografii, která rozliší kyselé od neutrálních forem kannabinoidů. Problémem je, že v řadě států není pěstování kannabinoidů povoleno.

Farmakologie.

Podávání kannabinoidů je možné kouřením, dýcháním páry, přijímáním ústy, transdermálně, intravenózní injekcí, absorpcí z podjazykanebo per rectum. V těle pak jsou kannabinoidy metabolizovány játry, zvláště pomocí cytochrome P450 oxidázami.

Některé kannabinoidy jsou skladovány v tucích vedle jejich metabolizování játry. Některé metabolity kannabis mohou být prokázány v těle I několik týdnů po podání. Tyto metabolity mají chemické složení, které je prokazováno běžným protilátkovým testem jako “drug tests” –drogový test; V případě THC nebo jiných, tyto dávky nereprezentují intoxikaci (ve srovnání s dechovým testem na alcohol, který měří hladinu alkoholu v krvi), ale ukazuje dřívější požití v době asi do měsíce. To je proto, že jsou rozpustné v tucích a lipofilní molekuly se hromadí v tukové tkáni.

*Separace.*

Kannabinoidy se separují z rostlin extrakcí organickými rozpouštědly. Jako rozpouštědla se užívají nejčastěji uhlovodíky a alkoholy, ovšem jsou hořlavé a mnohé jsou toxické. Použití butanu má výhodu, že se velmi rychle odpařuje. Alternativní technikou je použití oxidu uhličitého, který umožňuje, že izolované složky mohou být separovány použitím vakuové destilace nebo jinými destilačními technikami.

*Historie.*

Kannabinoidy byly objeveny ve čtyřicátých letech dvacátého století. Identifikovány byly CBD a CBN. CBD a THC jsou produkovány nezávisle na rostlině z prekurzoru CBG.

*Endokannabinoidy.*

Endokannabinoidy jsou látky produkované v těle, které aktivují receptory. V r. 1988 byl objeven první receptor kannbinoidů a začalo hledání endogenních ligand pro receptory.

*Typy endogenních ligand.*

V r. 1992 byl identifikován arachidonoyl etanolamin nazváný anandamide. Je odvozen od kyseliny arachidonové. Má podobnou farmakologii jako THC, i když chemicky se liší. Anandamid se váže na centrální CB1 a méně na periferní receptory CB2, kde účinkuje jako častečný agonista. Anandamid je přibližně stejně potentní jako THC a CB1 receptor. Anandamid je téměř ve všech tkáních nejrůznějších živočichů. Anandamid byl nalezen i v rostlinách, včetně malých množstvích v čokoládě.

Další dva analogy anadamidu mají podobnou farmakologii. Jsou součástí rodiny signalizačních lipidů nazývaných N-acetyletanolaminy. Tam patří i nonkannabimimetické palmitoyletanolamid a oleoyletanolamid, které mají protizánětlivé a orexigenní účinky.

*2-Arachnoylglycerol (2-AG).*

Tento endocannabinoid se váže na CB1 i CB2 receptory a účinkuje jak plný agonista obou. 2-AG je přítomen sigifikantně více v mozku než anandamid a není vyloučeno, že vice je odpovědný za signalizaci endokannabinoidů in vivo.

*2-Arachidonyl glyceryl ether (noladin ether).*

V r. 2001 izolován z mozku, je stabilní analog 2-AG. Váže se na receptor CB1 a působí sedativně, hypotermii, imobilitu střev a lehkou antinocicepci u myší. Primárně se váže na CB1 receptor a jen lehce na receptor CB2.

*N-Arachidonoyl dopamine (NADA).*

Objeven v r. 2000, váže se přednostně na receptor CB1. Stejně jako anadamid NADA je agonista pro vanilloid receptor, subtype 1 (TRPV 1).

*Virodhamin (OAE).*

Objeven v r. 2002 jako O-arachidonoyl-etanolamin. Ačkoliv je plný agonista pro CB2 a částečný agonista pro CB1, chová se jako CB1 antagonista in vivo. Je ho trochu méně v mozku než anandaminu, ale v periferii 2-9x vice.

*Lysofosfatidylinositol (LPI).*

Endogenní liganda k ebdokannabinoidnímu receptoru CPR55.

*FUNKCE*

Endokannabinoidy slouží jako signální molekuly, které po uvolnění z jedné buňky aktivují kannabinoidní receptory přítomné na vedlejších buňkách. Ačkoliv tak jsou podobné známým monoaminovým receptorům jako jsou acetylcholine a dopamine, liší se od nich v řadě věcí. Např. fungují jako retrográdní signalizace mezi neurony. Dále jsou lipofilní nevalně rozpustné ve vodě, nejsou skladovány ve váčcích a existují jako integrální složky membránových dvouvrstev tvořících buňky. Zřejmě jsou syntetizovány “na objednávku” spíše než skladovány pro pozdější použití. Mechanizmy a enzymy zakládající biosyntézu endokannabinoidů zůstávají nepoznané a jsou výzvou pro aktivní výzkum.

Endokannabinoid 2-AG byl nalezen v hovězím a lidském mateřském mléce.

Konvenční neurotransmitéry, které jsou uvolněny z “presynaptických buněk” aktivují receptory na “postsynaptických buňkách”. Endokannabinoidy jsou retrográdní transmitéry, které obvykle putují zpátky proti obvyklému směru účinku transmitérů, Jsou uvolňovány z postsynaptických buněk a účinkují na presynaptickch buňkách, kde cílové receptory jsou hustě koncentrovány na axonálních terminálech v zónách, ze kterých běžné neurotransmitéry jsou uvolňovány. Aktivace kannabinoidních receptorů občas redukují množství uvolněných obvyklých neurotransmitérů. Endokannabinoidy ovládající system dovoluje postsynaptickým buňkám kontrolovat synaptický provoz. Konečný účinek na endocannabinoid-uvolňující buňky závisí na vlastnosti konvenčního transmitéru na kontrolu. Když uvolnění inhibičního transmitéru GABA je sníženo, následkem je vzestup excitability endocannabinoid-uvolňujících buněk. Naopak, je-li uvolňování excitačního neurotransmitérového glutamátu sníženo, dojde ke snížení excitability endokannbinoid-uvolňujících buněk.

*Rozsah*

Endokannabinoidy jsou hydrofobní molekuly. Nemohou bez cizí pomoci cestovat dlouhé vzdálenosti ve vodném prostředí obklopující buňky, ze kterých byly uvolněny aproto účinkují lokálně na blízké cílové buňky. Proto ačkoliv difuzně vyzařují z jejich původních buněk, mají více omezené sféry vlivu než hormony, které ovlivňují buňky v celém těle.

*Syntetické kannabinoidy*

Historicky byly syntetické kannabinoidy založeny na structure rostlinných kannabinoidů, Dnes jsou častěji založeny na structure endogenních kannabinoidů.

Syntetické kannabinoidy jsou užitečné pro experimenty jak zjistit vztah mezi strukturou a aktivitou sloučenin kannabinoidů.

Jestliže se používají syntetické kannabinoidy rekreačně, představují významné nebezpečí pro uživatele. V době od 2012 do 2014 10 000 intoxikací v USA bylo od syntetických kannabinoidů.

Názvy přírodních nebo syntetických kannbinoidů nebo jejich analogů, které byly užívány:

*Dronabinol (Marinol)*–užíván jako stimulant chuti, antiemetikum a analgetikum.

*Nabilon* - (Cesamet, Canemes) – analog Marinolu

Rimonabant (SR141716), Selektivní receptor kannabinoidu CR1, agonista použitý jako lék proti obezitě pod jménem Acomplia, též pouzit k odnaučení se kouření.

Další syntetické kannabinoidy vhodné pro zmínku:

*JWH-018* – potentní syntetický agonista kannabinoidu. Používán v legální směsi zvané jako koření (spice) v některých státech.

*JWH-073*

*CP-55940* – agonista receptoru mnohdy učinnější než THC.

*Dimetylheptylpyran*

*HU-210*, 100x účinnější než THC

*HU-331* – lék proti rakovině odvozený od kannabidiolu, který specificky inhibuje topoisomerázu II.

*SR 144528* – antagonista CB2

*WIN 55,212-2* –potentní agonista kannabinoidního receptoru

*JWH-133* – Potenetní selktivní agonista receptoru CB2

*Levonantranol (Nantrodolum)* – antiemetický a analgetický, ale v současné době se nepoužíévá

*AM-2201* – potentní agonista kannabinoidního receptoru.



**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.





# *CELLAGON AURUM*

**Bioaktivní koncentrát** **k doplnění výživy.**

Fyziologická výživa a přídavky s ohledem na pokrok v potravinách respektující zákon.

Na složení se podílel MUDr V.Holeček

Evropský patentový úřad : odpovídá fyziologickým výživovým účinkům podle evropského patentu 0755634 pana H.G. Bernera GmbH.

Cellagon aurum je zavedená značka H.G.Bernera

Registrační číslo:

Spolková republika Německo : centrální objednací číslo pro lekárny PZN-Nr. 4282745

Švýcarsko: BAG Nr. 2823

**Extrakt z třešně Acerola:**

Bohaté na přírodní vitamin C, Fe a anthocyany. Anthocyany jsou přírodní akceptory vodíku. Patří k dýchacím fermentům a jsou důležité pro dýchací řetězec.

**Šťáva z Aloe vera:** (bez aloinu)

Přivádí do organismu hodně mikrovitálních látek. Tyto stopové látky doplňují se navzájem s jinými vitálními látkami v Cerllagon aurum na cenný účinný komplex..

**Koncentrát z artyčoků:**

Připraven z květů a pupenců artyčoků.

**Koncentráty z borůvek, černého bezu a rybízu:**

Červené bobulky jsou bohaté na vitamin C, provitamin A, vitamin B1 a B2, kalium a železo. K tomu jsou cenné vazby na fosfáty a magnesium, které dohromady s anthocyany (červená barva bobulek) slouží jako aktivátory celkové výměny látkové.

**Pivní kvasnice:**

Primární kvasnice pro melasu obsahují stopové prvky (magnesium(pozn. překl. Magnesium není stopový prvek), železo, mangan, zinek, chrom, měď,selen) a kompletní komplex vitaminu B.

**Olej ze semen borretsch(?):** (omega –6 – mastné kyseliny)

Cenný rostlinný olej, který vedle mastné kyseliny linolové s dlouhým řetězcem obsahuje nejméně 18% kys. gama-linolenové.

**Kopřivový koncentrát:**

Tlakem vylisovaná šťáva z různých složek kopřivy.

**Koncentrát z brokolice:**

Brokolice patří k (Kreuzblutlern) a je jako mnohé rostliny této (rodiny?) bohatá na sekundární látky z rostlin, které lze doporučit pro jejich dobrý účinek.

**Koenzym Q 10:**

(není obsažen v produktech ve Švýcarsku)

Je známý jako ubichinon, přírodní látka, která se vyskytuje všude a proto i v surové produktu z Cellagon aurum. Anthocyany hrají v Q 10 významnou roli v dýchacím řetězci a při tvorbě ATP, hlavním nosiči energie v buňce. Proto má závažný vliv na celkovou energetickou výměnu. (pozn. překladatele: Q 10 a anthocyany jsou chemicky odlišné látky. Anthocyany nejsou v dýchacím řetězci významné).

**Gellé Royal:**

Bílý třpytivý produkt (pracovních bobů ?) s lehce nasládlou chutí. Obsahuje 16 aminokyselin, 12 vitaminů, 6 stopových prvků a další látky.

**Zelená pšenice:**

Je sklízena, když celá růstová síla se tlačí nahoru a jsou tvořeny klasy. Je to fáze plné energie a života s velkým podílem vitaminů. Uplatňuje vitalitu, zdraví a tvůrčí sílu.

**Koncentrát z listové kapusty:**

Obsahuje nadprůměrně výživových a účinných látek. Bohatý na magnesium, vápník a mangan, jakož i vitamin A, C a E.

**Šípkový koncentrát:**

Výtažek obsahuje velký podíl vitaminu C, obsahuje pektin, ovocné kyseliny (pozn. překl.- nevím, co to je, asi organické kyseliny) a rutin.

**Olej ze semínek šípků:** (omega – 3 – mastné kyseliny)

Rostlinný olej ze semínek šípků. Vysoký obsah omega-3-mastných kyselin nahrazuje zvířecí produkty, které musí být jinak použity k tvorbě omega-3-mastných kyselin.

**Chmelový koncentrát:**

Připraven z pupenců (?) chmele, oceněný pro uklidňující účinek na celý organismus.

**Řeřicha:**

Šťáva k podpoře výměny látkové a tím k celkového zdraví.

**Dýně:**

Koncentrát z dýně je bohatý na fytosteroly a vztaženo na suchou váhu má vysoký obsah železa. Dýně podporuje přirozené vylučování moče.

**Kobylí mléko:**

Z 1 litru čerstvého mléka (Demeter-kvality ?) po fermentaci a zmražení zbude jen 49 g kumysu. Je bohatý na L(+)-mléčnou kyselinu, peptidy, lysozym a karnithin. Kumys je dobrý pro střevní flóru, zažívání a regeneraci kůže.

**Lapacho-čajový extrakt:**

Platí v jeho jihoamerické vlasti jako „božský strom“,obsahuje mnoho cenných minerálních látek a stopových prvků. Podporuje přirozenou činnost střeva.

**L-karnithin:**

Přirozená, vitaminům podobná substance, bez níž není možná přeměna tuků (pozn. překlad. – má být přenos mastných kyselin do buněk). L-karnithin je hodně žádaný atlety.

**Lecithin:**

Je tuku podobná látka (pozn.překl. je to tuk), která obsahuje cholin a inosit (pozn. překl. inositol neobsahuje!), které často ve výživě chybí. Cholin je důležitý pro zprostředkování informací mezi nervovými buňkami (pozn. překlad. ne cholin, ale acetylcholin).

**Extrakt z lipového květu:**

Uklidňující i pro žaludek. Během zimního období je užíván jako čaj pro posílení obranného systému.

**Koncentrát z máty:**

Čaj z máty – národní nápoj v jižní Americe – má osvěžující a povzbuzující účinek. Na rozdíl od nápojů obsahujících kofein má máta současně positivní vliv na psyché a umožňuje dobrý spánek.

**Mrkvová šťáva:** (s kyselým mlékem ?)

Obsahuje vysoký podíl karotenoidů, mnohé stopové prvky a vitaminy a pravotočivou L(+)-kyselinu mléčnou.

**Koncentrát z petržele:**

Vytlačená šťáva z kořenů petržele se zelím (?). Bohatý na fytosterol podporující trávení a posilující žaludek.

**Šťáva z červené řepy:**

Bohatá na železo, vitamin C, B1, B2, B6, niacin, betain a anthocyany a pravotočivou L(+) kyselinu mléčnou.

**Koncentrát ze schisandry:**

Ovoce pocházející z Číny a východní Asie s vysokým obsahem vitaminu C, E a cennými oleji. Podle čínských sportovců mají positivní účinek na tělesnou výkonnost.

**Koncentrát z kořene celeru:**

Čistá vytlačená šťáva z listů celeru a hlíz. Obsahuje extrémně draslíku a tím je výtečně způsobilá k aktivaci funkce ledvin (pozn. překlad. – to je asi pitomost).

**Rajčatový koncentrát:**

Obsahuje vedle vitaminů vysoký obsah karotenoidu lykopenu.

**Extrakt z topinamburu:**

Obsahuje inulin, potravu pro životně důležité bakterie acidofilní a bifidus, které osidlují střevo.

**Šťáva z (citrónu) meduňky:**

Má příjemnou chuť a současně positivně působí na žaludek a trávení.

**Koncentrát z cibule:**

Povzbuzující účinek na žaludek a střevo.

**Extrakt z peciček hroznů s OPC´s** **:**

Tento vysoce koncentrovaný extrakt obsahuje cenné biologicky aktivní flavanoly, které byly nazvány OPC. OPC látky platí jako zdravé sekundární v rostlinách obsažené látky. Kromě toho obsahuje extrakt cenné vícenenasycené mastné kyseliny, které splňují positivní fysiologický výživný účinek.

**Poznámka:**

Přídavky jsou seřazeny podle abecedy, nikoliv podle množství látek, které obsahují.

**Další přídavky:**

Nosiči chuti a vitaminu C : koncentrát majakury, pomeranče, citronové šťávy – tekuté balastní látky: oligofruktóza, jablečný pektin, provitamin A- studniční voda – prostředky pro okyselení: citronová šťáva – rychlé zdroje energie: mléčnan vápenatý, pufr : uhličitan hořečnatý- látka bránící houbové infekci: kaliumsorbát- sladidlo: sacharin, cyklamát.









Vazba dvou proteinů (nebo stejného proteinu na dvou místech) na sebe. Vzniká pevná vazba, která znemožňuje rozvinutí. Podobně jako malondiadehyd může působit hydrazin (NH2-NH2) aj.

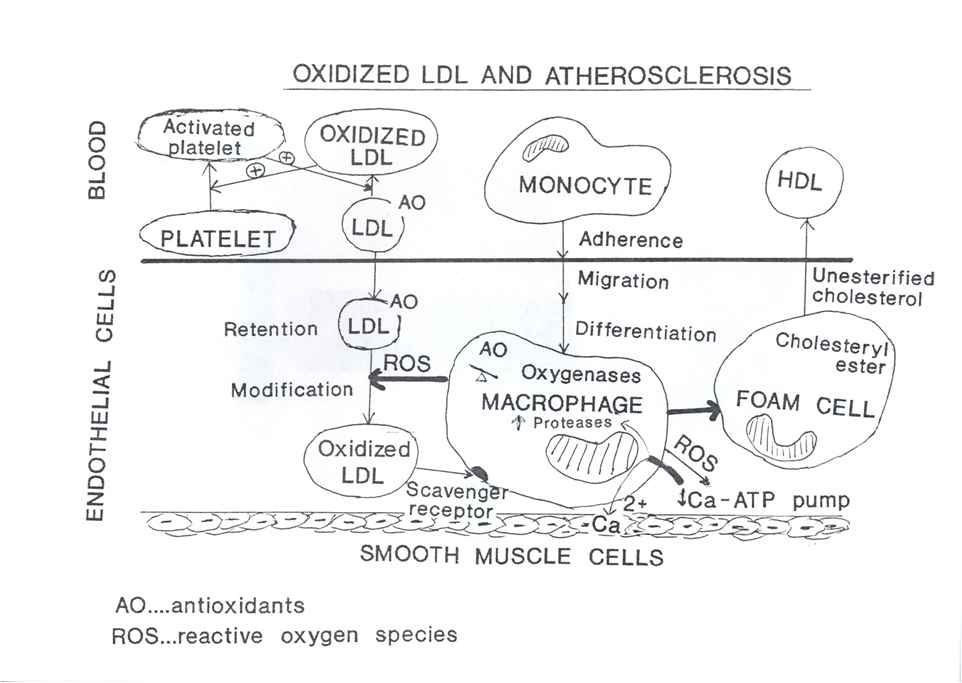


Doplněk k zánětu:

**Resolviny a maresiny** jsou lipidové mediátory s protizánětovými a reparačními účinky vzniklé přeměnou ω-3 nenasycených mastných kyselin. Endogenní lipidové mediátory vykazují velmi silné protizánětové a zánět vstřebávající vlastnosti. Dokáží ovlivnit sílu a délku akutní zánětové odpovědi. Resolviny, maresiny aj. působí omezení prostupu leukocytů, snížení syntézy prozánětových cytokinů a exprese adhezních molekul, zvýšení odstraňování apoptotických buněk a mikrobů makrofágy, podporu tkáňové reparace a hojení. Tyto lipidové mediátory mají značný potenciál v léčbě zánětových onemocnění různého původu.







Blokáda scavengerových receptorů snižuje tvorbu pěnových buněk.





Málo je známo, že antioxidační kapacitu mají i statiny.







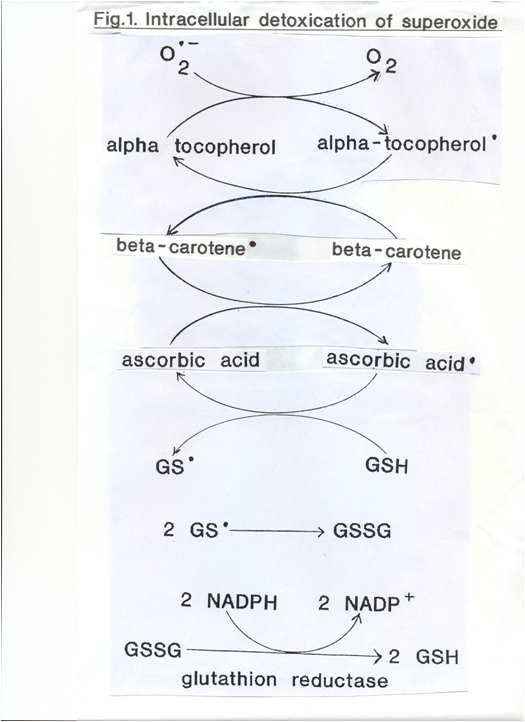


















**11) Nebylo sledováno, kolik a které volné radikály vznikají a tedy i antioxidační**

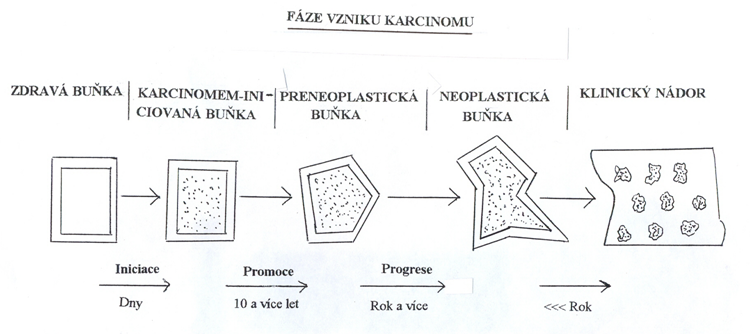
**ochrana byla jen nahodilá.**

**12) Volné radikály a antioxidanty mají být v rovnováze. Nadbytek volných radikálů**

**vede k oxidačními stresu, nadbytek antioxidantů k poruchám signalizace a imunity.**

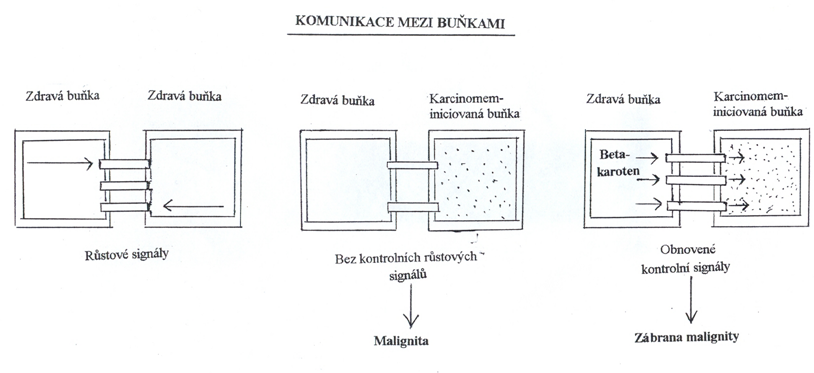
**To nebylo ve studiích sledováno.**

















VZNIK NÁDORU:

*Nádorovy genotyp* začiná změnami v chromosomech a přechází postupně do nádorového onemocnění. Nádorový genotyp je výsledek nahromadění mutací (alterace) genu pro řízeni proliferace, diferenciace a zániku (apoptózy) buněk. Příkladem mutace je např. oxidace adeninu volným hydroxylovým radikálem, kdy –NH2 skupina je nahrazena skupinou –OH. Pak adenin se místo na thymin váže na cytosin, čímž dochazí k mutaci. Podobně oxidací guaninu vzniká vazba na adenin místo na cytosin.

*Volné radikály* vzhledem k nádorovému onemocnění jeví dvojí funkci. V prvé fázi volné radikály mutují DNA (RNA). Některé z mutací mohou vést k nádorovému zvrhnutí. Ve druhé fázi nádorové buňky mají schopnost prioritně z prostředí absorbovat antioxidanty k vlastní ochraně a naopak málo vstřebávat polynenasycené mastné kyseliny (PUFA), které snadno podléhají lipoperoxidaci volnými radikály a tím způsobit smrt buňky.

*Antioxidanty* naopak v prvé fázi působí preventivně proti vzniku nádorových buněk, v druhé fázi pak chrání nádorové buňky před terapií volnými radikály (ozařováním, radioaktivitou, cytostatiky, které účinkují formou volných radikálů (cisplatina, adriamycin), škodlivinami v prostředí, NK buňkami apod.

*Nádorový fenotyp* pak znamená maligní transformaci buňky. Projeví se ztrátou kontroly proliferace, přítomností telomerázy, která umí prodlužovat teloméry („nesmrtelnost buňky“), poruchou buněčné signalizace účinkem ROS, antiapoptózou, ztrátou kontaktu buňka-buňka, invazivitou, alterací metabolizmu a podporou angiogeneze. Nádorové buňky vznikají poruchou diferenciace i poruchou apoptózy. Nádorové buňky mohou tak vzniknout z normálních buněk, ale i z kmenových buněk, které mají potenciál sebeobnovy a jsou mnohem závažnější pro vznik rezistence na terapii a vznik recidivy. Antioxidanty – dárci elektronu a prooxidanty – akceptory elektronu - reagují podle redox stavu. p53 je specifický transkripční faktor a supresorový gen proti nádorům, který je nejčastěji mutován u lidských karcinomů.

Karcinomem iniciovaná buňka ze zdravé buňky vzniká náhle během jednoho nebo více dní, její přeměna na preneoblastickou buňku však trvá mnohdy 10 i více let. I další přeměna na neoblastickou buňku trvá rok a více, ovšem vznik klinického nádoru pak je již otázkou doby kratší než 1 rok. Samozřejmě doba do vzniku nádoru se může případ od případu značně lišit. Všechny tyto přeměny jsou podporovány volnými radikály a ROS látkami, naopak antioxidanty tento pochod mohou významně zpomalit. Určitou výjimku činí selen, který sice nádorová buňka přednostně vstřebává, ale reakcí selenu v buňce s glutathionem dochází k těžkému poškození a smrti nádorové buňky. Udává se, že podávání 300 µg selenu denně je prevencí před vznikem karcinomu. Ovšem bezpečná dávka selenu je 250 µg/den, takže je třeba pacienta kontrolovat. Selen podporuje apoptózu u kultivovaných nádorových buněk. Bylo i prokázáno, že rostliny bohaté na selen (např. česnek) mají ochranný účinek před karcinomem.



Invazivní fáze karcinomu znamená obvykle genové změny. Zvyšuje se syntéza některých proteáz, keré podobně jako hydroxyurea, usnadňují nádorové metastázy krevní nebo lymfatickou cestou.

Po agresivní terapii cytostatiky smrt velkého množství buněk působí vznik množství volných radikálů,které znemožňují podáváním ještě vyšších dávek léků, aby nedošlo k smrti pacienta. Antioxidanty v těchto případech by mohly umožnit podávat zvýšit dávky léků.

V nádorové tkáni bývá snížená kataláza, celková antioxidační kapacita, kyselina askorbová, zvýšený cholesterol, lipoperoxidace a porušena rovnováha mezti štěpením a zábranou štěpení bílkovin.

*Karcinom děložního hrdla:* Preventivní účinek byl popsán s koenzymem Q10 a tokoferolem.

*Karcinom vaječníku:* pacientky mívají vyšší aktivitu SOD a CAT a zvýšenou lipoperoxidaci.

*Leukemie:*je zvýšená hladina superoxidu, v erytrocytech stoupá SOD a glutathionperoxidáza (GPx). Růst zhoubných buněk zpomalují polyfenoly z černého čaje a resveratrol.



Nádor může dosáhnout bez angiogeneze jen velikosti 1 mm3. Normálně existuje rovnováha mezi aktivátory a inhibitory angiogeneze. Převaha aktivátorů a hypoxie podporuje růst nádorů. Hypoxie však současně nádorové buňky poškozuje, stoupá množství odpadových látek, které jsou transportovány do lymfy, tím se zvyšuje osmotický tlak a vzniká prostředí, kam pronikání léků je obtížné. Úspěšné ozařování vyžaduje vznik volných radikálů, které poškodí DNA tumoru a způsobí jeho apoptózu.













C F Babbs: **Free radicals and the etiology of colon cancer** Free Radic Biol Med . 1990;8(2):191-200.

Naředěním stolice 1:10 000 ještě stačilo, aby byl detekovatelný volný hydroxyový radikál. Relativně vysoká koncentrace železa ve stolici se schopností žlučových pigmentů působit jako chelátory železa a podporovatelé Fentonovy reakce vzniku volného hydroxylového radikálu z peroxidu vodíku a superoxidu i pomocí bakterií, podporuje etiologii karcinomu kolon. Oxidace prokarcinogenů buď fekálním OH. nebo sekundárně peroxylovými radikály (ROO.) na aktivní karcinogeny nebo mitogenní promotory tumorů vysvětluje výskyt karcinomu kolon a rekta při srovnání s ostatním i částmi GIT. Vyšší incidence karcinomu nastává také po červeném mase v potravě následkem vyššího obsahu železa ve stolici a po vysokém obsahu tuků, kdy stoupá ve stolici množství prokarcinogenů a žlučových pigmentů.

*Karcinom prostaty:* U karcinomu prostaty mají pacienti signifikantně zvýšené lipoperoxidy a nižší antioxidační kapacitu v periferní krvi. Antioxidanty mohou pomoci bránit karcinogenezi. U karcinomu prostaty se jeví jako protirakovinová látka kyselina gallová, která produkuje ROS a podporuje apoptózu nádorových buněk.



*Karcinom pankeatu:* Kombinace interleukinu 1-beta, TNF-alfa, interferonu-gama a volných radikálů jsou zřejmě toxické pro beta-buňky lidských pankreatických ostrůvků. Působí vzestup MDA a nitritu a pokles insulinu a DNA v ostrůvcích. ROS jsou zvýšené v karcinomatózních buňkách pankreatu. Nádory pankreatu vykazují vysokou hladinu syntázy NO (NOS). Nadměrné užívání alkoholu působí hypoxii (přednostní oxidace alkoholu), následná reperfuze pak vzestup volných radikálů. Též cystická fibróza pankreatu má sníženou celkovou antioxidační kapacitu.



***MOČ***

Votruba M., Čepičková J., Teplan V., Hrbková M. : **A new method for direct assessment of free radicals in urine.** 2002.

Pacientů s pozitivním nálezem volných radikálů v moči není mnoho. Obvykle nalézáme jen signifikantní pokles antioxidační kapacity u vážných renálních onemocnění, což může vést k pozitivnímu nálezu volných radikálů v moči.









Plíce, do kterých se dostává kyslík v nejvyšší koncentraci a které jsou tedy ohroženy tvorbou volných kyslíkových radikálů nejvíce, jsou fylogeneticky vybaveny nejsilnější antioxidační obranou. Velké množství volných radikálů je zneškodňováno velkým množstvím antioxidantů, ale lokálně může dojít k tomu, že antioxidační obrana nestačí, nebo chybí proti některému z agresivních volných radikálů.

Do plicních alveolů se dostávají mikročástečky prachu, pokud jsou menší než 5 µm, kde mohou být fagocytovány makrofágy. Volné radikály jsou produkovány nejvíce křemičitým, olověným a asbestovým prachem.

**Nemoci plic, u kterých je doložena účast volných radikálů v patogeneze:**

*ARDS* - syndrom dechové tísně dospělých. U těchto nemocných byla prokázána zvýšená koncentrace peroxidu vodíku ve vydechovaném vzduchu. Tekutina získaná bronchoalveolární laváží obsahuje nefunkční alfa1-antitrypsin, což je důsledek oxidace methioninu v aktivním místě této bílkoviny. V tekutině získané z BAL je rovnéž zvýšená aktivita myeloperoxidázy (MPO), která může indukovat vznik kyseliny chlorné. Oxidanty se uvolňují i z četných neutrofilů v alveolárních prostorech, 7alveolární koncentrace glutathionu je snížena. Přítok sérových

proteinů s antioxidačními vlastnostmi, ke kterému docházi při plicním edému, může ochránit plíci před dalším poškozováním volnými radtkaly.

*Fibrotizujíci alveolitida.* U této nemoci uvolňují neutrofily a další zánéflivé buňky zvýšené množství superoxidu a H2 O2. V bronchoalveolární tekutině se nacházi zvýšená aktivita myeloperoxidázy (MPO), která je zdrojem kyslíkových radikálů. Současně dochází i ke snížení hladin glutathionu v lavážni tekutině, bílkoviny obsažené v laváži mají častěji oxidovanou methioninovou část.

*Plicní rozedma.* Podíl kouření na jejím vzniku byl již popsán - cigaretový kouř obsahuje velké množstvi kyslíkových radikálů, H2 O2, oxidy dusíku,

chinony a peroxysloučeniny. Oxidace α1-antitrypsinu v místě aktivní komponenty - methioninu – vede k inaktivaci antiproteináz. Také neutrofily a další zánětlivé buňky v dýchacích cestách přispívají ke

zvýšení místní produkce volných radikalů.

Volné radikaly se dále uplatňují také při postižení pllc u intoxikovaných paraquatem, oxidy dusíku při radiační pneumonitidě, u pneumokonióz (sililkóza, azbestóza) a u polékových poškození plic (antracyklinová

cytostatika, nitrofurantoin, bleomycln).

***KOUŘENÍ:***

V cigaretovém kouři je obsaženo více než 1000, někteří autoři uvádí dokonce až 4000 různých látek. Kouření je velkým zdrojem volných radikálů. 1 cigareta představuje příjem 1017 volných radikálů. Volné radikály z cigaretového kouře představují hlavně superoxid a alkoxylové a alkylové radikály, volný hydroxylový radikál, různé organické radikály, ale i tzv. ROS látky (rective oxygen species). Patří sem peroxid vodíku, který proniká i přes buněčné membrány, singletový kyslík, elektronicky excitovaný stav kyslíku s chemickou reaktivitou aj. Všechny tyto látky jsou velmi reaktivní. Jeden z nejagresivnějších volných radikálů – volný hydroxylový radikál (OH.) – má poločas 10-9 s.

*Biochemické reakce působené volnými radikály z cigaretového kouře:*

Volné radikály z cigaretového kouře působí lipoperoxidaci těch mastných kyselin, které obsahují konjugované dieny. Vzniklé produkty lipoperoxidace neslouží již jako plnohodnotné lipidy. Aldehydy jako malondialdehyd, hydroxynonenal aj. jsou kancerogenní. Produkty lipoperoxidace jsou i peroxidy a lipofusciny, které se postupně ukládají (stařecké zabarvení kůže). Superoxid s oxidem dusnatým tvoří peroxynitrity, které nitrují organické molekuly a tím je poškozují. Prokazují se obvykle jako nitrotyrosiny. Glycidy v přítomnosti VR tvoří škodlivé AGE-látky (advanced glycation end-products). Bílkoviny s dlouhým poločasem trvání jsou touto přeměnou nejvíce poškozeny (např. myelin z nervové tkáně, bílkoviny retiny, glomerulární membrány, cévního endotelu – tedy orgány postižené nejčastěji u diabetu). Dusíkaté baze DNA a RNA mohou být volnými radikály mutovány, což může způsobit zhoubné bujení.

Nerovnováha mezi oxidanty a antioxidanty ve prospěch volných radikálů se nazývá oxidační stres.

Markerem oxidačního stresu jsou mj. F(2)-isoprostany i ve vydechovaném vzduchu, které u kuřáků korelují s BMI, zvláště u astmatiků. Většina volných radikálů vzniká intracelulárně, a proto ochrana antioxidanty v tomto prostoru je mimořádně důležitá. Kuřáci mají snížené hladiny antioxidačních enzymů superoxiddismutázy (SOD) a katalázy v erytrocytech. Cigaretový kouř totiž inhibuje katalázu a tím zvyšuje oxidační stres. Vystavení vyšším koncentracím cigaretového kouře zvýšilo náchylnost erytrocytů na poškození peroxidy. U kuřáků v krvi stoupají karbonyly, ale klesají vitamin C, sulfhydrilové skupiny, glutathionperoxidáza (GPx), kataláza a redukovaný glutathion (GSH) v erytrocytech (Hemalatha, 2006), tedy i celková antioxidační kapacita (AOC). Kuřáci a to i pasivní mají signifikantně snížený β-karoten v plazmě a signifikantně zvýšený γ-tokoferol. Kuřáci pak mají na rozdíl od pasivních kuřáků i snížený β-kryptoxantin, kyselinu askorbovou, lutein a zeaxantin. Lykopen, α-tokoferol a retinol nemají své hladiny signifikantně odlišné od nekuřáků. Ovšem podání vitaminu E zvýší jeho hladinu více u nekuřáků než u kuřáků. Kadmium z cigaret snižuje v buňkách hladinu GSH a ATP. Glutathion chrání před toxickým vlivem kadmia. Kouření snižuje obranný mechanismus před singletovým kyslíkem, který má schopnost pronikat přes buněčnou membránu a je velmi reaktivní vůči biomolekulám a může působit ventrikulární tachykardii až arytmie. Dále působí i progresivní neuronální degeneraci. Přestane-li kuřák s kouřením upraví se poměrně brzy hladina vitaminu C, γ-tokoferolu, β-karotenu, ale i antioxidační kapacita (AOC) v plazmě, ale nikoliv oxidace LDL-cholesterolu a dalších ukazatelů.

*Účinek kouření na respirační cesty:*

Ačkoliv kyslík je nutný k životu, jeho vysoká koncentrace je pro buňky zvláště v plicích nebezpečná a tyto musí být chráněny antioxidanty. Částečky z cigaretového kouře ulpívají na povrchu epiteliálních plicních buněk, adhezi mohou snížit scavengery ROS. Cigaretový kouř podporuje fibrogenní účinek asbestu. Částečky z kouře, ale i ozón zvyšují zánětlivou reakci, zvětšují proliferaci buněk a uvolňují zvýšené hladiny chemoatraktivních a vaskulárních mediátorů, jako např. endotelinu (Churg, 2003). Nejdůležitějšími antioxidanty v plicích jsou glutathion, vitaminy C a E, beta-karoten, kyselina močová a enzymy SOD, kataláza a peroxidázy. Dále jsou to různé proteiny jako peroxiredoxiny, thioredoxiny, glutaredoxiny a hemové oxygenázy a reduktázy. Poruchy oxidoredukční rovnováhy mohou podporovat onemocnění plic, jako chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), astma, idiopatickou plicní fibrózu aj. Např. u kuřáků s pneumonií ve vydechovaném vzduchu jsou zvýšené TBARS, jako následek účinku volných radikálů, ale je snížený peroxid vodíku. U astmatu je deregulována iNOS (nitroxid syntáza) a tito lidé exhalují jen nízké koncentrace NO. Nikotin zvyšuje arginázu I a ornithin dekarboxylázu v dýchacích cestách, což může mít souvislost s CHOPN. Kouření interferuje s metabolismem L-argininu a NO. U kuřáků je vyšší hladina asymetrického dimetylargininu v plazmě, což je rizikový faktor kardiovaskulárních chorob.

ROS stoupají v dýchacích cestách při inhalaci čistého kyslíku nebo cigaretového kouře, což podporuje vznik trancheobronchitidy. Dochází k aktivaci makrofágů u kuřáků, což je ovšem klíčový projev zánětlivé reakce. Makrofágy stimulující protein (MSP) zvyšuje produkci superoxidu, uvolňování cytokinů IL-1β, IL-10, TNFα a aktivaci NF-κB. Tento účinek lze snížit protilátkou proti MSP. Jako první obrana proti ROS účinkuje extracelulární glutathionperoxidáza, kterou syntezuje epitel dýchacích cest a alveolární makrofágy do povrchového epiteliálního bronchiálního sekretu*.* NO, produkovaný NO syntázou 2 se rychle váže na ROS a vytváří volné dusíkaté radikály (RNS). Těžcí kuřáci mají sníženou schopnost alveolárních makrofágů produkovat ROS. Efekt glukokortikoidů snižovat produkci ROS buňkami bronchoalveolární laváže u CHOPN se však nejeví jako významný.

Epiteliální buňky na alveolárním povrchu lidských dolních cest dýchacích jsou zranitelné toxickými oxidanty. I když tyto buňky obsahují intracelulární antioxidanty, jejich ochrana před oxidantybývá neschopná ochránit epiteliální povrch. Proto epiteliální bronchiální sekret dolních cest dýchacích obsahuje velké množství sulfhydrilových skupin, specielně redukovaného glutathionu. Toho je z celkového množství glutathionu 96% v redukované formě a je ho 140x více než v plazmě téhož člověka. Kuřáci jako kompenzaci oproti nekuřákům mají v bronchiálním sekretu více GSH a toto množství obvykle stačí chránit buňky před přebytkem ROS, hlavně peroxidem vodíku. Reakce myeloperoxidázy a peroxidu vodíku má schopnost inaktivovat inhibitor alfa 1 proteinazy, takže dochází k porušení rovnováhy proteázové a antiproteázové rovnováhy v plicích. Ochranu před oxidativní inaktivací inhibitoru alfa 1 proteinázy a tím kuřáckého emfyzému skýtá glutathion, který odstraňuje hlavně v této reakci peroxid vodíku. Kuřáci mají i zvýšený počet neutrofilů v dolních cestách dýchacích. Velkou roli hrají v patogeneze emfyzému alveolární makrofágy. V dolních cestách dýchacích dojde k relativní převaze neutrofilní elastázy nad

anti-neutrofilní elastázou, hlavně zastoupenou alfa-1-antitrypsinem. Elastáza tak může poškozovat alveolární struktury a vést k plicnímu emfyzému. Na inaktivaci alfa-1-antitrypsinu se podílí hlavně alveolární makrofágy kuřáků, které produkují superoxid a peroxid vodíku v mnohem větší míře než u nekuřáků, též protože je snížená antioxidační kapacita alveolárních makrofágů hlavně u starších kuřáků. Superoxid s oxidem dusnatým reaguje vznikem peroxynitritu (ONOO-), který může nitrovat makromolekuly. Už po 3 vdechnutích cigaretového kouře alveolární makrofágy produkují do 30 minut peroxynitrit! Při vdechnutí kouře je poměr NO/ONOO- 2 : 1, ale ve vydechovaném vzduchu 1 : 9. Ve vydechovaném vzduchu je též pentan, který vzniká z 6ω- PUFA (polynenasycené mastné kyseliny) a etan z 3ω-PUFA. Množství etanu je úměrné kouření, v játrech se etan odbourává pomaleji než pentan. Snížená je mj. aktivita Cu,Zn-SOD, glutathion S-transferázy a glutathion-peroxidázy. Peroxynitrit nitruje tyrosin na 3-nitrotyrosin, modifikuje tak plazmatické lipoproteiny a podporuje vznik aterosklerózy. Protektivně může působit SOD a kataláza, které snižují inaktivaci alfa-1-antitrypsinu.

Cigaretový kouř se uvádí jako častá příčina plicního emfyzému, ale nevzniká u všech kuřáků. Oxidační stres je příčinou poškození alveolárních fibroblastů, ale existuje individuální variabilita mezi lidskými fibroblasty a proto i velké rozdíly ve velikosti poškození plic. Za smrt fibroblastů u kuřáků je zodpovědný oxidační stres a apoptóza. Zřejmě záleží na GSH, případně podaném N-acetyl-L-cysteinu, které chrání fibroblasty před poškozením. N-acetyl-L-cystein však může mít i určité vedlejší prooxidační účinky. Cigaretový kouř zvětšuje indukci respiračních mucinů prozánětlivými stimuly u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a přispívá k hyperprodukci mucinu.

Ve Skotsku po zákazu kouření ve veřejných místnostech poklesl počet respiračních a sensorických symptomů u zaměstnanců o téměř 25%. Snížil se i počet bílých krvinek, zlepšily se i některé spirometrické hodnoty, je méně zánětů dýchacích cest a snížilo se i množství exhalovaného NO v dechu. V Kanadě z kuřáků je asi 30% astmatiků. Při hypoxii jak β-karoten, tak α-tokoferol a kyselina askorbová mají antioxidační schopnost. Jejich směs má silnější antioxidační účinek než jednotlivé složky. Při vysoké tenzi kyslíku však dochází ke stoupání lipoperoxidace, oxidace proteinů i poškození DNA, tedy dochází k prooxidačnímu účinku.

**Nádorová onemocnění podporovaná kouřením**

Jednou z příčin vzniku nádorů jsou nepochybně právě volné radikály.Mohou těžce poškodit DNA a/nebo mutovat DNA. Kouř z cigaret potlačuje tvorbu plicních T-lymfocytů, takže se zvyšuje náchylnost k respiračním infekcím a vzniku nádorů. Vystavení lidských T-buněk dehtu z cigaret působí okamžitý pokles syntézy DNA.

Bronchopulmonální epiteliální buňky představují první a nejdůležitější linii ochrany před cigaretovým kouřem. Cigaretový kouř lze rozdělit na 2 fáze: plynnou a pevnou (dehet). Obě jsou škodlivé a obsahují vysoké koncentrace toxických a karcinogenních látek. V méně kvalitních cigaretách mohou být i pesticidy. Plynná fáze působí hlavně na bronchopulmonální epiteliální buňky. Na každých 500 ml vdechnutého vzduchu při kouření připadá asi 35 ml cigaretového kouře. 350 ml se vydechne a 150 ml se dostane do bronchů. Při každém vdechu bez kouře se zředí cigaretový kouř cca 14x, dokud opět se nevdechne další kouř. Tedy dochází k velkému zředění cigaretového kouře. Denně průměrný člověk inhaluje přibližně 1010 prachových částic. Toto množství se výrazně zvyšuje u kuřáků. Dehtové částečky o průměru 0,2 – 5 μm se deponují v tekutině, která pokrývá řasinky bronchopulmonálního epitelu. Mucus, který je zdrojem důležitých antioxidantů, chrání dýchací cesty od trachey až po konec bronchiolů. Každá bronchoepiteliální buňky má 200 řasinek. Tyto řasinky se kontinuálně pohybují směrem k laryngu a odstraňují mucus. Dehtové částečky zvyšují produkci mucusu a aktivují čistící mechanismus. Pokud je tento ochranný účinem řasinek toxickými látkami poškozen, takže je jejich pohyb paralyzován, stávají se buňky cílem toxických a kancerogenních částeček. Ke ztrátě řasinek dojde např. účinkem akroleinu nebo oxidu dusičitého. Mucus není odstraňován, mění svou viskozitu, řasinky se totiž nepohybují. Tak lokálně může vzniknout příznivá situace pro vznik nádoru.

Plynná fáze cigaretového kouře obsahuje genotoxické komponenty a inhibitory opravy DNA. Toxické a kancerogenní látky v cigaretovém kouři jsou některé uhlohydráty (etylen, butadien, izopren aj.), aldehydy a ketony (acetaldehyd, akrolein, aceton aj.), nitrily a aminy (etylnitril, fenylamin aj.), aromatické uhlohydráty (benzen, toluen, styren aj.), heterocyklické sloučeniny obsahující kyslík (furany aj.) a další plynné i neorganické látky (oxid siřičitý, oxid uhelnatý, amoniak, kyanovodík aj.). Např. benzen působí chromosomální mutace a zlomy obou šroubovic DNA, takže nemůže dojít k jejich reparaci.

Dehtové částečky se ukládají subepitheliálně, v plicním intersticiu apod., dlouhodobě pak na povrchu epithelu v době, kdy řasinky jsou poškozeny. Anorganické karcinogenní látky z kouře jsou – byť v malé koncentraci- šestimocný chrom, arsen, olovo, rtuť, nikl a kadmium v ionizované formě. Kancerogenita následkem kovů je hlavně způsobena produkcí ROS. Ovšem ani vyšší koncentrace kovů nemusí způsobit vznik karcinomu, nejsou-li přítomny dehtové látky. Plocha povrchu plic činí cca 70 m2, ale např. aromatické uhlohydráty se mohou koncentrovat v určitých oblastech, takže schopnost opravy může lokálně chybět.

Inhalované kovy nelze degradovat a jsou ukládány na různá místa plicní tkáně. Některé kovy jako zinek, měď, železo a vápník participují v důležitých buněčných aktivitách jako je kontrola genové transkripce, vodivost nervů, příjem kyslíku, v některých enzymových funkcích, kontrole buněčné apoptózy apod. Některé toxické kovy mohou nahradit tyto prvky, následkem čehož jsou poškozeny vitálně důležité funkce. Dokonce v některých případech i biologicky užitečné kovy se mohou stát toxickými. Tak lokálně může vzniknout příznivá situace pro vznik nádoru.

Plynná fáze cigaretového kouře obsahuje genotoxické komponenty a inhibitory opravy DNA. Toxické a kancerogenní látky v cigaretovém kouři jsou některé uhlohydráty (etylen, butadien, izopren aj.), aldehydy a ketony (acetaldehyd, akrolein, aceton aj.), nitrily a aminy (etylnitril, fenylamin aj.), aromatické uhlohydráty (benzen, toluen, styren aj.), heterocyklické sloučeniny obsahující kyslík (furany aj.) a další plynné i neorganické látky (oxid siřičitý, oxid uhelnatý, amoniak, kyanovodík aj.). Např. benzen působí chromosomální mutace a zlomy obou šroubovic DNA, takže nemůže dojít k jejich reparaci. Některé látky se stávají karcinogeny až při jejich metabolické přeměně v organismu, např. 1,3-butadien se mění na mutagenní a karcinogenní epoxidy.

Dehtové částečky se ukládají subepitheliálně, v plicním intersticiu apod., dlouhodobě pak na povrchu epithelu v době, kdy řasinky jsou poškozeny. Anorganické karcinogenní látky z kouře jsou – byť v malé koncentraci- šestimocný chrom, arsen, olovo, rtuť, nikl a kadmium v ionizované formě. Kancerogenita následkem kovů je hlavně způsobena produkcí ROS. Ovšem ani vyšší koncentrace kovů nemusí způsobit vznik karcinomu, nejsou-li přítomny dehtové látky. Plocha povrchu plic činí cca 70 m2, ale např. aromatické uhlohydráty se mohou koncentrovat v určitých oblastech, takže schopnost opravy může lokálně chybět.

Inhalované kovy nelze degradovat a jsou ukládány na různá místa plicní tkáně. Některé kovy jako zinek, měď, železo a vápník participují v důležitých buněčných aktivitách jako je kontrola genové transkripce, vodivost nervů, příjem kyslíku, v některých enzymových funkcích, kontrole buněčné apoptózy apod. Některé toxické kovy mohou nahradit tyto prvky, následkem čehož jsou poškozeny vitálně důležité funkce. Dokonce v některých případech i biologicky užitečné kovy se mohou stát toxickými.

*Šestimocný chrom* ve formě chromanu snadno proniká buněčnými membránami, asi skrz iontové kanály. Má mutagenní, genotoxické a karcinogenní účinek

*Kadmium* patří mezi velmi toxické látky v cigaretovém kouři. jeho karcinogenní účinek má vztah k produkci ROS. Hladina kadmia v tukové tkání je cca 4x vyšší než u nekuřáků (10ng/g), v plicní tkáni cca 3x vyšší. Poločas setrvání kadmia v lidských plicích je delší než 9 let.

*Nikl* je další složkou tabáku, který ho absorbuje z půdy. Nikl váže histony a působí oxidační poškození DNA.

**Kouření a endotelová dysfunkce**

Kouření způsobuje endotelovou dysfunkci poškozením tvorby NO a zvýšením oxidačního stresu. Pro funkci endotelu a monocytů je důležitý vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF-A). Stimulace migrace monocytů účinkem VEGF-A byla snížena u kuřáků, zlepšení nastává suplementací vitaminem C. Kouření snižuje hladinu vitaminu C, který je sice více extracelulárním antioxidantem, ale jeho nedostatek je provázen nízkou hladinou glutathionu v lymfocytech. Vlivem cigaretového kouře stoupá průměrný arteriální tlak a klesá elasticita koronárních arterií. Exposice nikotinu působí zvýšenou produkci volných radikálů,

**Vliv kouření na fertilitu**

Spermatozoa produkují ROS, které podporují narušení povrchu vajíčka při oplodnění. Kouření výrazně zvyšuje množství ROS a vede ke zvýšené lipoperoxidaci ve varlatech. Hladina malondialdehydu v nich stoupá o téměř 50%, klesá GSH a GPx, je poškozena tkáň varlat a dochází i k abnormální spermatogenezi. Kouření zvyšuje až o 48% vzestup seminárních leukocytů a 107% vzestup ROS (Saleh et al., 2002). Seminární plazma má normálně vysokou antioxidační kapacitu, aby membrány spermatozoí nebyly poškozovány lipoperoxidací, lipoperoxidace je totiž okamžitě usmrcuje.

Nikotin a oxidační stres se považují za významné teratogenní faktory v těhotenství. Relativně častá je otevřená neurální trubice, v deformovaných strukturách je veliká apoptóza, zvláště v přítomnosti vysoké intracelulární hladiny vápníku. Jako jedné z příčin předčasného odtoku plodové vody se uvádí i kouření. Zánět nebo infekce produkují kyselinu chlornou, která poškodí amnion a chorion, resp. kolagen I. Podání vitaminů C a E může toto poškození tkáně snížit.





Biosyntéza serotoninu a melatoninu.



U depresí je nedostatek serotoninu v interneurálním prostoru. Proto se léčebně podávají inhibitory zpětné rezorpce serotoninu nebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), které brání oxidaci serotoninu. Bylo by jistě vhodné vyzkoušet i antioxidanty, které by bránily oxidaci sereotoninu volnými radikály.

***ORL (ENT)***

**Section 8: HEAD AND NECK**

**24. Free radicals in nasal and paranasal diseases**

Holecek V.1, Rokyta R.2, Slípka J.3

1 Mulac Hospital, Department of Clinical Chemistry, Pilsen, Czech Republic

2 Charles University in Prague, Third Faculty of Medicine, Department of Normal, Pathological and Clinical Physiology in Prague, Czech Republic.

3 Charles University in Prague, Faculty of Medicine and Faculty Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Pilsen, Czech **Republic**

E-mail: vholecek@volny.czAbstract:

Free radicals play an important role in nasal and paranasal diseases. The formation of free radicals in these diseases is similar to other tissues. In many cases antioxidants can ameliorate the course of the disease. Inflammations such as rhinitis, allergic rhinitis, sinusitis, acute and chronic tonsillitis or inflammations evoked by cigarette smoke are common nasal and paranasal diseases associated with free radicals. Nitric oxide, as a free radical, has been shown to effect vasodilatation, patency of the nose, secretion of saliva, immunological properties, cytokine stimulation and wound healing. Nasal and paranasal diseases often influence the composition of saliva; this characteristic can be used to make a diagnosis or better manage patient therapy. Polyps and tumors are affected by free radicals as well, but antioxidants therapy of tumors, especially in advanced cases, may be not suitable.

*X . 8.24.1 Introduction*

Diseases of the nose and paranasal sinuses are most often of infectious (viral, bacterial or mycotic) or neoplastic origin. In addition to the nasal cavity itself, the maxillary and ethmoidal sinuses are also frequently involved. The pathologies of nasal and paranasal diseases can also spread intracranially or intraorbitally. Malignancies can also infiltrate the oral cavity and/or nasopharynx as well.

Many diseases are linked to damage caused by reactive oxygen species. An imbalance is called oxidative stress and occurs if there are increased levels of reactive oxygen species and/or reduced levels of antioxidants.

Complications of nasal and paranasal diseases involving structures other than the orbit are comparatively rare. Tumors of paranasal sinuses are very prone to invade the orbit. Malignant tumors of paranasal sinuses erode the walls of the orbits and often present as orbit related complaints; for example, a benign tumors might present as proptosis.Another feature can be snoring, which can be caused by nasal obstruction or subperiosteal abscess of the scalp, also known as Pott´s Puffy Tumor.

*24.2 Free Radicals and Their Action on Nasal and Paranasal Tissues*

Free radicals participate in many diseases and states, e.g. inflammations, tumors, atherosclerosis, degenerative neurological diseases, etc.

Free radicals in the oral cavity can be produced in many ways. Formation of free radicals are supported by cytokines IL-1 (interleukine-1) and TNF-α (tumor necrosis factor-α). Free radicals mostly come from white blood cells, which release them as part of the inflammatory response. Increased amounts of free radicals released by leucocytes during inflammation can kill bacterial, molds, yeasts and parasites. Other sources of free radicals are reperfusion after ischemia and cell necrosis associated with the release of purines which are oxidized by Xanthine oxidase to produce 2 radicals of superoxides. Other sources of free radicals include bleeding into tissues which releases iron that catalyzes the Fenton´s reaction and generates free hydroxide radicals from hydrogen peroxide and in mucous tissue, free radicals can be formed by exposure to UV light; recall that mucous membranes lack melanin and therefore lack UV protection. Exogenic free radicals come from air pollution, from foods and from cigarette smoke. Hyperglycemia is also a source of free radicals via AGE-substances (advanced glycation end-products), which can destroy proteins and catalase other sources of free radicals; formation of these free radicals can be blocked by amino-guanidine, lysine, nicotinamide, thiamine pyrophosphate, pyridoxamine and certain antioxidants.

To summarize, free radicals can be created in association with reperfusion after ischemia, during ischemia via metabolism of purines released from DNA of damaged cells, catecholamines, prostaglandins, advanced glycation end-products, during biosyntheses of uric acid, in diabetes mellitus, during renal insufficiency and from external sources like X-rays, harmful air pollutants, UV light, various drugs, tobacco smoke, psychological stress, pain and many others. Each puff of a cigarette contains 100 trillion free radicals of varying types. Hypochlorous acid from hydrogen peroxide is formed as a result of the action of myeloperoxidase. This acid harms tissues; however, in low concentrations hypochlorous acid (HOCl) has been shown to exhibit both antibacterial and anti-influenza virus activity. HOCl treatment can significantly inhibit human rhinovirus-induced secretion of IL-6 and IL-8 and significantly reduced viral titer (Yu et al 2011). Some of the most common ROS (reactive oxygen species) are superoxides, free hydroxyl radicals, singlet oxygen (1O2), hydrogen peroxide, peroxynitrite (ONOO-), and nitric oxide (NO) exposure to ozone impairs nasal epithelia, increases permeability and facilitates the afflux of inflammatory cells with proliferative and secretory responses. Cytokines are released, cyclooxygenases and lipoxygenases increase free radicals and decrease mucociliary clearance. Ozone directly increases the level of free radicals and DNA synthesis.

*24.3 Antioxidants Operating in Nasal and Paranasal Sinus Functions*

Due to the number of free radicals and ROS involved in nose pathology, antioxidants are important to maintain normal function or correct dysfunction. There are many antioxidants produced by the body, or absorbed from food or even consumed directly as drugs or chemical compounds. Intracellular antioxidants include reduced glutathione and thioredoxin reductase, while extracellular antioxidants include uric acid, albumin, proteins, bilirubin, vitamin C, β-carotene, vitamin E, folic acid. Enzymatic antioxidants include superoxide dismutase, glutathione peroxidase or reductase, catalase, while inorganic antioxidants include selenium, zinc, and magnesium. Antioxidants drugs include allopurinol, local anaesthetics, calcium channels blockers as well as many others. Quercetin and coenzyme Q10 are locally acting antioxidants that affect mucosal cells of the nasal turbinates which have previously been in contact with hydrogen peroxide (Reiter et al 2009). Coenzyme Q10 inhibits mitochondrial lipoperoxidation, supports ATP (sodium adenosintriphosphate) production and ROS (reactive oxygen species) removal. Therapeutic application of coenzyme Q10 is limited it poor solubility and poor bio-availability (Fetoni et al 2009). DNA was less impaired by oxidative stress. Unpaired electrons are needed to destroy free radicals. The earth has a limitless supply of free and mobile electrons. Electrical grounding of the body or use of antioxidant molecular hydrogen (H2) removes free hydroxyl radicals (•OH), improves sleep and decrease pain and inflammation. Molecular hydrogen has the ability to rapidly diffuse across membranes, it can reach and react with cytotoxic ROS and thus protect against oxidative damage.

*X.8.24.4 Inflammations*

Inflammation is a common feature of nasal and paranasal diseases. Inflammation can be caused by free radicals, which in turn attracts leucocytes to the inflamed area, which then increased production and release of free radicals in an effort to fight inflammation. Inflammation, infection and sepsis also attract increasing numbers of phagocytes, especially macrophages. Dead and dying leucocytes, in the form of pus, represent as source of free radicals that must be removed to avoid further free radical-induced damage. This is especially important in newborns, since their antioxidant defense system is immature and undeveloped. Inflammation triggers production of free radicals in phagocytes and target cells through TNFα. This starts the inflammatory cascade in which free radicals act on macrophages which in turn activate TNFα, which in turn leads to the release of IL-1, IL-2, IL-6,,IL-8 and IL-12. This cascade leads to an increase in hydrogen peroxide, the release of cytokines, and the formation of prostaglandin (PGE2), leukotrienes and other inflammatory mediators. Activation of thrombocytes causes release of arachidonic acid from platelet cell membranes. Arachidonic acid is a precursor for prostaglandins, leukotrienes as well as the vasoconstrictive substance thromboxane A2. Compounds which protect against the splitting of proteins are blocked by free radicals, which leads to an increase in elastase, collagenase and other compounds that degrade proteins. Oxidative stress causes a decline in immunity. Free radical superoxide lowers the level of antibodies produced in response to immunization. Glycated proteins, AGE’s and peptides are receptor agonists (RAGE – receptor of advanced glycation end-products) and lead to long-lasting inflammation, followed by permanent production of new free radicals. Inflammation and markers of inflammation can be reduced through the use of antioxidants. Antioxidants used to treat inflammation can improve immunity and diminish the actual inflammation itself. Antioxidant therapy is useful for treating oxidative stress, but the interrelationships between free radicals, cytokines and activated lymphocytes are very complicated and it cannot be just assumed that oxidative stress causes immunodepression and antioxidant therapy leads to immunostimulation.

In chronic inflammation and uveitis we often find low serum levels of zinc and selenium. The level of these trace elements tends to decrease with age.

*X.8.24.5 Acute and chronic tonsillitis and free radicals and antioxidants*

Free radicals are thought to cause tonsil damage after infection. SOD (superoxide dismutase) levels in both tonsil cultures supernatants (in hypertrophy without infection, in recurrent tonsillitis and peritonsillar abscess) and peripheral blood erythrocytes are progressively and significantly increased. High SOD concentrations in peripheral blood or in palatine tonsils may be diagnostic for patients regarding tonsillectomy (Garcia Callejo et al 2000). Erythrocyte and tonsil SOD were significantly elevated in the abscess group and lower in hypertrophic tonsil group. Strong correlations have been found between tonsil SOD, glutathione peroxidase and total antioxidant status. Tonsillar oxidative damage is determined by the frequency or severity of local infections. SOD is a good marker of tonsil damage (Garcia Callejo et al 2002). Recurrent, inflamed tonsils have a significantly higher labeling score for iNOS (inducible nitric synthase) compared to normal tonsils. In the parenchyma of tonsils, where T- and B-cell clones are located, show little iNOS immunoreactivity. iNOS expression and formation of peroxynitrite may play an important role in the pathogenesis of recurrent tonsillitis (Wang et al 2002). The ability of granulocytes to produce reactive oxygen species has been found to be altered in many children who have recurrent infections and in 1/3 of the patients with idiopathic tonsil hypertrophy (Kowalska et al 2003). In children with acute tonsillitis many antioxidant activities such as SOD, GPx (glutathione peroxidase) serum catalase, ceruloplasmin and total bilirubin, show enhanced activity (Cemek et al 2004). After treatment of compensated and decompensated tonsillitis, NO degradation products were reduced, which can be used as a method of monitoring treatment efficacy (Lafanova 2005). After surgery chronic tonsillitis, the activity of SOD has been seen to increased to values observed in control groups. Catalase and GPx activity was seen to decrease in these patients, although the values were still higher than in control groups; malondialdehyde in erythrocytes, was found to decreased to normal values (Burduk et al 2005).

*X.8.24.6 Sinusitis:*

Inappropriate expression of genes that maintain the sinonasal innate immune system very probably explain the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Activated eosinophils may lead to the production of hypobromous acid (HOBr) and hypochlorous acid (HOCl), which are modified to 5-bromocytosine and 5-chlorocytosine. Then aberrant methylation of cytosine, during DNA replication, leads to an alteration in gene expression seen in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (Seiberling et al 2012).

There are various relationships between bronchiectasis, chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. Most patients with bronchiectasis also have rhinosinusitis with rhinorrhea and nasal congestion. Patients with chronic nasal rhinosinusitis have lower levels of NO before, as well as after, the operation. Polyposis has significantly lower nasal NO levels (Guilemany et al 2009). Olfactory function and nasal NO concentrations are correlated in chronic rhinosinusitis patients but not in healthy subjects. The production of nasal NO by paranasal sinuses does not seems to directly influence olfactory function (Elsherif et al , 2007). Exhaled NO, appears to come mainly from the paranasal sinuses and nasal mucosa. Metabolites of NO and NO itself are significantly higher in the maxillary sinuses of patients with chronic sinusitis. Increased levels of NO and its metabolites in the sinuses, apparently does harm to the epithelia lining healthy sinuses (Naraghi, 2007). Olfactory function and nasal NO are both reduced in patients with chronic inflammatory sinonasal diseases, but without a clear explanation of its cause. Nasal NO production seems to decrease with age and is associated with overall olfactory function (Gupta et al 2013).

Exhaled NO is produced by the respiratory mucous membranes of the nose and accessory nose cavities. Levels of NO metabolites are significantly higher in the maxillary sinuses, especially in patients with chronic sinusitis. The impaired epithelia lining of the sinuses play an important part in the pathogenesis of sinusitis (Naraghi et al 2007). In maxillary sinusitis, increased lipoperoxidation (increased malondialdehyde) and SOD are seen in the mucosa. In chronic sinusitis there are decreased levels of serum IL-12, alpha- tocopherol, uric acid and SOD found in the tissues.

The lower is the levels of GSH (reduced glutathione), uric acid and SOD, the more severe the disease appears to be. Antioxidant supplementation may be helpful. Biopsy’s of the nasal mucosa have shown decreased level of GSH, uric acid and decreased antioxidant capacity in patients with chronic sinusitis. Relative to controls there were no significant differences with regard to vitamin E and GSSG (oxidated glutathione) levels. GSH is consumed as it removes free radicals; a decrease in uric acid levels can be explained by the protection from oxidation by vitamin C and the binding of transital metals. During this reaction is irreversibly degraded uric acid, which is not synthetized in the nose, but is absorbed there from blood. The air along with NO is humidified during passage through the nasal sinuses. This increases the power of the airways to defend against radicals.

*X.8.24.7 The influence of nitric oxide on nasal and paranasal tissues*

Nitric oxide (NO) is a diffusible, transient, reactive molecule that has physiological effects in the picomolar-to-micromolar range. Acting through soluble guanylate cyclase activation, NO is an important physiological regulator of the cardiovascular, nervous, and immunological systems. NO is bio-available through two routes. It can be endogenously generated by constitutive or induced enzymes like nitric oxide synthase and the formation of NO from L-arginine represents an alternative pathway for nitric oxide generation. Nitrates and nitrites can be reduced to nitric oxide and other bioactive nitrogen oxide species, especially during hypoxia and acidosis. It can be orally ingested as nitrates / nitrites for rapid uptake into the circulation and subsequent conversion. This contributes to the defense of the tissues, regulation of blood flow, cell metabolism and signaling NO has multiple effects on tissues. NO plays an important role in vasodilatation, bacterial aggression, cytokine stimulation, regulation of mineralized tissue function, neurotransmission, platelet aggregation, etc.; however, under pathological conditions, it can be quite damaging as in periodontal disease and oral cancer (Ugar-Cankal and Ozmeric 2006) (Weitzberg et al 2010). Chewing supports its production and increased perfusion accelerates healing. Radical nitric oxide has significant antibacterial effect. Smokers have lower levels of NO than non-smokers.(Hays et al 1992)(Seri et al 1999). Decreased serum levels of NO and increased levels oxLDL (oxidized low density lipoproteins) are also seen in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. This can promote the formation of atherosclerosis. There is a correlation between endothelial dysfunction and the severity of hypoxia (Jiang er al 2011) (Marteus et al 2004).

Cigarette smoking reduces the level of nitric oxide in exhaled air. This reduction occurs mainly in the oropharynx. Smokers exhaled 67% lower levels of NO than controls. There were no significant differences in salivary nitrite, nitrate or ascorbate between smokers and non-smokers. Mouthwash with antibacterial chlorhexidine reduced salivary nitrite by 65% and exhaled NO levels by 10%. Cigarette smoking does not affect non-enzymatic NO formation from nitrite in saliva, but decreases enzymatically produced NO. NO is also formed by inducible NO synthase (Marteus et al 2004).

*X.8.24.8 The diseases of the nose and subsidiary cavities.*

The nitric oxide radical (NO) is very important in these diseases. NO is a fundamental signal molecule associated with wound healing. It is an important cofactor with regard to the migration and proliferation of keratocytes as they relate to angiogenesis and collagen deposition. The level of NO in the nose is affected by age, physical load, smoking and a variety of drugs. Vasoconstrictive drugs decrease the level of NO in the nose, but sometimes the reduction is due to a mechanism other than vasoconstriction. Vasoconstriction of mucous membranes in nose is affected by the physical load, but NO is not sinking (Serrano et al 2007). Neuropeptide Y reduces the passage of blood through the nasal mucous membranes. Obstruction of air flow through the nose is influenced by thromboxane A2 which causes congestion and leukotriene D4 which likely produces vessel dilatation in the nasal mucosa. Pathological levels of NO are primarily associated with ciliary dyskinesis, allergic coryza, sinusitis, nasal polyposis and cystic fibrosis. NO functions are mainly protective i.e. antimicrobial and antiviral. Antibiotics in sinusitis will not prevent free radical impairment in the tissues. Addition of vitamin A to the treatment regime decreases lipoperoxidation and improves the histopathological picture. SOD activity was found to be higher when antibiotic therapy was used alone. Bioparox spray inhibits the synthesis of free radicals and the effects of IL-1 and TNF-α; while at the same time it potentiates the anti-inflammatory effects of IL-2 and INF-γ (interferon-γ). During a nose bleed large amounts of superoxide are released, which raises the activity SOD and reduces the levels of NO in expired air. Hypertension and impaired vessels in nose are predisposing factors for nose bleeds. NO protects against intranasal infection by viruses, e.g. type-1 herpes simplex. Blockade of nitric oxide synthase by amino-guanidine increases inflammation. NO causes not only vasodilatation, through smooth muscle relaxation, but also acts as a neuro-mediator. NO is produced mainly in nasal cavity and in the paranasal sinuses. The amount of expired NO in women is 25% lower than in men. Smoking causes a decrease of 50% (Taylor et al 2007). NO is also lower in chronic maxillary sinusitis, although high concentrations are associated with allergic rhinitis, polyposis of the nose and infections of the upper respiratory system. In inflammatory sinusitis, the mucosa has higher SOD activity, but lower GPx activity. The reaction of SOD with superoxide forms peroxynitrite, which reacts with tyrosine to form 3-nitrotyrosine. This compound is found in the respiratory epithelial tissue of patients suffering from vasomotor rhinitis. Solid tumors neither activate nor inhibit NO effects (Selimoglu 2005). Decreased levels of NO are found in those with a chronic cough and after exposure to tobacco and alcohol. Particulate matter in polluted air (caused by petroleum engines) can cause allergic rhinitis and even asthma; in these cases, an increase in antioxidant enzymes appears to be chemoprotective (Marteus et al 2004).

*X.8.24.9 Salivary glands*

Some orolaryngeal diseases influence the composition of saliva. Each day about 1.5 l of saliva is produced. Aerobic exercise is known to increase levels of antioxidant capacity, cortisol, TNFα, NO and uric acid in saliva, while decreasing salivary lipid hydroperoxide (Battino et al 2002). Inhibitors of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 increase the useful production of saliva during infection, this is important since saliva is known to have antimicrobial action (Rettori et al 2000). Exposure of oral mucosal cells to the free radicals found in cigarette smoke can lead to oral cancer. The submandibular and sublingual glands secrete saliva that is highly cytotoxic to lymphocytes. Saliva from the parotid glands is only moderately cytotoxic. Saliva plays a major role relative to injuries caused by reactive iron ions and aldehydes (Hershkovich et al 2004). Exhaustive physical training decreases lipoperoxidation, while routine training increases SOD, GPx and total antioxidant capacity (Rahman et al 2010). The salivary glands produce hydrogen peroxide, which is split by salivary peroxidases. Complex Regional Pain Syndrome Type-I (CRPS-I) has an inflammatory and nervous explanation. With respect to increased lipoperoxidation and increased reactive uric acid, SOD and total antioxidant capacity in the saliva and serum and also free radicals are integrated in pathophysiology of CRPS-I (Gonzales et al 2008). Tumor necrosis factor-α increases during exercise, however, after exercise its level decreases, as does the production of hydroperoxides. One hour after exercise NO levels are found to be increased and they remain elevated for 24 h (Rahman et al 2010). Salivary antioxidant capacity is increased not only by antioxidants, but also in response to positive emotions, enjoyable food, green tea, coffee, amusing videos, pleasant aromas and relaxation. Lavender and rosemary essential oils have free radical scavenging activity and can decrease the levels of the stress hormone, cortisol, in saliva. Negative emotions decrease antioxidants as does smoking, air pollution, UV irradiation (of mucous membrane on the edge of the lips) and pus from nasal and paranasal diseases (Atsumi et al 2008). The antioxidant capacity in saliva and urine are positively correlated; although, antioxidant capacity is usually higher in the urine. This can be explained by the fact that the antioxidant components in urine are concentrated over time, in contrast to saliva. β-carotene levels in the skin doesn’t correlate with antioxidants in saliva, because it is fat soluble and not water soluble. Antioxidant capacity is higher in urine than in saliva, although, the values are positively correlated. Antioxidants accumulate in urine during the night and therefore are more concentrated than in saliva (Benkhai et al 2011). Melatonin is another powerful antioxidant, which can be found in the saliva. The powerful antioxidant effects of melatonin can protect against certain cancers, stimulates the synthesis of type I collagen fibers and promote bone formation (Cutando and Gomez-Moreno 2007).

NO stimulates the secretion of saliva during infection. The level of thioredoxin in saliva is significantly higher in Sjögren´s syndrome patients. Thioredoxin protects salivary glands from oxidative stress. Free radical impairment is an important feature of parotitis and deserves therapeutic intervention. In the course of systemic sclerosis, salivary glands are impaired due to free radicals. Decreased levels of total antioxidants and uric acid, combined with increased levels of peroxidases can be found in unstimulated saliva (Cutando et al 2007). The deterioration of saliva glands, due to decreased levels of antioxidants in systemic sclerosis, is influenced by free radicals and has been correlated with disease duration (Zalewska et al 2013). Cigarette smoke is highly cytotoxic to lymphocytes in the presence of saliva. Saliva secreted from submandibular and sublingual glands has been found to be more cytotoxic than saliva secreted from parotid glands (Hershkovich et al 2004). Cigarette smoke decreases the level of nitric oxide in exhaled air, although the mechanism is unknown. Smokers exhale 67% lower levels of NO than controls. Relative to saliva, there were no significant differences in nitrite, nitrate or ascorbate and NO-synthase expression between smokers and non-smokers. Cigarette smoking does not affect non-enzymatic NO formation (from nitrites) in saliva. After ingestion of sodium nitrate (10 mg/kg) and the use of an antibacterial mouthwash (chlorhexidine oral) tracheostomized subjects were found to have increased exhaled NO after 60 minutes. Cigarette smoking may down-regulate enzymatic NO formation in the oropharynx as well as in the bronchial tree (Marteus 2004).

*X.8.24.10 Allergic rhinitis*

Allergic reactions require 2 signals: (1) the presence of the allergen and (2) ROS. Additionally, the production of hydrogen peroxide by eosinophiles is an important component in tissues damage as well as a facilitator or allergic reactions. Mast cells release some inflammatory mediators that contribute to the pathogenesis of several diseases, e.g. allergic rhinitis. Tissue damage due to mast cells can be ameliorated with vitamin E. Children with allergic asthma have higher amounts of expired NO than the children with allergic rhinitis. There is a positive correlation between NO and IgE (immunoglobulin E) in serum. High levels of IgE in the serum are a specific and predictable marker to differentiate asthma from allergic rhinitis. The function of smell and the concentration NO in the nose is positively correlate in patients with chronic rhinosinusitis, but not in healthy people. Smell is impaired in Alzheimer patients due to oxidative stress. In cases of primary ciliary dyskinesis, in children, the level of NO is low. In contrast, levels of NO in the expired air of newborns with chronic pulmonary disease are higher than in the exhaled air of healthy subjects (Baraldi et al 2004). Expired nitric oxide is a noninvasive marker of airway inflammation in asthma. Allergic rhinitis, asthma and glucocorticoids all increase levels of nitric oxide. Vitamin E may decrease the formation of nitric oxide, but the effects of vitamin E were not confirmed effective during administration associated with 5 common allergens. If the level of NO from the upper respiratory system is low, during a screening test, then it suggests that ciliary dyskinesis can be excluded from the differential diagnosis (Corbelli and Hammer 2007). Allergens associated with pollution contain NADPH-oxidase which generates ROS. These substances then play a role in pathogenesis of allergic inflammation that originates in the airways. Nitric oxide inhibits epithelial expression caused by the rhinovirus and increases of proinflammatory cytokines, which can inhibit viral replication. Increased production of nitric oxide evokes fewer symptoms of disease and accelerates the removal of viruses (Proud 2005). In obstructive sleep apnea there is a lower concentration of NO in alveoli and the upper respiratory airways. Expired air from lungs has a lower pH in obese patients regardless of whether they have or do not have obstructive sleep apnea (exhaled acidopnea). Apnea increases the oxidative stress and effects cardiovascular morbidity. In the morning, patients have increased lipoperoxidation and decreased amounts of the antioxidant enzyme, paraoxonase-1. with continual positive air pressure air flow, there is no decline in NO levels. Continual positive air pressure air flow ameliorates the syndrome of sleep apnea. Obstructive sleep apnea is often combined with inflammation of nasal cavity, with congestion of the mucous around the uvea and hyper-reactive airways. Free radicals are the main cause of these problems, especially when they are linked to post-ischemic reperfusion. Persistent allergic rhinitis, after treatment with levocetirizine, improved nasal inflammation, rhinorrhea, nasal itching and air flow patency; additionally, there was a transient improvement in the sense of smell (Guilemany et al 2012). AOPP (advanced oxidation protein products) levels were significantly higher in the blood of patients with allergic rhinitis than in controls (Aksoy et al 2009). The level of serum NO, the ratio of inducible NOS to total NOS and the activity of GPx in patients with allergic rhinitis were significantly higher than those seen in the healthy control group. The levels of malondialdehyde and SOD activity were not statistically different compared to the control group (Jiao et al 2010). The nasal fraction of exhaled NO was higher than the oral fraction of NO. In patients with chronic rhinosinusitis, the oral fraction of NO was higher than in controls, but when seen in combination with nasal polyps, the nasal NO fraction was lower. So differentiating hyperplastic eosinophil rhinosinusitis from chronic non-specific rhinosinusitis is possible, as is effective monitoring of the clinical course of chronic rhinosinusitis with polyps (Weschta et al 2008).

*X.8.24.11 Polyps*

The pathogenesis of nasal polyposis is multifactorial. The high levels of malondialdehyde in polyp tissue reflect the participation of free radicals. Nose polyps are considered to be an inflammatory state associated with oxidative stress and increased counts of inflammatory cells, especially eosinophiles. Nasale epithelium plays a critical role in the formation of polyps. The level of NO in the nose of patients with nose polyps is lower than that of patients with uncomplicated allergic rhinitis. An increase in NO lowers the volume of polyps. A combination of oral and nasal measurements of fractional concentrations of exhaled nitric oxide is useful for monitoring the extent of inflammation in patients with polyps and eosinophilic chronic rhinosinusitis. In a surgical therapy group, the increase in the fractional concentration of exhaled nitric oxide indicated a prompt recovery of NO released from the sinus mucosa (Noda et al. 2012). Nose polyps and asthma are related disorders. In nose polyps there is decreased activity of GPx, while the activity of catalase and xanthin oxidase was increased; malondialdehyde was also increased and serves as a sign of free radical impairment. The amount of free radicals in polyp tissue corresponds to the severity of the disease (Cheng et al 2006). Myofibroblasts in nasal polyps are involved in nasal polyp formation by inducing extracellular matrix accumulation. ROS are released during the differentiation of fibroblasts to myofibroblasts. Stimulation with transforming growth factor-β1 increased ROS production by nasal-derived fibroblasts. Myofibroblast differentiation and the production of collagen in nasal polyp-derived fibroblasts can be prevented by inhibition of ROS with diphenyliodonium, *N*-acetylcysteine and ebselen (Park and Park 2012). AOPP can be used as a marker of oxidative stress in the etiology of nasal polyps. Patients with nasal polyps have significantly higher levels of AOPP than subjects without polyps (Veyseller et al 2010). Inflammatory conditions in nasal and paranasal sinus cavities are evidently suitable relative to the formation of nasal polyps. There is a strong relationship between oxidative stress and the pathogenesis of nasal polyps (Cekin et al. 2009). Expression of GRX-1 (glutaredoxins, glutathione-dependent oxidoreductase) in nasal polyposis is significantly higher than in normal nasal mucosa. The expression of GRX-1 is evidently the primary defense against chronic inflammatory oxidative stress of the nasal mucosa. IL-1β increases the production of intracellular ROS. This reaction is inhibited by *N*-acetylcysteine. Glucocorticoids can regulate the expression of GRX-1 and IL-1β induced ROS formation (Woo et al. 2009). Peroral and intranasal application of steroids ameliorates nasal airflow patency and acoustic rhinometry and nasal NO are suitable methods for monitoring and follow up of patients with nasal polyps. Intranasal application of steroids in cases of nasal polyps ameliorates nasal airflow patency and paradoxically increases the nasal levels of NO (Alobid et al. 2012). Inhaled AMP (adenosine monophosphate) narrows air flow passages and reduces air flow more in patients with nose polyps than in controls. Oxidative stress is an important feature of nasal polyp and asthma pathophysiology. There is a causal relation between oxidative stress and numbers of inflammatory cells, especially eosinophils. There is a positive correlation between the severity of nasal polyposis and free radicals levels (Cheng, and al 2006). Nasal polyps are considered to be an inflammatory condition of the nasal and paranasal sinus cavities with an unknown etiology. Malondialdehyde as a major end-product of lipid peroxidation and superoxide dismutase and nitric oxide as antioxidants play important roles in oxidative stress. The concentration of malondialdehyde has been shown to be significantly higher, and superoxide dismutase and nitric oxide levels significantly lower in patients with nasal polyps compared with a control group. This demonstrates that there is a strong relationship between oxidative stress and the pathogenesis of nasal polyps.

*X.8.24.12 Tumors*

Oxidative stress is initiated by an abundant formation of free radicals and/or due to a decrease in the total antioxidant defenses of an organism. Oxidative stress significantly contributes to the origin of tumors, evokes DNA mutation, and destroys macromolecules and tissues. Repetitive and cumulative damage to cellular organelles caused by free radicals leads to 3X higher values of malondialdehyde (Dwivedi et al. 2008). The growth of tumors is dependent on angiogenesis, which is supported by activators of angiogenesis and by hypoxia. Some antioxidants slow angiogenesis. Without angiogenesis a tumor can only reach a size of about 1 mm3. Normally there is a balance between activators of angiogenesis and angiogenesis inhibitors. The presence of activators, together with hypoxia can initiate angiogenesis and tumor growth. Hypoxia actually has a selective effect and tends to select for the most malignant cell mutants. Hypoxia effects local acidosis; waste products from tumor cells are transported into the lymph and to the surrounding interstitium, where they increase the osmotic pressure and create a milieu that makes drug penetration difficult. The tumor microenvironment contributes to the formation of resistance to chemotherapeutic drugs, which tend to be more alkaline. Tumor cells may first appear as a reaction to hypoxia. Hypoxia increases the level of angiogenic growth factors and increases the associated gene expression, which supports tumor growth. Hypoxic conditions support the survival of tumor cells, which are more aggressive and less susceptible to hypoxia (Dye and Adler 1994).

Free radicals can promote DNA mutations, lipoperoxidation, which is accompanied by increased production of carcinogenic aldehydes. High concentrations of nitric oxide radicals accelerates tumorigenesis, oxidative stress in obesity and ageing, chronic infections, smoking, etc. and increases the incidence of carcinomas. In contrast, the presence of antioxidants like selenium, melatonin, resveratrol, glutathione, bioflavonoids, etc. has been shown in many cases to decrease tumor proliferation. Free radicals are often found in advanced carcinomas, however, in these cases the administration of antioxidants could interfere with therapy. It is known that cancer cells absorb antioxidants more rapidly than healthy cells. This in turn protects them from free radical therapy.

Oropharyngeal cancer, usually squamous cell carcinoma, is the most common head and neck cancer and accounts for 2-4% of all new cancers. Cigarette smoke doesn’t have direct contact with the oropharyngeal mucosa because it first comes in contact with saliva, before it comes into contact with the mucosa. The synergic effect of cigarette smoke is based on the reaction between its reactive free radicals and the redox active metals in saliva, which results in the formation of highly active hydroxyl free radicals. When this happens saliva loses its antioxidant capacity, important protective peroxidases and becomes a potent pro-oxidant milieu. Various carcinogens in cigarette smoke cause accumulation of cellular and DNA mistakes in mucosal cells resulting in a malignant transformation (Reznick et al. 2004).

There is no direct contact between cigarette smoke and oropharyngeal mucosa. Cigarette smoke contacts the saliva before it reaches the mucosa. Low reactive free radicals from smoke interact with redox active metals in saliva and result in the production of highly active free radicals that decreases the antioxidant capacity of saliva. Therefore the aldehydes in cigarette smoke destroy the protective components in saliva, such as peroxides and antioxidant enzymes. In otopharyngeal cancer, saliva plays a pivotal role in the cancer pathogenesis. Chronic inhalation of cigarette smoke is associated with mucus hypersecretion, with mucus pooling, pulmonary connective tissue damage, and chronic airflow obstruction. Cigarette smoke has also been established as an important risk factor for nasal neoplasia. Cigarette smoke is responsible for 90% of oral squamous cell carcinomas, with free radicals and reactive nitrogen substances playing a very negative role, through rapid destruction of biological macromolecules like enzymes and proteins. Synergic interactions of cigarette smoke, which contains free radicals, and saliva with redox-active metals decreases the antioxidant capacity, forms a pro-oxidant state and supports the formation of oral squamous cell carcinoma (Nagler and Dayan 2006). Oral squamous cell carcinoma is most often induced by exposure of oral epithelial cells to tobacco products. Cigarette smoke decreases lymphocytes survival times in the presence of saliva. Free radicals attract proteins with a concomitant accumulation of carbonyls. Proteins can be protected by addition of uric acid or glutathione, but not by ascorbate or *N*-acetyl-*L*-cyestein. Exposure of lymphocytes to cigarette smoke in the presence of saliva leads to a decreased lymphocyte survival rate; glutathione has been shown to be protective in this situation (Hasnis and Reznick 2004). Nasal epithelium is the first respiratory epithelial surface exposed to environmental tobacco smoke. Cigarette smoke increases mucosal permeability and increases access of irritant or antigenic stimuli to epithelial nerve receptors. Cigarette smoke increases the number of free radicals in laryngeal and lung tissue, which in turn can leads to tissue environments conducive to carcinoma genesis. Vitamin E has been shown to decrease levels of ROS in these tissues (Uneri et al 2006). Cigarette smoke can lead to the development of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia in the nasal cavity; *N*-acetylcystein and glutathione have been shown to be protective. Tracheal mucus from asymptomatic smokers has increased volume and water content compared to non-smokers. Cigarette smoking has been associated with a slight elevation in the risk of squamous-cell carcinoma but not cancers of other cell types. Interaction between cigarette smoke and saliva may result in a rapid destruction of biological macromolecules such as enzymes and proteins, which can lead to oral squamous cell carcinoma due to interactions between redox-active metals and reduced antioxidant capacity creating a pro-oxidant milieu (Nagler R and Dayan 2006). Malignant melanoma of the nasopharynx and paranasal sinuses is relatively rare. The findings suggest that melanoma of the nasopharynx and paranasal sinuses contain wide ranging amounts of paramagnetic substances, both melanin and hemorrhage products.

Antioxidants decrease the level of free radicals and so can act preventively against the origin of malignant growth. Antioxidant supplements have negligible positive effects on healthy people, for example: preventing cancer or premature death. However, the majority of agents used to directly kill cancer cells, including ionizing radiation, most chemotherapeutic agents and some targeted therapies, work directly or indirectly by generating reactive oxygen species (ROS) that block key steps in the cell cycle and kill cancer cells. Therefore, much of difficulty in treating late stage cancer may be caused by the presence of too many antioxidants.

Dietary analyses have revealed significant protective effects associated with the consumption of garlic, oranges and tangerines, with a 50% reduction in the risk of nasal cancer among individuals in the highest intake groups of these foods. Consumption of salt-preserved vegetables, meat and fish was associated with a significantly increased risk of nasal cancer in a dose-response fashion, with a 5-fold increase observed in those with the largest intake of salt-preserved foods. These findings suggest that dietary factors may contribute to the development of nasal cancer. Decreased antioxidant capacity especially of glutathione and elevation of malondialdehyde in laryngeal cancer tissues cause lipoperoxidation. No significant differences were found between early and advanced tumor stages (Yilmazet al 2007). Oral cancer patients have lower levels of vitamins C and E resulting in a reduction in salivary antioxidant levels and increased lipoperoxidation (Rai et al 2007). In laryngeal squamous cell carcinoma, levels of ROS were seen to be related to the severity of the disease (Baglam et al 2010).

Currently there are blood tests that detect antibodies to human papilloma virus (HPV), which can cause throat, oropharynx, hypopharynx/larynx cancers and oral cancers, years before the symptoms of the disease become apparent. Seropositivity for HPV16 E6 has been found in pre-diagnostic samples from more than one third of such patients.

A population-based case-control study of nasal cavity and sinus cancers, involving interviews of incident cases and controls, was conducted. Patients with a history of chronic nasal diseases, including conditions that occurred 10 or more years prior to the cancer diagnosis, were found to have a 4-fold or higher risk of nasal cavity and sinus cancer compared to controls.

**Choroby uší**

Ztráta sluchu u starých lidí bývá často následkem dlouhotrvajícího poškozování mitochondrií v různých strukturách kochley. Volné radikály tam poškozují DNA a další biomolekuly, což podporuje apoptózu zranitelných buněk ve vnitřním uchu a může být příčinou poškození sluchu (Pickles, 2004). 40 minutová ischemie v kochleárních perilymfatických místech vedla u myší k více než 10-násobnému vzestupu volného hydroxylového radikálu, který trval 40 – 80 minut ještě po reperfuzi (Ohlemiller, 1999). U pacientů s tinnitem jsou zvýšené markery oxidačního stresu a snížený NO v cirkulaci v mozku. To může vést k cerebro-vaskulární endoteliální dysfunkci a dysfunkci mikrocirkulace ve vnitřním uchu (Neri,2006). U tinnitu zvýšené ROS jsou snižovány antioxidanty, což snižuje i tinnitus (Savastano,2007). Akustické trauma s následnými následky jako ztrátou sluchu nebo tinnitem má více příčin: iontové ischemické či excitotoxické následky a tvorba volných radikálů. To vše působí smrt buněk následkem nekrózy či apoptózy. Magnesium, které snadno prochází hematokochleární bariérou má neuroprotektivní a vasodilatační účinek a snižuje poškození kochley (Sendowski, 2006). Hluk a ototoxické látky zvyšují tvorbu superoxidu, což patří mezi příčiny ztráty sluchu (Bielefeld, 2005). Před hazardním zvukem chrání kochleu např. N-acetylcystein (Bielefeld, 2005, 29:24). Též glutathion monoetylester chrání před poškozením sluchu při náhlém zvukovém impulzu, v kombinaci s R-N6-fenylisopropyladenosinem chrání i před kontinuálním intensivním hlukem (Hight, 2003). Tzv. kondicionalizace je jev, kdy exposice středně intensivnímu hluku zvyšuje rezistenci ucha na následné silnější zvukové stimuly. Kondicionalizace zvyšuje aktivitu antioxidačních enzymů a následně se zmenšuje ztráta vlasových buněk vnitřního ucha následkem hluku (Harris,2006). ROS látky vznikají účinkem hluku a působí apoptózu i nekrózu buněk v kochlee. ROS vznikají i u traumatického poškození kochley. Antioxidanty by proto měly působit preventivně (Henderson,2006). Buthionin sulfoximid, který redukuje intracelulární GSH, způsobil u pokusných zvířat kompletní hluchotu a poškodil i ledviny, které mají rychlý metabolismus GSH (Hoffmann, 1988). Idiopatická náhlá ztráta sluchu, která nebyla delší než 10 dní, příznivě reagovala na antioxidační Ginkgo ECb 761, který zvyšuje průtok krve a působí proti faktoru aktivujícím trombocyty (Hoffmann, 1994). Volné radikály mají destruktivní účinek na sluchový nerv. Neurotrofiny, chronická elektrická stimulace, Ca2+ a antioxidanty jsou vhodné pro prevenci patofyziologických změn sluchového nervu před vznikem hluchoty (Miller,2002). Radioterapie u krčních nádorů působí často senzoneurální ztrátu sluchu následkem apoptózy kochleárních buněk. Protože zákrok působí vzrůst tvorby ROS, byl podán L-N-acetylcystein, který zvýšil životnost kochleárních buněk po ozáření a snížil tvorbu ROS (Low,2008). Antioxidační terapie snižuje množství usmrcených nervových buněk sluchového nervu (Maruyama, 2007).

Oxidační stres působí apoptózu kochleárních sensorických buněk. Vznikající 4-hydroxynonenal je mediátor apoptózy jak sluchových neuronů, tak „vlasových“ buněk (Huang, 2000). Následkem imunitních reakcí ve vnitřním uchu vznikají volné radikály v systému myeloperoxidáza-peroxid vodíku-kyselina chlorná a působí poškození tkání a jejich dysfunkci (Kinoshita,1994). Aminoglykosidy produkují volné radikály ve vnitřním uchu a poškozují sensorické buňky a neurony, což může způsobit trvalou ztrátu sluchu. NO, superoxid a peroxynitrit poškozují vestibulární aparát. Inhibitor NO syntázy N(G)-nitro –L-arginin-metylester chrání před senzorineurální ztrátou sluchu účinkem exotoxinu A (Takumida,1998, Popa,2000). Streptomycin a gentamicin jsou primárně vestibulotoxické, amikacin, neomycin, dihydrostreptomycin a kanamicin jsou kochleotoxické. Poškození kochley rovněž může způsobit trvalou ztrátu sluchu, ataxii, nystagmus aj. Antioxidanty snižují nebezpečí ototoxického postižení (Selimoglu,2007). Aminoglykosidy dále se železem vytváří cheláty, kterém katalyzují tvorbu volných radikálů. Antioxidanty a cheláty železa snižují ototoxicitu, aniž by snížily antibakteriální účinek aminoglykosidů (Schacht, 1999). Antioxidant melatonin rovněž snižuje ototoxicitu gentamycinu a tobramycinu, aniž omezuje jejich antibiotickou kapacitu (Lopez-Gonzales, 2000). Aminoglykosidová antibiotika mají řadu vedlejších účinků, jako nefrotoxicitu a ototoxicitu. Otoprotektivní účinek má podání 2x denně 600 mg antioxidantu N-acetylcysteinu, zvláště na vysoké tonové frekvence při audiometrii (Feldman, 2007, Tepel,2007) a u lidí exponovaných v práci alergenům (Lemiere, 2007). Volné radikály přispívají ke vzniku myringosklerózy. Podávání Cu,Zn-SOD , katalázy a deferoxaminu snížilo výskyt myringosklerózy (Mattsson,1997). Rovněž podání N-acetylcysteinu snížilo hladinu malondialdehydu i dusitany/dusičnany, což se ukazuje jako vhodné pro prevenci myringosklerózy (Ozcan,2002). Vznik myringosklerózy po experimentální myringotomii může být inhibován intramuskulárními injekcemi α-tokoferolu (Kazikdas, 2006).

**Otitis media** is an inflammatory condition of the ear, frequently associated to an infection (viral or bacterial). The most frequent type of hearing loss caused by this disease is the conductive, due to effusion in the middle ear and/or erosions of the ossicular chain. Nonetheless, several reports demonstrate sensorineural hearing loss secondary to acute episodes of otitis media, or throughout the course of chronic otitis media. It is the most common infection of the childhood, but the incidence is also high in other age groups. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis are the most frequent bacteria to cause otitis media. The extracranial (e.g., facial nerve paresis, labyrinthitis, mastoiditis, and petrositis), and the suppurative intracranial complications (e.g., brain abscess, epidural abscess, meningitis, hydrocephalus, lateral sinus thrombosis, sinus cavernous thrombosis, subdural abscess/empyema, cerebellitis, labyrinth sclerosis) are the most feared complications of otitis media. Diagnosis is achieved with proper clinical history and examination; audiograms and tympanograms demonstrate and classify the presence and degree of hearing loss. Computed tomography and magnetic resonance imaging could be used during the evaluation of the patients, especially when a complication is suspected. The physiopathologic mechanism leading to the sensorineural hearing loss is the passage of toxins, bacteria, and inflammatory mediators through the round window membrane to the cochlea. Inflammatory damage of the sensory elements in the basal turn of the cochlea has been previously demonstrated in human studies. Antibiotic therapy is the preconized treatment for otitis media, but patients can develop hearing loss even when under adequate treatment. Thus, our objective is to review the concepts of otitis media, focusing on the bacteriology, diagnosis, and to highlight the inflammatory mechanisms leading to the sensorineural hearing loss secondary to this pathology**.**

Objective ears: To evaluate the histopathologic changes of dark, transitional, and hair cells of the vestibular system in human temporal bones from patients with chronic otitis media. Study design: Comparative human temporal bone study. Setting: Otopathology laboratory. Subjects and methods: To compare the density of vestibular dark, transitional, and hair cells in temporal bones with and without chronic otitis media, we used differential interference contrast microscopy. Results: In the chronic otitis media group (as compared with the age-matched control group), the density of type I and type II hair cells was significantly decreased in the lateral semicircular canal, saccule, and utricle (P < .05). The density of type I cells was also significantly decreased in the chronic otitis media group in the posterior semicircular canal (P = .005), but that of type II cells was not (P = .168). The mean number of dark cells was significantly decreased in the chronic otitis media group in the lateral semicircular canal (P = .014) and in the posterior semicircular canal (P = .002). We observed no statistically significant difference in the density of transitional cells between the 2 groups (P > .1). Conclusion: The findings of our study suggest that the decrease in the number of vestibular sensory cells and dark cells could be the cause of the clinical symptoms of imbalance of some patients with chronic otitis media.

**REFERENCES**

- Aksoy F, Demirhan H, Veyseller B, Yldirim YS, Ozturan O, Basinoglu F (2009) Advanced oxidation protein products as an oxidative stress marker in allergic rhinitis. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 19:279-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030594

- Alobid I, Benitez P, Valero A, Munoz R, Langdon C, Mullol J (2012) Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis. Rhinology 50:171-7 doi 10. 4193/Rhin

-Atsumi T, Tonosaki K (2007): Smelling lavender and rosemary increases free radical scavenging activity and decreases cortisol level in saliva. Psychiatry Res 150:89-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17291597> Accessed 7 February 2007

- Atsumi T, Tonosaki K, Fujisawa S (2008) Salivary free radical-scavenging activity is affected by physical and mental activities. Oral Dis 2008, 14 490-6.

- Baglam T, Sari M, Miner Yazici Z, Yuksel M, Uneri C (2010) Chemiluminiscence assay of reactive oxygen species in laryngeal cancer. J Laryngol Otol 124(10):1091-4 doi: 10.1017/S0022215110000988

- Baraldi E, Pasquale MF, Cangiotti AM, Zanconato S, Zacchello F (2004) Nasal nitric oxide is low early in life: case study of two infants with primary ciliary dyskinesis. Eur Respir J 24:881-3 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516684

- Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P (2002) The antioxidant capacity of saliva. J Clin Periodontol 29:189-194

-Benkhai H, Köhler F, Lademann J, Lemanski S, Bornewasser M, Below E, Below H, Kramer A (2011) Comparison of the antioxidant potential in urine, saliva and skin. GMS Krankenhyg Interdiszip . 6(1): DocO2. doi 10.3205/dgkh000159

- Burduk PK, Betlejewski S, Drewa G (2005) Antioxidants enzymes and concentration of lipid peroxidation products in chronic tonsillitis before and after surgery. Otolaryngol Pol 59(5):693-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16471186

- Cekin E, Ipcioglu OM, Erkul BE, Kapucu B, Ozcan o, Cincik H, Gungor A (2009 The association of oxidative stress and nasal polyposis. J Int Med Res 37:325-30 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19383225

- Cemek M, Caksen H, Cemek F, Bayiroglu F, Dede S, Dülger H, Ustün R (2004) Investigation of antioxidant status in children with acute otitis media and tonsillitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 68:1381-5 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488967

-Cheng YK, Tsai MH, Lin CD, Hwang GY, Hang LW, Tseng Gc, Shen PS, Chang WC (2006) Oxidative stress in nonallergic nasal polyps associated with bronchial hyperresponsiveness. Allergy 61(11):1290-8

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17002704

- Corbelli R and Hammer J (2007) Measurement of nasal nitric oxide. Paediatr Respir Rev 8:269-72 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868927

-Cutando A, Gomez-Moreno G, Arana C, Acuňa-Castroviejo D, Reiter RJ (2007) Melatonin: potencial function in oral cavity. J Periodontol 78:1094-102 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539724>. acutando@ugr.es

- Dye JA, Adler KB (1994) Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. Thorax 49:825-34.

- Dwivedi R, Raturi D, Kandpal N, Dwivedi R, Singh R, Puri Y (2008) Oxidative stress in patients with laryngeal carcinoma. Indian J Cancer 45:97-9 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018112

- Elsherif HS, Landis BN, Hamad MH, Hugentobler M, Bahig SM, Gamaa AM, Lacroix JS (2007) Olfactory function and nasal nitric oxide. Clin Otolaryngol 32:356-60 doi: 10.1111/j.1749-4486.2007.01534.x

- Fetoni AR, Placetini R, Fiorita A, Paludetti G, Troiani D (2009) Water-soluble Coenzyme Q10 formulation (Q-ter) promotes outer hair cell survival in a quinea pig model of noise induced hearing loss /NIHL). Brain Res 1257:108-16 doi: 10.1016/j.brainres 2008.12.027.

- Garcia Callejo FJ, Blay Galoud L, Platero Zamarreno A, Velert Vila MM, Mallea Canizares I, Marco Algarra J (2000) Detection tonsillar pathology by superoxide dismutase levels. Comparative study of surgical indications for tonsillectomy. Acta Otorrinolaryngol Esp 51:713-8 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11270107

- Garcia Callejo FJ, Orts Alborch MH, Velert Vila MM, Fernández Julián EN, Blay Galaud L, Marco Algarra J (2002) Oxidative profile of tonsil infection. Study of antioxidant enzymes in tonsil and blood. Acta Otorrinolaryngol Esp 53:398-404. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402489

- Gonzáles D, Marquina R, Rondón N, Rodroguez- Malaver AJ, Reyes R (2008) Effects of aerobic exercise on uric acid, total antioxidant activity, oxidative stress, and nitric oxide in human saliva. Res Sports Med 16:128-37

-Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra j, Bernal-Sprekelsen M, Valero A, Picado C, Mullol J (2009) United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis Allergy 64:790-7 doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01892.x

-Guilemany JM, Garcia-Piňero A, Alobid I, Centellas S, Mariňo FS, Valero A, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J (2012) The loss of smell in persistent allergic rhinitis is improved by levocetirizine due to reduction of nasal inflammation but not nasal congestion (the CIRANO study). Int Arch Allergy Immunol 158:184-90 doi:10.1159/000331329

- Gupta N, Drusch J, Landis BN, Hummel T (2013) Nasal nitric oxide levels do not allow fot discrimination between olfactory loss due to various etiologies. Laryngoscope 123:311-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364932> doi 10.1002/lary 23594

-Hasnis E, Reznick AZ, Pollack S, Klein Z, Nagler RM (2004) Synergistic effect of cigarette smoke and saliva on lymphocytes – the mediatory role of volatile aldehydes and redox active iron and the possible implications for oral cancer. Int J Biochem Cell Biol 36:826-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006635

- Hays GL, Bullock Q, Lazzari EP, Puente ES (1992) Salivary pH while dissolving vitamin C-containing tablets. Am J Dent 5:269-271

- Hershkovich O, Oliva J, Nagler RM (2004) Lethal synergistic effect of cigarette smoke and saliva in an vitro model: does saliva have a role in the development of oral cancer? Eur J Cancer 40:1760-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251167

- Jiang G, Zhang J, Li W (2011) Clinical significances of serum NO an oxLDL in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 25:974-6 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260075

- Jiao J, Zhang W, Meng N, Wang H, Zhang L (2010) Changes of oxidative stress in peripheral serum of patients with allergic rhinitis. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 45:455-8 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21055321

- Kowalska M, Kowalska H., Zawadzka-Glos L, Debska M, Szerszen E, Chmielik M, Wasik M (2003) Dysfunction of periheral blood granulocyte oxidative metabolism in children with recurrent upper respiratory tract infections. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 67:365-71 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663108

- Lafanova NA (2005) The role of nitric oxide in antimicrobial defense in chronic tonsillitis. Vestn Otorinolaringol 25-7 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091718

- Marteus H, Mavropoulos A, Palm JP, Ulfgren AK, Bergström J, Alving K (2004) Nitric oxide formation in the oropharyngeal tract: possible influence of cigarette smoking. Nitric oxide 2004, 11:247-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15566971

- Marteus H, Thörnberg DC, Weitzberg E, Schedin U, Alving K (2005) Origin of nitrite an nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation. Thorax 60:219-25. http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741439

- Naraghi M, Deroee AF, Ebrahimkhani M, Kiani S, Dehpour A (2007) Nitric oxide: a new concept in chronic sinusitis pathogenesis Am J Otolaryngol 28:334-7 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826536

- Nagler R, Dayan D (2006) The dual role of saliva in oral carcinogenesis. Oncology 71:10-7. hppt://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344667. Accessed 5 March 2006

-Noda N, Takeno S, Fukuiri T, Hirakawa K (2012) Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: a prospective study. Am J Rhinol Allergy 26:255-9 doi 10.2500/ajra.2012.26.3772

-Park IH, Park SJ, Cho JS, Moon YM, Kim TH, Lee SH, Lee HM (2012) Role of reactive oxygen species in transforming growth factor beta1-induced alpha smooth-muscle actin and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts. Int Arch Allergy Immunol 159:278-86. doi 10.1159/000337460

- Proud D (2005) Nitric oxide and the common cold. Curr Opin Allergy Clin Immunol 5:37-42 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643342

- Rahman ZA, Abdullah N, Singh R, Sosroseno W (2010) Effect of acute excercise on the levels of salivary cortisol, tumor necrosis factor- alpha and nitric oxide. J.Oral.Sci. 2010, 52:133-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20339244>

- Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC (2007) Salivary vitamins E and C in oral cancer. Redox Rep. 12:163-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623524

- Reiter M, Rupp K, Baummeister P, Zieger S, Harreus (2009) Antioxidant effects of quercetin and coenzyme Q10 in mini cultures of human nasal cells Anticancer Res 29:33-9 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331131

- Rettori V, Lomniczi A, Elverdin JC, Suburo A, Faletti A, Franchi A, McCann SM (2000) Control salivary secretion by nitric oxide and its role in neuroimmunomodulation. Ann NY Acad Sci 917:258-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268352>

- Reznick AZ, Hershkovich O, Nagler RM (2004) Saliva – a pivotal player in the pathogenesis of oropharyngeal cancer. Br J Cancer 91:111-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162153

- Seiberling KA, Church CA, Herring JL, Sowers LC (2012) Epigenetics of chronic rhinosinusitis and the role of the eosinophil Int Forum Allergy Rhinol 2:80-4 doi 10.1002/alr.20090 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311846>

- Selimoglu E (2005) Nitric oxide in health and disease from the point of view of the otorhinolaryngologist. Curr Pharm Des 11:3051-60

- Serrano C, Valero T, Bartra J, Torrego T, Mullol J, Picado C (2007) Effects on nasal nitric oxide production of 2 mechanisms of vasoconstriction. J Investig Allergol Clin Immunol 17:337- 40 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982927

-Seri M, D´Alessandro A, Seri S (1999) The effect of cigarette smoking on vitamin C and vitamin E levels of gingival cervicular fluid. Boll Coc Ital Biol Sper 75:21-25)

- Taylor DR, Mandhane P, Greene J.M, Hancox RJ, Filsell S, McLachlan CR, Williamson AJ, Cowan JO, Smith AD, Sears MR (2007) Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. Respir Res 8:82 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005450

- Udgar-Cankal D, Ozmeric N (2006) A multifaced molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. Clin Chim Acta 366:90-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/163887291> Accessed 4 January 2006

- Uneri C, Sari M, Baglam T, Polat S, Yüksel M [2006] Effects of vitamin E on cigarette smoke induced oxidative damage in larynx and lung Laryngoscope 116:97-100 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481818

- Veyseller B, Aksoy E, Ertas B, Keskin M, Ozturan O, Yildirim YS, Bayraktar EG, Oztürk H (2010) A new oxidative stress marker in patients with nasal polyposis: advanced oxidation protein products (AOPP) B-ENT 6:105-9 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20681362

- Wang HW, Su WF, Lin Ys, Kang BH (2002) Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine in reccurrently inflamed, human palatine tonsils. Eur Arch Otorhinolaryngol 259:413-8 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235514

- Weschta M, Deutschle T, Riechelmann H (2008) Nasal fractional exhaled nitric oxide analysis with a novel hand-held device. Rhinology 46:23-7 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444488

- Weitzberg E, Hezel M, Lundberg JO (2010) Nitrate-nitrite-nitric oxide pathway: Implications for anesthesiology and intensive care. Anesthesiology 113:1460-75 doi:10.1097/ALN.Ob013e3181fcf3cc.

- Woo HJ, Bae CH, Song SY, Kim YW, Lee HM, Kim YD (2009) Expression of glutaredoxin-1 in nasal polyps and airway epithelial cells Am Rhinol Allergy 23:288-93 doi10.2500/ajra.2009.23.3318 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490803

- Yilmaz YF, Akbiyik F, Tuncel U. Unal A (2007) Lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with laryngeal carcinoma. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 17:81-4 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17527058

- Yu MS, Park HW, Kwon HJ, Kwon HJ, Jang YJ (2011) The effect of a low concentration of hypochlorous acid on rhinovirus infection of nasal epithelial cells Am J Rhinol Allergy 25:40-4 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711976

- Zalewska A, Knas M, Gińzieńska- Sieśkiewicz E, Waszkiewicz N, Klimiuk A, Litwin K, Sierakowski S, Waszkiel D (2013) Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. J Oral Pathol Med May 22 doi: 10.1111/jop.12084

**Kožní lékařství:**

*Šedivění vlasů:*

Vlasové folikly vlivem syntézy melaninu generují silný oxidační stres. Vlasové váčky melanocytů jsou zvláště citlivé na volné radikály. Dochází k apoptóze melanocytů a oxidačnímu stresu v pigmentační jednotce šedivějících vlasových foliklů, což vede k selektivnímu předčasnému stárnutí a apoptóze.

Možnost: zpomalit proces šedivění, případně ho zastavit podáváním směsi antioxidantů, sirtuinů, resveratrolu a NMN.

Literatura: v CD pod *Volné radikály a vlasy* 28.8.2019, 90 kB

*Alopecia seborrhoica:*

Kůže na temeni hlavy zvláště u mužů je často vystavena tlaku, resp.ischemii. Po ní dochází k reperfuzi a výrazné produkci volných radikálů. (Po stranách hlavy k ischemii dochází spíš zřídka). Volné radikály působí na lipoproteiny v mazových žlázkách vlasových foliklů, vzniká lipoperoxidace a apoptóze vlasových kořínků s následným defluviem.

Možnost ověření: Vtírat do vlasů roztok směsi antioxidantů, případně sledovat v krvi hladinu malondialdehydu či TBARS jako marker lipoperoxidace.

*Kožní nádory:* jsou vyvolávány nadměrným ozařováním UVA a UVB paprsky, které snižují kožní antioxidační obranu.

*Popáleniny:* 30% kůže těla působí oxidační stres, který se projeví v plicích vzestupem malondialdehydu (MDA) o 29%,, dále poklesem o 13% GSH a o 33% vzestupem GSSG. Klesá aktivita GPx o 27%, glutathion-S-transferázy o 23% a glutathion reduktázy o 19%. Rovněž v exudátu je signifikantně více MDA než v transudátu.

V.Holeček:

**POT**

Vysoké letní teploty v posledních letech zvyšují pocení, proto považujeme za vhodné se po biochemické stránce věnovat i tomuto tématu.

Potních žlaz má člověk 2-4 miliony. Potní žlázy jsou dvojího typu:

Ekrinní: jsou termoregulační a vylučovací, vytváří čirou, vodnatou tekutinu, která kromě vody obsahuje elektrolyty a stopové prvky.

Fungují už od útlého věku a jejich sekret pomáhá v případě nutnosti ochlazovat povrch kůže a tím i celý organismus. Pot, který tvoří, obsahuje kromě vody také různé množství iontů (sodík, hořčík, draslík, chlór), přesné složení je přísně individuální.

Apokrinní: které jsou pachové a vytváří mléčně bílou, lepkavou tekutinu a obsahují kromě vody močovinu, bílkoviny, tuky, bílkoviny a feromony. U člověka se nacházejí převážně v podpaží, v tříslech a kolem bradavek. Aktivní se stanou až během puberty. Pot z těchto žláz obsahující bílkoviny a tuky je živnou půdou pro bakterie.

Ztráty hmotnosti především pocením dosahují v tropech někdy extrémně až 15 kg/den, po aklimatizaci podle mé 3-leté zkušenosti z subtropů a tropů asi 4 kg/den. Ovšem ztráty především intracelulárních elektrolytů (K,Zn, Mg) je nutné hradit nejlépe iontovým nápoji. U extrémních ztrát elektrolytů bez náhrady je ohrožen život člověka.

Snížení množství potu lze docílit tvrdým alkoholem, který zvyšuje osmotický tlak a tím udržuje vodu v organismu. Snížením vasodilatace rovněž klesá pocení. Z NOS (NO syntázy) se může uvolnit NO, který působí vasodilataci v kůži a zvyšuje pocení zvláště v okolí potních žlaz. NO je signální molekula i pro ztrátu tepla po vasodilataci a kontrolu pocení po cvičení. Měřením kontrolní skupiny proti skupině, které byl aplikován N(G)-nitro-l-arginin metylester (L-NAME), což je neselektivní inhibitor NO syntázy, bylo lokální množství potu u skupiny s L-NAME nižší, též u starších oproti mladým. Stáří snižuje vliv NO na pocení, což může vysvětlit u nich jejich poruchy pocení (Stapleton,2014). Snížení pocení lze provést též místní inaktivací ekrinní žlázy 0,3 ml 0,5% vodního roztoku skopolamin hydrobromidu aplikovaného méně než hodinu pod okluzivní náplast.

Složení potu a jeho ovlivnění:

Fyziologické hodnoty: Na (dospělí) 0 – 60 mmol/l

(děti) 0 – 40 mmol/l

K průměrně 9 mmol/l

Cl 4 – 60 mmol/l

Nadměrné pocení v krvi snižuje Na, hydrogenkarbonáty, chloridy a ureu, ale K a objem zůstávají normální. V moči klesá Na a objem, normální zůstávají K a pH .

Tetovaná kůže produkuje méně potu a vyšší koncentraci Na než netetovaná po stimulaci pilokarpinovou iontoforezou (Luetkemeier,2017).

Acetylcholin a katecholaminy jejich hormonální signály způsobí pocení vzájemně nezávislé. Liší se velikostí pocení i koncentrací laktátu. Koncentrace laktátu v potu se liší podle místa odběru na těle i podle pohlaví, věku a fyzické zdatnosti. Význam má i adaptace na klima (Derbyshire,2012). Cukry zvyšují žízeň a osmotický tlak a tedy jejich omezením lze snížit i pocení. Samozřejmě i ochlazení sníží pocení, lze použít bundu s ledem v podšívce, nebo ledem chladit horní patro a tak ochlazovat mozek.

Hyperhidróza je produkce potu nad a nebo pod fyziologickou potřebou, nezávisle na teplotě a trpí jí více než 4% populace. K tomu až 21% lidí je obtěžováno pocením v podpaždí. Zvýšené hodnoty elektrolytů jsou u cystické fibrózy pankreatu: Na 5-140 mmol/l, Cl 50 – 120 mmol/l. Spolehlivější pro dg cystické fibrózy je hladina Cl (vyšší než 60 mmol/l) než Na. Zvýšené hodnoty jsou od narození, ale nekorelují se závažností onemocnění. Ca a P jsou normální, pokud nedojde ke komplikacím. Elektrolyty v moči jsou normální. Submaxilární sliny mají mírně zvýšený Na a Cl, ale normální K, mohou mít zvýšené Ca, celkovou bílkovinu a amylázu. Po podání mineralokortikoidů hladina Na klesá, ale u 10-20% pacientů zůstává hladina stejná.

Dále u neléčené insuficience nadledvinek (Addisonova choroba)

U některých méně obvyklých syndromů (deficitu glukoso-6-fosfatázy, u poruchy skladování glykogenu, u vassopresin-rezistentního diabetu insipidus).

Na je snížené po podání mineralokortikoidů (např. aldosteronu) o cca 50% u normálních osob, u 10 – 20% u pacientů s cystickou fibrózou hladina zůstává abnormálně vysoká.

Při nadměrném pocení se v krvi sníží Na, bikarbonáty, chloridy a urea, ale K a objem potu zůstávají normální. V moči klesá Na a objem, normální zůstávají K a pH .

Regulace a mechanismus pocení.

Jde o dosti složitý proces, proto ho popíšeme jen velmi stručně. Hraje zde roli teplota mozku, kůže i vnitřních orgánů. Primární termoregulační centrum je v preoptické hypotalamické oblasti mozku, odtud jdou signály do míchy, do sympatických ganglií, pak do periferních nervů a ekrinních potních žlaz, působí kožní dilataci a vypuzení potu. Primárním neurotransmiterem je acetylcholin, který působí pocení. U lidí jsou cholinové a muskarinové receptory působící pocení. Též axonový reflex způsobí pocení. Aquaporiny patřící mezi vodné kanálkové proteiny usnadňují sekreci velkého množství roztoků. Lokální podání botulotoxinu blokuje odpověď pocením na acetylcholin. Jsou i netermální faktory, které zvyšují pocení. Sem patří např. osmoreceptory, baroreceptory, kardiopulmonální a jiné receptory. Pocení vyvolává hypovolemii a zvyšuje se osmolalita.

*Vliv volných radikálů a antioxidantů na pot:*

Cigaretový kouř vytváří ROS (relative oxygen species), které poškozují kožní buňky. Byl sledován účinek alfa lipoové kyseliny (ALA) na tato poškození. Histologicky krysy vystavené kouři měly u kolagenových svazků a vlasových foliklů známky degradace a redukce, potní žlázy degenerace, buněčnou infiltraci mononukleárních buněk v kůži. Krysy, které obdržely kyselinu alfa-lipoovou měly nález lepší. Navíc suplementované krysy měly vyšší aktivitu katalázy. Malondialdehyd byl vyšší u skupiny vystavené cigaretovému kouři než kontrolní skupina a byl signifikantně nižší u skupiny, které byla podána kyselina alfa lipoová. Karbonylace proteinů byla vyšší u cigaretové skupiny než u kontrolní a nesignifikantně nižší u skupiny s alfa lipoovou kyselinou. Cigaretový kouř působí degenerativně na kožní tkáň krys, kyselina alfa-lipoová pak má léčivý účinek s antioxidačním a protizánětlivým účinkem (Yildirim, 2017).

Jiným zdrojem ROS je ischemie a hypertermie ve svalech při intensivním cvičení, po němž následuje reperfuze.

Ektáze (Ec) půlsobí hypertermii, nadměrné pocení, intenzivní žízeň, nevhodnou sekreci antidiuretického hormonu (SIADH) a multisystemickou toxicitu následkem oxidačního stresu. Intenzivní žízeň vede k nadměrnému příjmu čisté vody a spolu s SIADH vede k akutní hyponatremii. Ta vzniká rychle, Rhabdomyolýzu a oxidační stres následuje vznik ROS a poškození tkání. K potlačení oxidačního stresu byly použity N-acetylcystein (NAC) a allopurinol (Allo). Krysy byly udržované na lithiu, aby byl blokován účinek vassopresinu před podání ektáze. Usnadněná exprese aquaporinu 2 odhalila zvýšenou expresi transportéru ektáze, sníženou dietou Li, ale tubulární transportéry se nezměnily. Ektázie, Ec + NAC a allo+Ec ukázaly, že ektazie zvýšila TBARS (thiobarbituric reactive substances) a snížila GSH (redukovaný glutathion). Tedy objevením ROS byly snižovány NAC a Allo. Rhabdomyolýze bylo bráněno Allo. Výsledky ukazují, že ektází je působená exprese aquaporinu 2, jiný mechanismus může přispívat k rychlé hyponatrenii. NAC a Allo chrání před oxidačním stresem, ale jen Allo snižuje rhabdomyolýzu a hypertermii (de Bragança,2017).

Vysoké dávky UV-ozáření produkují množství ROS, což podporuje stárnutí kůže. Prevencí je ochrana textilem, místní ochranou před sluncem a podání antioxidantů. Místní, systémová a kombinovaná antioxidační ochrana vede k signifikantnímu vzestupu hladiny antioxidantů v lidské kůži. Tablety karotenoidů po podání udržely zvýšenou hladinu u místní aplikace 2 týdny a 5 týdnů po systémové aplikaci, při závislosti na BMI dobrovolníků. Místně aplikované antioxidanty jsou v kůži skladovány krátce, protože jsou rychle vyčerpány, dochází k deskvamaci, otěru textilem, mytím a okolním stresem. Na rozdíl od místní aplikace systémově podané karotenoidy jsou uskladněny v tělním tuku a pomalu uvolňovány do povrchu kůže s potem a kožním mazem. Kombinovaná místní a systémová aplikace antioxidantů je optimální formou ochrany antioxidanty (Darvin, 2011).

Literatura:

de Bragança AC, Moreau RLM, de Brito T, Shimizu MHM, Canale D, de Jesus DA, Silva AMG, Gois PH, Seguro AC, Magaldi AJ: Ecstasy induces reactive oxygen species, kidney water absorption and rhabdomyolysis in normal rats. Effect of N-acetylcysteine and Allopurinol in oxidative stress and muscle fiber damage. PLoS One. 2017 Jul 5;12(7):e0179199.

Darvin ME, Fluhr JW, Schanzer S, Richter H, Patzelt A, Meinke MC, Zastrow L, Golz K, Doucet O, Sterry W, Lademann J.: Dermal carotenoid level and kinetics after topical and systemic administration of antioxidants: enrichment strategies in a controlled in vivo study. J Dermatol Sci. 2011 Oct;64(1):53-8.

Derbyshire PJ, Barr H, Davis F, Higson SP. Lactate in human sweat: a critical review of research to the present day. J Physiol Sci. 2012 Nov;62(6):429-40.

Luetkemeier MJ, Hanisko JM, Aho KM.: Skin Tattoos Alter Sweat Rate and Na+ Concentration. Med Sci Sports Exerc. 2017 Jul;49(7):1432-1436.

Stapleton JM, Fujii N, Carter M, Kenny GP.: Diminished nitric oxide-dependent sweating in older males during intermittent exercise in the heat. Exp Physiol. 2014 Jun;99(6):921-32.

Yıldırım Baş F, Bayram D, Arslan B, Armağan I, Yeşilot Ş, Çiçek E, Yorgancıgil E.: Effect of alpha lipoic acid on smoking-induced skin damage. Cutan Ocul Toxicol. 2017 Mar;36(1):67-73.



**CHIRURGIE A ORTOPEDIE:**

*Volné radikály : u zánětů, nádorů, velkých operací.*

*Cholestáza:* pokles antioxidačnmí kapacity (malabbsorpce v tucích rozpustných vitaminů?)

*Okluze art. femoralis:* operace je úspěšná, stoupnou-li do 1 hodiny TBARS, druhý vrchol za 1-3 dny následkem odstraňování mrtvých buněk.

Osteoklasty remodelují volnými radikálky kostní tkáň.

Fyzická práce →↓AOC →↑osteoartritis (volné radikály uvolňují aggrekan z chondrocytů →↑ leukocytární infiltrace → progresivní destrukce kloubů.

Nesteroidní antirevmatika blokují lipoxygenázu a gyklooxygenázu 1 i 2 →

↓ prostaglandinů a volných radikálů.

*Osteoporóza:* volné radikály odbourávají zvápenatělé tkáně, AGE-látky usnadňují rezorpci kosti. Je častější u vegetariánek po menopauze→

↑ vylučování Zn močí.

Vytrvalecký sport u žen→↓estrogenů (antioxidanty)→dřívější nástup osteoporózy.

*Polytraumata, operace velkých kloubů:* při nich jsou zvýšené superoxid, granulocytová elastáza a kolagenáza. Poškození fibronektinu působí pokles tvorby kostních nodulů inhibicí proliferace, diferenciace a kalcifikace. Zvýšená lipoperoxidace zvyšuje hladinu 4-hydroxynonenalu, který se váže na proteiny působí pokles absorpce glutamátu, jehož excitotoxicita vede k smrti buněk.

Při polymerizaci polymetylmetakrylátových ortopedických cementů vznikají volné radikály, jejichž tvorba trvá ještě i několik dní po ukončení polymerizace.

**GYNEKOLOGIE A PORODNICTVÍ, FERTILITA:**

Během těhotenství klesá aktivita SOD, stoupá antioxidační kapacita (AOC) a GPx a GSH. Při porodu jsou spotřebovány GSH a AOC na volné radikály, které vznikají následnou reperfuzí po ischemii. Novorozenci mají nižší aktivitu GPx než matka, ale vysokou AOC a intracelulární GSH. Stoupá i hladina TBARS. Výsledky jsou závislé na věku matky, způsobu porodu, počtu předchozích těhotenství, inhalaci kyslíku, suplementaci antioxidantů a zda nedošlo k předčasnému porodu. Volné radikály vedle hormonálních poruch rovněž mohou poškozovat ženskou fertilitu.

Objevuje se názor, že prasknutí amniového vaku nastává účinkem volných radikálů, které ho naleptají.

Možnost: Podáním směsi antioxidantů by se možná dalo předejít předčasnému odtoku plodové vody a tím, i předčasnému porodu.

*Endometrióza:*intraperitoneální podání SOD a CAT snižuje tvorbu intraperitoneálních adhezí.

***Fertilita:*** Spermie prochází prostředím s vysokým obsahem ROS a musí proto mít dostatek enzymů SOD a GPx, které odstraňují ROS látky. Spermatozoa produkují ROS, proto seminální plazma má vysokou antrioxidační kapacitu→chrání před zvýšenou kapacitací. Překročení AOC může způsobit sterilitu u mužů, ale i lipoperoxidace rychle snižuje motilitu spermií. Antioxidační schopnost semene u neplodných mužů na rozdíl od plodných mužů je v některých parametrech poškozena. Antioxidační kapacita a hladina zinku je vyšší u plodných mužů, naopak hladina fruktózy je v seminální plazmě nižší. Množství neplodných mužů ve světě stoupá vlivem kouření, vyčerpávající fyzickou a duševní prací, zvýšeným množstvím ROS v ovzduší. Mužskou neplodnost zvyšuje peroxidace nenasycených mastných kyselin v plazmatické membráně spermií, dále superoxid a peroxid vodíku. Spermie zrají asi 74 dní, pak asi 20 dní jsou schopné oplodnit vajíčko. Lipoperoxidace a volné radikály usmrcují spermie. Hlavními antioxidanty v seminální plazmě jsou kyselina askorbová a kyselina močová, albumin.

V poslední době byly publikovány studie, kdy dlouhodobější podávání nikotinamidmononukleotidu a resveratrolu oddálí počátek menopauzy.

*Preeklamsie:* zvýšená lipoperoxidace, pokles AOC, vzestup tromboxanu

*Habituální potraty:* opakované ischemie a reperefuze v placentě

*Fetus a novorozenec:* bilirubin u novorozence činí až 77% AOC, novorozenci mají nezralý antioxidační systém. Volné radikály mohou způsobit bronchopulmonální dysplázii, retinopatii, intraventrikulární hemoragie, nekrotizující kolitidu aj. Mekonium má antioxidační vlastnosti. Metabolická acidóza →↑ volné radikály→↑ TBARS a lipidové hydroperoxidy→ možnost vzniku novorozenecké encefalopatie.

*Endometrioza:* lokální vzestup Fe habituální potraty: ischemie/reperfuze v placentě, stoupají lipidové peroxidy hyperbilirubinemie: antioxidační obrana jen do určité míry.

*Sudden infant death syndrom (SIDS):* u něho byla pozorována nízká hladina vitaminu E a Se, časté kouření matek, nadbytek Fe v potravě (především z umělé výživy), nebo z hemoglobinu a myoglobinu. Syndrom vzniká častěji v zimě, kdy je nedostatek antioxidantů v mléce.

Výživa novorozence a mateřské mléko: Mateřské mléko má vyšší AOC, MnSOD a GSHPx. Má 2x více SOD než mléko kravské, ale mnohem méně Fe. Přesto hladiny Fe v krvi po 3 měsících jsou u dětí krmených mateřským mlékem nebo kravským přibližně stejné. Děti krmené kravským mlékem však mají obvykle nižší hladinu Se a jiných stopových prvků. Nebezpečná je lipoperoxidace, i příjem produktů lipoperoxidace především v mléce. Lipoperoxidaci mléka podporují světlo, Fe a makrofágy. Mateřské mléko je odolnější vůči lipoperoxidaci účinkem světla. U umělé výživy dochází často k nedostatku stopových prvků. Při přechodu novorozence z nízké na vysokou tenzi kyslíku po porodu ho chrání hlavně vitamin C. Nedonošenci mají vyšší produkci oxidu dusnatého – asi pro lepší orgánovou perfuzi.

*Kouření matek:* ↓ AOC v mléce

*Porod: ↑* TBARS ( v důsledku ischemie a reperfuze), klesá AOC, SOD, GSH.

*Děti mladých rodiček (do 23. roku):* mají vyšší AOC a nižší SOD

*Děti primipar:* oproti multiparám mají vyšší AOC a GSH a nižší TBARS.

*Porod císařským řezem:* děti mají nižší TBARS

*Nedonošené děti:* mají vyšší aktivitu SOD, nižšíAOC a TBARS

*Medikamentózní vyprovokování porodu:* děti mají vyšší AOC a GSH,

*Děti s AP skóre za 1´<9:* mají vyšší aktivituSOD, nižší TBARS, zřejmě protože matkám byl aplikován při porodu kyslík. Rodičky mají vyšší aktivitu SOD a GPx během porodu.

*Rodičky, které užívaly MATERNU:* neměly lepší hodnoty vyšetření oproti těm, které ji nebraly. Příčinou je asi nedostatečná denní dávka antioxidantů,

*Skupina kuřaček (3-10 cigaret denně):* měla vyšší aktivitu SOD a GPv, ale nižší hladinu TBARS i u dětí oproti nekuřačkám. Asi u nich dochází k určité adaptaci na nižší tenzi kyslíku.

Z hlediska volných radikálů je pro novorozence výhodnější císařský řez než přirozený porod, podávání kyslíku matce, nižší věk rodičky a prní dítě oproti třetímu a dalšímu.

***Plodová voda:***

Plodová voda vzniká z mateřské krve a chrání féty před mechanickým poškozením a dodává jim výživu. Objem plodové vody je udržován rovnováhou mezi její produkcí (z plic a moči) a rezorpcí (polykání a intramembranózní tok). Plodová voda je čirá tekutina o pH 6,95-7,10, která se postupně mléčně zakaluje. Je tvořena z více jak 98% vodou, malým množstvím bílkoviny, glukózy a močoviny (z moči plodu). Dále obsahuje minerální látky, epitelie a kreatin. Porovnáním celkové antioxidační kapacity nejvyšší byla v moči > slinách >krevní plazmě> mléku>plodové vodě>potu.

Provádí se i pokusy s možností zachránit těžce nedonošené plody vytvořením umělé dělohy, která by byla vyplněná plodovou vodou. Do ní přiváděné živiny a zajištění výměny kyslíku a oxidu uhličitého by umožnily, aby potrácený plod přežil do doby normálního porodu.

Lidská placenta je velký zdrojem pro-oxidačních látek, antioxidačního enzymového systému a hormonů a je schopna u normálního těhotenství udržet pod kontrolou lipoperoxidaci. Suplementace matky kyselinou listovou během těhotenství snižuje nebezpečí vzniku defektů neurální trubice.

Fenylalanin může být enzymaticky změněn na p-tyrosin. Vlivem hydroxylových volných radikálů mohou vniknout i m- a o-tyrosiny, které mohou být považovány za markery poškození účinkem volných hydroxylových radikálů. Byly nalezeny i v plodové vodě – jako indikátor oxidačního stresu.

NO a VEGF (vascular endothelial growth factor) regulují angiogenezi a zasahují do placentace v počátcích. Je-li snížená angiogeneze dojde ke špatné placentaci a smrti fétu. U všech případů časné fetální smrti byla nízká hladina NO a VEGF v plodové vodě ve středním trimestru těhotenství.

V plodové vodě je přítomna antioxidační kapacita přinejmenším od druhého trimestru těhotenství. Je pozitivní korelace mezi celkovou antioxidační kapacitou a hmotností novorozence.

Setkání se s intestinálními mikroby je důležité pro dozrání zdraví a imunitních funkcí. K setkání s mikroby slouží hlavně vagina matky při porodu. Kolonizace střeva však nastává už prenatálně z plodové vody, po narození pak z mateřského mléka. U fetální nouze stoupá malondialdehyd a obsah organických hydroperoxidů. Plodová voda už z druhého trmestru je zdrojem kmenových buněk.

**Volné radikály, antioxidanty v oftalmologii**

Glutathionový metabolismus je velmi aktivní v oční čočce, rohovkovém endotelu a v sítnici. Oxidační stres vede ke vzniku katarakty a je spojen se vzestupem peroxidů. Hlavním antioxidantem v oku je kyselina askorbová (ve sklivci je jí 160-360 mg/kg vlhké váhy). Živočichové žijící převážně v noci jí mají mnohem méně (Piipo,2018). Oční spojivka je místo, kde krev není chráněna před světlem, to podporuje tvorbu superoxidu.

*Retinopatie*

několik dní vysoká koncentrace kyslíku a nedostatek vitaminu E působí vzestup lipidových peroxidů a degeneraci retiny. Zvláště nebezpečná je toxicita kyslíku u nedonošenců (nízká antioxidační kapacita). Ischemie s následnou reperfuzí v retině vede k vzestupu očního tlaku.Vystavení vysokým koncentracím kyslíku vede k degeneraci retiny. Zvláště nebezpečná je toxicita volných kyslíkových radikálů u nedonošenců. U diabetické retinopatie dochází ke ztrátám mikrovaskulárních pericytů.

*Makulární degenerace*

Je onemocnění choriocapillaritis, Bruchovy membrány a sítnicového pigmentového epitelu, které postihuje centrální část sítnice - žlutou skvrnu. Progrese onemocnění vede k postupné ztrátě zrakové ostrosti v centrální části sítnice zorného pole a může způsobit až praktickou slepotu. Existují dvě formy onemocnění : suchá a vlhká. Postihuje 19% populace starší 65 let. Častější je u bělochů se světlou duhovkou a u lidí vystavených silnému světlu. Ochranou oka je makulární pigment (hlavně zeaxantin a lutein) - chrání zvláště před modrým světlem (to podporuje tvorbu volných radikálů a tvorbu singletového kyslíku). Kuřáci mají méně pigmentu - u nich slepota následkem senilní makulární degenerace nastává v průměru v 64 letech, u nekuřáků v 71 letech. Onemocnění postihuje celosvětově asi 40 miliónů lidí. Podávání zeaxantinu, luteinu, karotenoidů vede k velmi pomalému vzestupu makulární pigmentace a zlepšuje mikroperimetrální nález (Giacintov).

*Stárnutí sklivce*

Makromolekuly ve sklivci jsou poškozeny volnými radikály vzniklými účinkem UV paprsků - porucha optické transparence.

*Katarakta*

V čočce bílkoviny precipitují za vzniku katarakty. V séru bývá zvýšená hladina sérových lipidových peroxidů. V homeostáze čočky hraje významnou roli glutathion.

*Fibrovaskulární proliferativní vitroretinopatie*

Koreluje se zvýšenou tvorbou volných radikálů a sníženou antioxidační kapacitou v lidském sklivci.

*Uveitis:* je vzestup fagocytů, (NO.) a proteolytických enzymů, což vede k retinální degeneraci.

*Glaukom:* Ztrátu zraku u myší se podařilo zvráti obnovením nervových spojů (D.Sinclair) a zdá se, že i u člověka se to podaří.



***SEPSE:***

V sepsi probíhá řada patologických procesů. Jedním z nich je zvýšená hladina volných radikálů a nedostatek antioxidantů. V sepsi jsou tvořeny volné radikály z různých důvodů, např. při reperfuzi po ischemii, u hyperglykemie, zvýšením metabolismu kyslíku jednoelektronovou redukcí, zvýšenou tvorbou fagocytů a katecholaminů, poklesem pH, zánětem, aktivací myeloperoxidázy a uvolněním některých kovů ze sloučenin. Oxid dusnatý má speciální roli u sepse. V nízkých koncentracích zlepšuje perfuzi tkání, ve vysokých koncentracích má cytotoxické vlastnosti a zvyšuje produkci peroxynitritu, který působí vaskulární dysfunkci. Terapeuticky pomáhá u sepse substituce antioxidanty, zvláště kyselinou askorbovou, selenem, glutathionem a vitaminem E.

Septický syndrom je specifická skupina febrilních pacientů s dokumentovanou gram positivní infekcí, kteří mají obvykle tachykardii, tachypnoe, porušené vědomí, hypoxemii, oligurii, vysokou hladinu laktátu, poškození dalších orgánů jako plic (ARDS). Dochází k zánětlivé kaskádě, aktivované makrofágy uvolňují TNF, IL-1, IL-2, IL-6 a IL-8.

Během sepse nebo endotoxemie se aktivují jaterní makrofágy a neutrofily se akumulují v jaterních sinusoidech., kde vzniká oxidační stres. Řada enzymů jako glutathionperoxidáza (GSHPx), glutathion reduktáza, NADPH oxidáza, syntáza oxidu dusnatého (NOS) aj. jsou závislé přímo či nepřímo na NADPH, který vzniká hlavně anaerobní oxidací glukózy. Existuje mezibuněčná oxidoredukční rovnováha mezi prooxidačními Kupferovými buňkami a antioxidačními endoteliálními buňkami. Tato rovnováha je ochranou před reaktivními kyslíkovými složkami (ROS) při zánětu. Katabolický proces u septického stavu vede k získávání energie z bílkovin, protože klesá schopnost zužitkovat glukózu, takže vzniká hypoalbuminemie. Bílkoviny jsou významné antioxidační složky organismu a tudíž klesá i schopnost odstraňování volných radikálů.



***NEMOCI ŠTÍTNÉ ŽLÁZY:***

Tyreoidální hormony nepřímo ovlivňují množství PUFA v mitochondriích a spotřebu kyslíku ve tkáních. Významná je hladina Se.

*Tyreotoxikóza:* působí vzestup lipoperoxidace.

*Ozáření γ-paprsky:* vede k poklesu T3, alevzestupu reverzního T3, který je antioxidantem.

***Transfuzní lékařství:***

Aplikovat některým dárcům krve před odběrem antioxidanty a mimo pořadí vakcinu tak, aby jejich krev byla bohatá na protilátky, antioxidanty a případně další léky mohla být aplikována těžce nemocným a pacientům s nízkou imunitou (např. léčeným na zhoubné nádory). U sportovců-dárců krve- by mohlo odpadnout vyšetřování na COVID před každým zápasem.

V dřívějších pokusech jsme zjistili, že podání antioxidantů do transfuzní krve po skladování má příznivější parametry (např. nižší hladinu kalia v plazmě) a tedy bychom mohli zlepšit kvalitu nebo možná prodloužit dobu expirace této krve.

Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Jeřábek, Z., Sláma, V.: The influence of antioxidants on the quality of stored blood of blood donors. Proceedings of the Laboratory Medicine ’95 11th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, Tampere, Finland, 2 - 7 July 1995 (No 361)

***Gastrointestinální trakt***

*Karcinom pankreatu:*

Vzniká často u větších konzumentů alkoholu. Pravděpodobná příčina:

Alkohol je přednostně v organismu oxidován, tím se snižuje hladina kyslíku a vzniká hypoxie. V ozdravné fázi pak dochází k reperfuzi za vzniku velkého množství volných radikálů, které působí lipoperoxidaci a vznik kancerogenních aldehydů (malondialdehyd, hydroxynonenal). Volné radikály působí mutace DNA a to vše vede ke karcinomu.

Pokus: Během alkoholického opojení brát směs antioxidantů, podporovat organismus kyslíkem, případně vázat aldehydickou skupinu na jinou látku (hydrazin?). V krvi sledovat produkty lipoperoxidace (malondialdehyd, TBARS látky aj,).

*Carcinoma colon and recti:*

Stolicí se vylučují volné radikály, které při delším působení (např. obstipaci) mohou poškodit DNA epitelu a způsobit zhoubné bujení. Rozdílně se oba karcinomy chovají vlivem přístupu kyslíku (vzduchu).

Pokus: Sledovat množství vylučovaných volných radikálů ve stolici a korelovat výsledky s poškozením rekta či colon.

Rokyta R., Holeček V.: Volně radikálová teorie patofyziologie gastrointestinálních malignity.

***Kardiovaskulární systém.***

*Infarkt myokardu:*

Při infarktu myokardu dochází mj. k hypoxii s následnou reperfuzí, při čemž se generují četné volné radikály, mj. singletový kyslík. V dřívějších pokusech jsme stanovili, že promyté erytrocyty v prostředí glukózy a nikotinové kyseliny po inkubaci dávají nikotinamidmononukleotid (NMN). Redukované formy NMNH, NADH a NADPH účinkují jako antioxidanty proti vzniklým volným radikálům a tím zabraňují poškození tkání lipoperoxidací, oxidací proteinů a mutaci RNA a DNA. NMN inhibuje záněty cév. Dále je známo, že stresové stavy podporují i biosyntézu sirtuinů, které podle nových výzkumů prodlužují délku života a ke své činnosti potřebují NMN. To vše slouží jako obrana organismu před poškozením. Aktivátorem genů sirtuinů je např. resveratrol, který je však špatně rozpustný ve vodě, proto se podává s jogurtem nebo olivovým olejem. Nutné je pro ovlivnění délky života vedle NMN podávat i resveratrol. Zvýšená exprese sirtuinu 3 (SIRT3) přispívá k ferroptóze, zatímco pokles SIRT3 vede k poklesu ferroptózy a autofagie a zvýšení hladiny glutathion peroxidázy 4. (Ferroptóza je typ programované buněčné smrti závislé na železe a charakteristické akumulací lipidových peroxidů, liší se od jiných buněčných smrtí jako je nekróza nebo apoptóza. Ferroptóza je iniciována poškozením antioxidační na glutathionu závislé obrany.)

Dandan HH., Lili Jiang, Xiaolong GG., Junjun WJ. et al.: SIRT3 deficiency is resistant to autophagy‐dependent ferroptosis by inhibiting the AMPK/mTOR pathway and promoting GPX4 levels · Journal of Cellular Physiology 2020;235(4)6

Možnost: U infarktu myokardu a jiných závažných poškození aplikovat směs antioxidantů, nikotinamid, resveratrol a proti singletovému kyslíku histidin, glutathion, beta-karoten, selen či proteiny.

Holeček V., Kulich Vl..: Influences on the synthesis of nicotinamidemononucleotide in human erythrocytes in vitro. Clin. Chim. Acta 7, 1962, 652-656, Holland, Elsevier PC.

***Sport:***

Sportovní výkon je provázen vysokou tvorbou volných radikálů. Proto špičkový sportovní výkon vyžaduje velké množství antioxidantů, vlastní zásoba obvykle nestačí a je proto třeba antioxidanty suplementovat jak před výkonem, tak po výkonu. Hlavní důvody tvorby volných radikálů jsou reperfuze po předchozím nepoměru mezi zvýšenými požadavky organismu na okamžitou možnost zásobovat jej kyslíkem, rozpadem buněk, zvláště bílých krvinek, oxidací purinových bazí DNA, stresem, vyplavením adrenalinu, uvolňováním volného železa, sval se při extrémní námaze může zahřát až na 45°C, vzniklým zánětem, případně příjmem volných radikálů z okolního prostředí. Peroxidují se lipidy, bílkoviny, poškozují DNA aj. K odstraňování volných radikálků jsou spotřebovávány antioxidany, uvolňují se antioxidační enzymy do krevní plazmy, stoupá intracelulární kalcium, zvyšuje se tvorba oxidu dusnatého, stoupá hladina peroxidu vodíku a kyseliny chlorné. Ty pronikají membránami a působí oxidační poškození tkání. Kosterní svaly obsahují asi 4% fenylalaninu, který je zvláště citlivý na poškození volnými radikály. Volné radikály poškozují buněčné membrány, což může způsobit uvolňování důležitých látek z buněk (enzymů apod.), látek působících zánětlivou reakci, vznikají tromboxany, které podporují srážení krve a působí vazokonstrikci (zúžení cév). Tím zpomalují svalovou regeneraci po výkonu. Poškození buněk může způsobit až smrt buněk. Tréninkem dochází k opakovaným stavům svalové hypoxie (nedostatku kyslíku ve svalech). To podporuje tvorbu tzv. heat shock proteinů, které umožňují sportovcům hypoxie lépe snášet. Dostatečná antioxidační ochrana zabraňuje ztrátám důležitých látek ze svalových buněk (jako jsou kreatinkináza, myoglobin), což výrazně zmenšuje poškození svalových buněk volnými radikály, tím se urychluje regenerace a zkracuje svalová únava. Oblíbená rehabilitace ochlazení svalů po výkonu ledovou tříští zpomalí produkci volných radikálů, takže antioxidanty mají více času volné radikály zneškodnit a tkáně jsou méně poškozovány. Tréninkem stoupá schopnost organismu vyrovnat se se zvýšenou zátěží volnými radikály. Adaptační schopnost sportovců je vysoká a výrazně snižuje oxidační stres během výkonu. Ve svalech a nohách jsou dvojí vlákna: bílá (rychlostní) a červená (vytrvalostní). Bílá vlákna jsou citlivá na volné radikály, a proto s věkem jich ubývá. Fyzická námaha a další vlivy generují volné radikály, bílá vlákna lze chránit před radikály směsí antioxidantů. Množství antioxidantů po intensivním výkonu může klesnout ve svalu až o 40%, stejně i sportovní výkon, klesá i imunita. Ve svalu během intenzivního výkonu klesá pH, stoupá laktát, silně klesá glykogen, zvyšuje se oxidace mastných kyselin, což vše vede k únavě.

Nedostatek kyslíku ve tkáních se projevuje u horolezců vysokých hor, sportovního potápění, u spritérských disciplin s kyslíkovým dluhem a tedy i u fotbalistů. Vlivem volných radikálů se z látek obsahujících železo (např. erytrocytů) toto uvolňuje a to i následkem menší mechanické hemolýzy (např. na ploskách nohou při dlouhém běhu) do séra, což působí tzv. Fentonovu reakci vznik volného hydroxylového radikálu.

Svalové vlákno ze srdce (myocyt) produkuje oxid dusnatý. Ten rozšiřuje cévy a zlepšuje srdeční činnost. Velmi intenzivní srdeční činnost ovšem může vznik oxidu dusnatého zmenšit. Hráči, kteří jsou náchylní ke svalovým křečím, produkují více oxidu dusnatého a mají větší poškození svalů, jsou dehydratovaní a ze svalů se jim více uvolňují některé enzymy jako CK, AST, ALT a LD, ale i ionty K, Mg, Zn. Je výhodnější, že trénovaný sportovec relativně více zvyšuje krevní tlak než počet pulzů. Též produkuje méně peroxidu vodíku a kyseliny chlorné, které oxidují tkáně.

Možnost: Podávat sportovcům, zvláště starším směs antioxidantů a tak udržovat jejich rychlostní vlastnosti.

***COVID-19:***

Je prokázáno, že koronavirus i některé další viry (např. AIDS, virová hepatitida) působí oxidační stres, tj. převahu volných radikálů nad antioxidanty. Ty umožňují virům udělat otvor do membrány plicních buněk (lipoperoxidací, oxidací proteinů) a v buňkách se usídlit do jádra a cytoplazmy, kde mají skvělé podmínky k rychlému množení (výživu, vlhkost a teplotu). Dochází k poklesu plicní kapacity, poškozené buňky se hojí jízvami, vzniká fibróza, nedostatek kyslíku až dušení. Průnik do buněk umožňují i tzv. spike proteiny virů.

Při onemocnění koronavirem prudce v krvi klesá hladina glutathionu až skoro k nule, pak vitamin D a kalium. Tyto látky se doporučuje suplementovat, navíc i další antioxidanty jako selen, zinek, flavonoidy, vitamin C aj. Též látky vážící kovy, čímž se brzdí Fentonova reakce, kdy z peroxidu vodíku v přítomnosti kovů (Fe2+, Cu2+ aj.) vzniká velmi silný volný hydroxylový radikál, jehož poločas trvání je 10-9 sekundy. Onemocnění je častější u starých lidí, což lze vysvětlit tím, že ve stáří klesá celková antioxidační kapacita. V mládí jsou děti odolnější vůči koronaviru, protože mají vyšší hladinu antioxidantu melatoninu, který se tvoří v noci při spánku. Děti hodně spí, což i snižuje hladinu volných radikálů v mozku, které se tvoří přes den, zatímco spánek působí jako antioxidant. Přes noc se volné radikály z mozku odstraní.

Volné radikály rovněž poškozují bílkovinné receptory pro chuť a čich a tak tyto smysly u infekce jsou často i na delší dobu poškozeny.

Holeček V.: Čich a chuť v době epidemie koronaviru. Revue české lékařské akademie 2020, 16, 10-11.

Volné radikály rovněž oxidují (mutují) dusíkaté baze RNA viru a tak vznikají jiné formy viru, na které organismus nemá ještě obranu. Jako vhodné antioxidanty působí malé molekuly, které se dostanu do blízkosti RNA (např. selen) a tak je chrání.

Jinou vlastností koronaviru je tzv. „cytokinová bouře“. Je to silná imunitní reakce, při které se uvolňuje do krve množství cytokinů, což je provázeno zánětem, cytopenií, hyperferritinemií a zvýšenou tvorbou oxidu dusnatého a volných radikálů. Ferritin jako reaktant akutní fáze se jeví též jako reaktant zánětu. Koncentrace volného ferritinu se zvyšuje jako výsledek vazby koronaviru na železo hemoglobinu, které se uvolní a tak poškozený hemoglobin nemůže vázat kyslík a snižuje se jeho saturace. Vysoká hladina ferritinu znamená špatnou prognózu pro pacienta.

Volné radikály tvořené během cytokinové bouře působí přímé poškození buněk a tkání. Cytokiny fungují jako signalizační molekuly. NO je mediátor hypotenze působené interleukiny IL- 2. IL-6 a TNFα (tumor necrosis faktor α) podporují tvorbu superoxidu v neutrofilech. Kombinace volných radikálů „volně radikálové bouře“ tj. nemocí s vysokou hladinou volných radikálů (např. diabetes, renální insuficience a cytokinové bouře, některé neurodegenerativní choroby aj.) je pro pacienty zvláště nebezpečná. Ovšem zvýšená tvorba volných radikálů nastává i u negativních emocí, úzkosti a bolesti.

Země má nepřeberné množství elektronů a jejich pronikání nahou kůží působí antioxidačně.

Stresové proteiny (SPs) včetně heat-shock proteinů (HSPs), RNA chaperonů a ER přidružených stresových proteinů jsou molekulární chaperony nutné pro buněčnou homeostázu. Hlavní funkcí HSPs zahrnuje uspořádání špatně poskládaných nebo rozložených polypeptidů, chránících buňky před toxickým stresem a představují imunitní a zánětlivé cytokiny.

*Možnosti terapie COVID-19:*

Ochrana těla před volnými radikály probíhá ve třech rovinách:

a) preventivní antioxidanty – brání tvorbě volných radikálů např. tím, že blokují kovy působící Fentonovu reakci vzniku nebezpečných volných hydroxylových radikálů. Jsou to např. ceruloplasmin (Cu), metalothionin (Cu), albumin (Cu), transferin (Fe), ferritin (Fe) a myoglobin (Fe).

b) scavengerové antioxidanty – odstraňují ROS (reactive oxygen species), které již vznikly. Jsou to např. superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza, kataláza, tokoferol, bilirubin, kyselina močová, karotenoidy, flavonoidy aj.

c) reparační enzymy – opravují poškozené biomolekuly, např. poškozené DNA.

Člověk získává potřebnou energii oxidací cestou pyridinové koenzymy – flavinové koenzymy – cytochromový systém. Pyridinové koenzymy potřebují k své syntéze kyselinu nikotinovou nebo nikotinamid, flaviny vitamin B2 (riboflavin) a cytochromy (železo).

Ovšem ne každý volný radikál je zneškodňován kterýmkoliv antioxidantem, proto jen směs antioxidantů má v terapii naději na úspěch. Významným příjmem antioxidantů je potrava, Člověk za svůj život spotřebuje průměrně asi 70 tun potravin. Stárnutím klesá schopnost tenkého střeva vstřebávat mastné kyseliny, cukry aj. I roční období má svůj vliv. Potrava obsahuje různé množství antioxidantů. Bohužel, u potravin není obvykle uvedena její antioxidační kapacita.

*Antioxidační látky, které je možné použít u COVIDu 19:*

Při nedostatku ***selenu***u pacienta viry snáze podléhají mutacím a relativně neškodný virus se stává vysoce virulentní. Nedostatek selenu potlačuje proliferaci T-buněk, působí kongestivní kardiomyopatii, poruchu fagocytární funkce, vznik abnormálních spermií. Některé orgány mají vyšší metabolickou prioritu pro selen. Jsou to mozek, pohlavní orgány, srdeční sval a štítná žláza. Nadbytek selenu se skladuje v kosterním svalstvu. Zatímco biodostupnost transitních kovů vzácně překračuje 20%, selen z potravy (jak organický, tak anorganický) je absorbován přednostně, v některých případech dokonce až ve 100%.

***Katechiny ze zeleného čaje*** pronikají mozkomíšní bariérou do mozku. Jsou vhodné pro neurodegenerativní choroby mozku. Káva má vysokou antioxidační kapacitu pro obsah ***polyfenolů***.

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. Αlfa- tokoferol je živočišného původu a u kardiovaskulárních onemocnění se neosvědčil na rozdíl od ɣ-tokoferolu, který je původu rostlinného.

Organismus je schopen je syntetizovat v kůži vlivem UV záření (celotělově tetovaní lidé mají nedostatek ***vitaminu D*** i tmavé zabarvení kůže snižuje syntézu vitaminu D). Sluneční svit v zimních měsících negeneruje vitamin D. Už od 50. roku věku klesá schopnost získat vitamin D ze slunečního svitu, zároveň se snižuje schopnost ledvin přeměnit vitamin D na jeho aktivní metabolit.

***Ginkgo biloba*** chrání před lipoperoxidací, brzdí syntézu tromboxanu, zlepšuje sexuální funkce, příznivě působí na centrální nervový systém a krevní oběh. Zvyšuje průtok krve v pažích, lýtkách a mozku regulováním pružnosti krevních cév. Snad může i prodlužovat délku života. Podobně se chovají ***sirtuiny a nikotinamidmononukleotid /NMN).***

***Ubichinol (koenzym Q10)*** U starých lidí je biosyntéza zpomalená, játra ho produkují méně, v 80 letech pokles v srdci je až o více než 50%, v plicích o 48% při sledování lidí starších 90 let byli výrazně mentálně schopnější ti, kteří měli v krvi vyšší hladinu koenzymu Q10, který chrání mozkové buňky. Nedostatek KoQ10 bývá i u sportovců a oslabuje imunitní systém.

***Flavonoidy a polyfenoly*** aktivují endogenní antioxidační obranný systém. Jsou významně obsaženy v barevném ovoci (jahody, borůvky, maliny, ostružiny aj.).

***Ivermectin*** původně antiparazitární lék má sporný účinek na koronavirus.

Zkouší se i terapie pomocí *SOD* (superoxiddismutázy). Tento enzym ze

superoxidu produkuje antiseptický peroxid vodíku, který proniká i přes

membrány. Zvýšená tvorba SOD je po podání zinku. Další pokusy jsou

s vysokými dávkami vitaminu C a s glutathionem.

V literatuře byly popsány úspěšné pokusy s antioxidační terapií *vitaminem C + glutathionem, flavonoidy a resveratrolem.* Dále s *oxidem dusnatým* (inhibuje respirační cyklus SARS CoV a inhibuje syntézu virového proteinu a RNA), s černým čajem, slupkami z brambor a chloridem lithným.

Je zkoušeno antibiotikum *azithromycin*, které inhibuje replikaci viru a produkci IL-6, ale má vedlejší účinky.

Je navrhováno též poškodit membránu viru sodou a zničit a inaktivovat viry, které ještě nepronikly do buněk, vdechováním par teploty 80 až 90 stupňů.

Dále podávání jodidu draselného by mohlo vést k reakci s volnými radikály vytvořenými koronavirem :

2 KI – 2e-  → I2 + 2 K+ . Uvolněný jód, případně jeho sloučeniny působí virocidně, ovšem je třeba tuto terapii zahájit na začátku infekce.

*K ověření správnosti* volněradikálové teorie by bylo třeba:

Stárnutím klesá antioxidační kapacita, bylo by účelné stanovit, jaké hodnoty jsou již u seniorů rizikové.

Vyšetřit celkovou antioxidační kapacitu u pacientů s těžkou formou onemocnění. (Fyziologické hodnoty antioxidační kapacity jsou v plazmě 1,2-1,4 mmol/l).

Sledovat dynamicky při terapii antioxidanty u pacientů s dýchacími potížemi hodnotu pO2 .

Sledovat změny hladin malondialdehydu nebo TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), tj., zda probíhá úspěšně terapie lipoperoxidace.

Sledovat, zda se zlepšuje čich a chuť po antioxidantech.

Zda pacienti, kteří užívají antioxidanty onemocní infekcí nebo jak závažně u nich probíhá.

Ověřit tvrzení, že pupečníkové kmenové buňky nadměrně aktivují imunitní systém a zabíjí viry.

80% celého imunitního systému je ve sliznicích a submukózních vrstvách tenkého střeva v lymfoidní tkáni. Lymfatická tkáň produkuje protilátky – imunoglobuliny. COVID – 19 se dostává i do střeva a ničí lymfoidní tkáň, tím se sníží lymfocyty i imunoglobuliny. Tedy nutným terapeutickým zásahem je zabít viry ve střevě. Navrhovaná česneková voda není zatím dostatečně vyzkoušena, viry jsou též ničeny kyselou žaludeční šťávou. Zabitý COVID -19 může fungovat jako přírodní vakcína.

Klinicky revalentní viry mají kapacitu pozitivní či negativní regulaci Nrf2 metabolismu. Ukázalo se, že virem způsobená modulace hostitelské antioxidační odpovědi je klíčovým determinantem progrese některých virových onemocnění. Porozumění souhry mezi virem způsobeném oxidačním stresem a hostitelskou antioxidační odpovědí pomůže k objevení potenciálních antivirových suplementů pro lepší terapii virových onemocnění. Některé léky, které stimulují Nrf2 jsou studovány na terapii chorob, které jsou působeny oxidačním stresem. Ovšem Nrf2 může mít závažné vedlejší účinky. PMID:30515256.

Nrf2 : nuclear factor erythroid 2-related factor (regulátor resistence na oxidanty)

Choongho Lee : Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway . Oxid Med Cell Longev , 2018, 6208067 2018 Oct 31 eCollection 2018.

V zásadě by se měla terapie ubírat těmito stupni:

1) Bránit množení viru (snad by mohl pomoci flavonoid taxifolin, což je antioxidant)

2) Bránit mutacím (snad antioxidanty, protože volné radikály umí mutovat nukleové kyseliny a koronarovir je monovláknová RNA). Tím by se mohlo zabránit vzniku mutované formy viru, na kterou ještě člověk nemá protilátky = zábrana druhé vlny infekce).

3) Zabít viry, které se mohou v organismu opouzdřit, a tak zabránit latentní infekci a opakování onemocnění, (UVB paprsky, kombinace antioxidantů, očkování, jiné?).

***Vliv volných radikálů a antioxidantů na neurodegenerativní choroby.***

Neurodegenerativní choroby bývají diagnostikovány poměrně pozdě, kdy změny v mozku způsobené volnými radikály jsou již pokročilé, dále antioxidanty, které by mohly bránit volným radikálům, se těžko dostávají přes mozkomíšní bariéru. Potenciálními pro terapii a prevenci by mohly být směsi antioxidantů jako karotenoidy, vitaminy A, C, D, redukovaný glutathion, pyridoxin, selen, rutin, L-karnosin, kyselina alfa-lipoová, superoxid dismutáza, kataláza nebo jiné. Buňky mají schopnost se bránit před volnými radikály. Problém nastává, když produkce volných radikálů překročí jejich odstraňování antioxidačním systémem. Mozek je během života vystaven excitačním aminokyselinám jako je glutamát, při jehož metabolismu vznikají ROS. Mozek je ohrožen pro svůj obsah velkého množství lipidů a lipoproteinů, podléhajících lipoperoxidaci a pro nízký obsah antioxidantů, z nichž hlavní složkou v mozku je vitamin C, glutathion a thiové deriváty. Nadějné jsou i sloučeniny niacinu a nikotinamidu, rutin, pyridoxin, endavaron, prolaktin, melatonin, nanočástice oxidu ceričitého (v nanočásticích zapouzdřené léky chrání antioxidační enzymy), α-tokoferol umožňuje přenos kvercetinu přes MM bariéru, což vede k signifikantnímu vzestupu koncentrace α-tokoferolu a kvercetinu (případně rutinu) v mozku.

Wang P, Cao J, Liu N, Ma L, Zhou X, Zhang H, Wang Y. Protective Effects of Edaravone in Adult Rats with Surgery and Lipopolysaccharide Administration-Induced Cognitive Function Impairment. PLoS One. 2016; 26;11(4):e0153708.

Rosas-Hernandez H, Cuevas E, Lantz SM, Hamilton WR, Ramirez-Lee MA, Ali SF, Gonzalez C. Prolactin and blood-brain barrier permeability. Curr Neurovasc Res. 2013;10(4):278-86.

Heckman KL, DeCoteau W, Estevez A, Reed KJ, Costanzo W, Sanford D, Leiter JC, Clauss J, Knapp K, Gomez C, Mullen P, Rathbun E, Prime K, Marini J, Patchefsky J, Patchefsky AS, Hailstone RK, Erlichman JS. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain. ACS Nano. 2013; 23;7(12):10582-96.

Ferri P, Angelino D, Gennari L, Benedetti S, Ambrogini P, Del Grande P, Ninfali P. Enhancement of flavonoid ability to cross the blood-brain barrier of rats by co-administration with α-tocopherol. Food Funct. 2015; 6(2):394-400.

Terapie sildenafil citrátem je spojena se signifikantním vzestupem průtoku krve mozkem, sníží se poškození v mozku a zlepší se motorická pohyblivost u novorozených krys.

*Alzheimerova choroba.*

Je charakterizována neuronální degenerací a poruchou poznávání zvláště u starých lidí. V patogeneze Alzheimerovy choroby je oxidační stres, který působí neurodegenerativní poškození a tvorbu plaků v CNS, je zvýšená lipoperoxidace i v mozku. Byla vyslovena hypotéza, že protein amyloidu, hlavní složka senilních plaků, je neurotoxická a tato toxicita je způsobena volnými radikály. Pro terapii jsou vhodné rutin, vitamin E, C, pro kognitivní funkce pak vitamin E a C, beta karoten. Podávání vysokých dávek vitaminu E prodloužilo dobu, než vznikly klinické symptomy nemoci.

Markesbery, W.R., 1997. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer’s

disease. Free Radical Biology and Medicine 23, 134–147.

*Parkinsonova choroba.*

Je neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy, které přímo souvisí s úbytkem nervových buněk v části mozku nazvané substantia nigra. Tyto buňky za normálního stavu produkují dopamin, což je neurotransmiter, který zajišťuje přenos signálů mezi nervovými buňkami. Nedostatek dopaminu způsobuje, že pacient postupně není schopen ovládat nebo kontrolovat svůj pohyb. I nedostatek antioxidantu vitaminu E přispívá k nigrální neurodegeneraci a k nástupu onemocnění Parkinsonovou chorobou. V poslední době je nadějný výzkum vztahu Parkinsonovy choroby a imunitního systému. Pro terapii jsou vhodné vitaminy E, C, A, E, beta karoten, flavonoidy a redukovný glutathion (GSH).

Perry WJ, Perry P, Stahelin, HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. Journal of the American Geriatric Society 1997; 45, 718–724.

*Sclerosis multiplex*

je chronické autoimunitní onemocnění, při kterém lidský imunitní systém napadá centrální nervovou soustavu (mozek a míchu), čímž způsobuje demyelinizaci (rozpad myelinových pochev). Roztroušená skleróza vykazuje zánětlivé autoimunní poškození, což zahrnuje i poškození mozkomíšní (MM) bariéry. Roztroušená skleróza ovlivňuje schopnost neuronů v mozku a míše spolu vzájemně komunikovat. Nervové buňky spolu komunikují prostřednictvím vysílání nervových vzruchů přes axony (neurity), které jsou obaleny v izolační látce nazývané myelin. Ten významně urychluje vedení nervového vzruchu a zabraňuje jeho přenosu na okolní vlákna a struktury. Při roztroušené skleróza napadá imunitní systém myelin a ničí jej. Tak axony nejsou schopny přenášet nervové vzruchy. Vzplanutí přidružené oxidace v aktivované mikroglii, zánět a aktivované makrofágy hrají významnou roli v demyelinizaci a poškození tkáné volnými radikály v patogeneze roztroušené sklerózy.

Zánětlivé prostředí v lezích demyelinizace vede k tvorbě kyslíkových a dusíkových radikálů a prozánětlivých cytokinů, což přispívá ke vzniku a progresi nemoci. Oxidační stress a zánět se opakují v cyklech. Roztroušená skleróza se vyskytuje častěji v oblastech, které jsou méně vystaveny slunečnímu světlu. Antioxidant melatonin se dostává přes MM bariéru a má antioxidační, imunomodulační a protizánětlivé účinky. 80-90% pacientů s mnohočetnou sklerózou má chronický únavový syndrom.

Karahalil B, Orhan G, Ak F. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms and the levels of serum ROS in the susceptibility to multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2015; 139:288-94.

Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero OK, Ramírez-Anguiano AC, Flores-Alvarado LJ, Ramírez-Ramírez V, Macias-Islas MA, Torres-Sánchez ED. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. Clin Dev Immunol. 2013;2013:708659.

*Amyotrofická laterální skleróza*

Amyotrofická laterální skleróza je smrtelné, progresivní neurodegenerativní onemocnění mozku. Dochází k degeneraci a postupné ztrátě mozkových a spinálních motoneuronů vůlí ovládajících svalů. Jiné nervy poškozeny nejsou, takže pacient má zachované mentální i psychické schopnosti. Nemoc začíná slabostí končetinových svalů, pokračuje až jejich atrofií, dochází k bulbárním symptomům včetně dysfagie, dysartrie, poruchami hlasu, dysfonie a poruchami dýchacích cest jako zhoršenou ventilací. Smrt obvykle nastává za 3-5 let. V současné době jako hlavní příčina onemocnění se jeví volné radikály.

Babu Gn., Kumar A., Chandra R., Puri SK., Singh RL., Kalia J., Misra UK.: Oxidant-antioxidant imbalance in erythrocytes of sporadic amylotrophic lateral sclerosis patients correlate with the progression of disease. Neurochem. Int. 2008; 52(6):1284-9.

Rekombinantní proteiny se agregují v mozku a tvoří β-amyloid bohatý na fibrily. Ochrana před oxidačním stresem a odstranění poškozených bílkovin se jeví perspektivně. Pro terapii je jeví vhodný koktejl antioxidantů.

Holeček V. Rokyta R.: : Possible etiology and treatment of amyotrophic lateral sclerosiss. Neuroendocrinology letters 02/2018,38(8):528-531.

*Huntingtonova choroba*

Je vzácné dědičné neurodegenerativní onemocnění mozku charakteristické nekoordinovanými trhavými pohyby těla a snížením mentálních schopností Tyto příznaky se u jednotlivců mohou lišit, rozdílný průběh poklesu mentálních schopností může vést k řadě potenciálních problémů, které vyžadují soustavnou ošetřovatelskou péči. Samotná nemoc není smrtelná, ale výrazně oslabuje imunitní systém, a tak snižuje průměrnou délku života. Etiologií onemocnění je oxidační neurotoxicita.

Podle jedné studie podání alfa-tokoferolu v časném stadiu Huntingtonovy choroby může zpomalit motorickou dysfunkci.

Peyser CE, Folstein M, Chase GA et al., 1995. Trial of α-tocopherol

in Huntington’s disease. American Journal of Psychiatry 152,

1771–1775.

Yossi Gilgun-Sherki, Eldad Melamed, Daniel Offen. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. Neuropharmacology 40 (2001) 959–975.

*Schizofrenie a tardivní dyskineza*

U obou byl nalezen nadbytek ROS. Oxidační stres je ve schizofrenii potvrzen vzestupem lipoperoxidace v plazmě i CNS a změněnými aktivitami enzymových i neenzymových antioxidantů u chronické první epizódy pacienta. Dále schizofrenický pacient má nižší hladiny plazmatické kyseliny močové, je korelace s klinickým stavem.

Mahadik SP, Scheffer RE. 1996. Oxidative injury and potential use

of antioxidants in schizophrenia. Prostaglandins, Leukocytes and

Essential Fatty Acids 1996; 55, 45–54.

Tardivní dyskinéza je u pacientů léčených chronicky neuroleptiky jako haloperidolem. Ten usnadňuje striatální glutaminergní neurotransmise blokováním presynaptických dopaminových receptorů, což vede k neuronálnímu poškození vlivem oxidačního stresu. Pro terapii lze použít vitamin E.

Tsai G, Goff DC, Chang RW, Flood J, Baer L, Coyle JT. Markers of glutomatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. American Journal of Psychiatry 1998; 155 (9), 1207–1213.

*Chronický únavový syndrom (CFS)*

Symptomy jsou únava, neosvěžující spánek, svalová a kloubní bolest, bolest v krku, hlavy, problémy s poznáváním, duševní a fyzická vyčerpanost (poruchy paměti a koncentrace). Dále svalová slabost, zvýšená citlivost na světlo, oteklé lymfatické uzliny, respirační a srdeční problémy a jiné. Významným nálezem u CFS je průkaz zvýšeného oxidačního stresu. To podporuje myšlenku, že by antioxidanty mohly hrát významnou roli v terapii CFS.

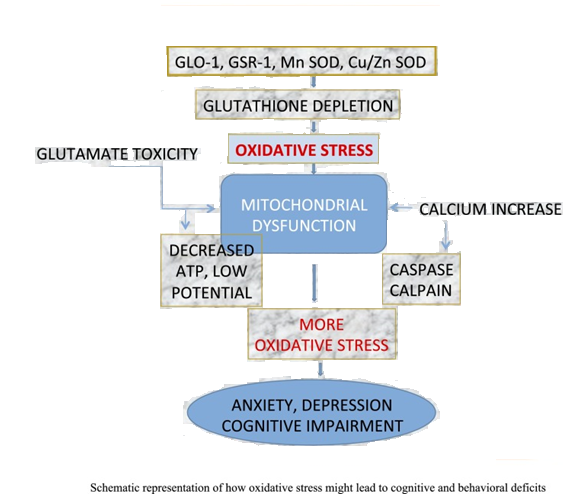
Holeček V, Rokyta R. Chronický únavový syndrome. Čs. Fyziol. 2016; 65(2):69-74.

*Migréna:*

je onemocnění projevující se obvykle jednostrannou bolestí hlavy, zvracením, poruchou vidění, slabostí aj. Často je bolest vyvolána

kouřením, silným hlukem, blikajícím světlem, stresem, úzkostí aj. a předchází ji tzv. aura. V mozku nastává vasodilatace (tlak na nervy), hyperemie, neurogenní zánět s vyplavením zánětlivých cytokinů, je nedostatek magnesia. Při vyplavení serotoninu dojde k vasokonstrikčnímu efektu v mozku, což může společně se zánětem a následnou hyperemií a dalšími stavy vyvolat zvýšenou genezi volných radikálů. V terapii je navrženo mnoho léků, nejvýznamnější jsou triptany, ale i hluboké dýchání, ginkgo biloba, Mg, Ca, vitamin D často pomáhají. Vliv antioxidantů nebyl dosud řádně vyzkoušen.

Singh Chhater, Reeta Karal, Bijander Kumar: Review on Migraine: Pathophysiology and Treatment. American Journal of Biomedical Research. 2018, 6(1), 20-24.



***Mozkomíšní mok:***

Mozkomíšní mok odráží mozkový metabolismus. Mozková tkáň je poměrně nedostatečně chráněna antioxidanty před volnými radikály. Mozkomíšní bariéra snižuje permeabilitu většiny antioxidantů. Nejdůležitějším antioxidantem je kyselina askorbová, dále glutathion, antioxidačně působí i spánek. U asfyxie novorozenců v mozkomíšním moku v době mezi 12 až 48 hodinami života podle závažnosti poškození stoupá lipoperoxidace, při vysokých aktivitách CK je prognóza špatná. Volné radikály svým účinkem patologicky mění hematoencefalickou bariéru. Stoupá množství albuminu v likvoru, ten však váže volné radikály svými –SH skupinami, takže v mozkomíšním moku jsou volné radikály těžko prokazatelné. Aktivita SOD v likvoru bude asi nízká vzhledem k malé propustnosti bariérou, zatímco GSHPx , vitamin C, E a kyselina lipoová budou hrát významnější úlohu v antioxidační schopnosti. Po *subarachnoideálním krvácení* nebo po ruptuře intrakraniálního aneuryzmatu dochází k vazokonstrikci a lipoperoxidaci erytrocytů. Akutní *bakteriální nebo tuberkulózní meningitida* se v nejtěžších případech projevuje vysokou tvorbou superoxidu, malondialdehydu a vysokou aktivitou SOD a CK. U dětí s *hydrocefalem* se aktivují volně radikálové reakce, lipoperoxidace a klesá antioxidační kapacita.

*Hydrocefalus*

U dětí s hydrocefalem se aktivují volně radikálové reakce, lipoperoxidace a klesá antioxidační kapacita.

V mozkomíšním moku byla nalezena zvýšená koncentrace neopterinu a 7,8-dihydroneopterinu u pacientů s neurodegenerativními chorobami a infekcemi CNS.

**PRACOVNÍ LÉKAŘSTVÍ.**

Tato část je v současné době ještě není dostatečně zpracována a určitě dozná ještě mnoho nových informací.

*Styren:* Pracovníci s rizikem stryrenu mají větší výskyt zhoubných nádorů a chromosomálních aberací. Nalézáme u nich vyšší lipoperoxidaci (zvýšený malondialdehydu), statisticky významný je vztah mezi délkou expozice styrenu a koncentrací selenu v moči a aktivitou SOD a zřejmě jsou i vyšší koncentrace volných radikálků.

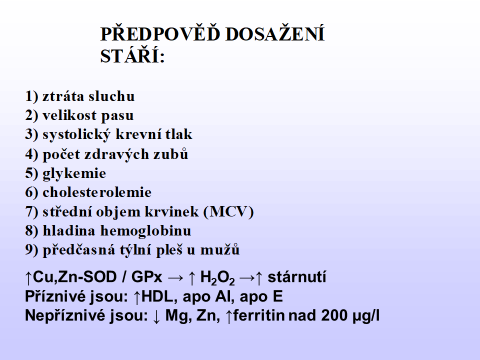
*Pneumokonióza:* Mezi různými typy pneumokonióz nebyly rozdíly v hodnotách lipoperoxidace, SOD, GPx a Se. Je však třeba sledovat uvedené parametry od začátku exposice.

U sklářů je zvýšené riziko karcinomu a cerebrovaskulárních chorob. Jako potenciální markery oxidačního stresu lze sledovat vylučování malondialdehydu (MDA) a 8-hydroxydeoxyguanosinu močí.

*Intoxikace paraquatem, radiační pneumonitis aj*



Na velkém počtu lidí byl sledován dožitý věk a korelován s různými parametry. V tabulce nejkratšího dožití byli lidé postižení předčasnou ztrátou sluchu:

****

**ZMĚNY IMUNOLOGICKÉ REAKTIVITY ZPŮSOBENÉ STÁRNUTÍM.**

Zpracováno převážně podle monografie: Jan Krejsek, Otakar Kopecký: Klinická imunologie 2004, Vydavatel NUCLEUS, Hradec Králové 2004, ISBN 80-86225-50-X, str. 861-867.

U lidí nad 65 let jsou častější infekční choroby. Dochází k poruše diferenciace a proliferace immunokompetentních buněk, ke změnám regulační cytokinové sítě, k častějšímu výskytu monoklonální gamapathie a chronické lymfatické leukemie. Přitom počty buněk elementů přirozené imunity se ve stáří celkem nemění. Ani hladina humorálních složek přirozené imunity, tj. komplementového systému a interferonů nedoznává zásadních změn. Přesto je infekce častější, což logicky je způsobeno poruchami zpětnovazebné regulace tvorby TNF (tumor necrosis factoru) a IL-1 (interleukinu). Tak může dojít k nežádoucímu poškození tkání

Chceme-li, aby došlo k srovnatelné aktivitě NADPH – oxidázy v makrofázích starých lidí účinkem např. INF-gama (interferonu) u starých lidí, je nutno podat cca 10-násobnou dávku.

Neutrofilní granulocyty: odpovídají ihned na mikrobiální a mykotické infekce, ale u starých lidí mají sníženou schopnost usmrcovat mikroby. Neutrofilní granulocyty žijí krátce, v kostní dřeni se denně produkuje 1 – 2 x 1011 buněk. Produkce je ovlivňována IL-3, G-CFS (granulocyte colony stimulating factor) a GM-CSF (colony stimulating factor for granulocytes macrophages). U starých lidí je snížená odpověď na G-CFS. Ke korekci závažných neutropenií u starých lidí je proto vhodnější použít GM-CFS. Fagocytované mikroby jsou usmrcovány účinkem singletovéhokyslíku (1O2), volného hydroxylového radikálu (OH.) a granulární proteinázy.

Staří lidé jsou vnímavější k virovým infekcím. Je to způsobeno poruchami specifické T-lymfocytární imunity a změnami v tvorbě specifických protilátek u starých osob. První ochranou před virovými infekcemi je tvorba interferonů a cytotoxická aktivita přirozeně cytotoxických NK buněk, která je u starých lidí snížená. Staří lidé tvoří méně některé chemokiny nezbytné pro rozvoj obranné reakce, např. IL-8, MIP-1a (macrophage inflammatory protein) a RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted). Je zajímavé, že u 90-letých lidí je zachována schopnost reagovat na podněty účinkem IL-1 a IL-2. Ve stáří pak dochází k posunům v populaci T- a B-lymfocytů.

*Buňkami zprostředkovaná specifická imunita ve stáří:*

Klíčové jsou T-lymfocyty a zánik thymu asi ve 4. deceniu. Involuce thymu nastává postupně od sexuální zralosti. Snížená aktivita thymu působí pokles aktivity štítné žlázy, snížení produkce IL-7 (tj. klíčový cytokin nutný pro optimální vyzrávání T-lymfocytů v thymu) a klesá buňkami zprostředkovaná cytotoxicita a tím vzniká snížená odolnost vůči intracelulárně parazitickým mikroorganismům, např. vůči mykobakteriím.

S věkem relativně přibývají CD4+ oproti CD8+ T-lymfocytům. Kožní reaktivita po aplikaci na thymu závislých antigenů klesá. Geronti mají sníženou kožní reaktivitu a tak jsou ve vyšším riziku infekce především virové a mají v té době výrazně sníženou délku života (např. infekcí Mycobakt. tbc). T-lymfocyty senescentů jsou insuficientní v produkci IL-2. Klesá u nich proliferační aktivita T-lymfocytů in vitro. T-lymfocyty totiž byly během života opakovaně stimulovány nejrůznějšími antigeny vnějšího prostředí k proliferaci a proto docházelo ke zkracování délky chromosomálních telomeráz. Délka telomérů klesne pod kritickou hodnotu a tím je vyčerpána schopnost starých lidí proliferovat T-lymfocyty.

Vzestup IL-4 a IL-6 působí vzestup TH2 T-lymfocytů, které zvýší stimulaci B-lymfocytů a dojde k dysregulované produkci, včetně autoprotilátek a monoklonálních gamapathií.

Ve stáří je pokles specifických protilátek proti bakteriálním vakcinám a pokles i celkových Ig, ale sérové IgG, IgM a IgA jsou ve fyziologickém rozmezí, někdy dokonce zvýšené. Ovšem jejich specifita je zřejmě menší. Více se produkuje autoprotilátek. Ve většině případů však nedochází ke klinické manifestaci autoimunitního onemocnění. Autoprotilátkovou aktivitu je třeba považovat za rizikový faktor provázející stárnutí.

V průběhu stárnutí se nejvýrazněji snižuje počet pre-B-lymfocytů v kostní dřeni (o 60 – 90% během stárnutí). To je způsobeno poruchou přechodu pro-B lymfocytů do stadia pre-B lymfocytů. Pre-B lymfocyty navíc nemají pre-B-receptor, což vede k jejich apoptóze. Přesto podíl B-lymfocytů u starých lidí je nezměněn. Dokonce, protože klesají T-lymfocyty, jsou zvýšené B-lymfocyty. Zralé lymfocyty jsou totiž schopny po antigenní stimulaci proliferovat. Ovšem reakce B-lymfocytárního systému není schopna na nové antigenní podněty reagovat stejně, jako mladí lidé.

Protilátková odpověď po vakcinaci starých osob je v porovnání s mladými nedostatečná a vyžaduje opakované podání k dosažení ochrany. Po podání vakciny u starých lidí stoupají hladiny autoprotilátek. Ovšem protilátková odpověď po vakcinaci antigeny nezávislými na thymu (např. pneumokoková polysacharidová vakcinace) je věkem nenarušena. Přesto ani v těchto případech nedojde k dlouhodobé protekci. U starých lidí protilátková odpověď na antigenní stimul ztrácí charakter polyklonální odpovědi a stává se oligoklonální. Oligoklonální humorální odpověď může přerůst až v produkci monoklonálního proteinu.

U zhruba 60% starých zdravých lidí byly nalezeny autoprotilátky –především proti jaderným antigenům (ANF), proti IgG (RF) a proti tyreoglobulinům. U starších osob – s vyjímkou nejstarších věkových skupin – dochází postupně ke zvýšení podílu osob s přítomností autoprotilátek orgánově nespecifických. Naopak orgánově specifické autoprotilátky u stoletých jsou sníženy oproti mladým lidem. Imunitní systém stoletých vykazuje kapacitu srovnatelnou s osobami mnohem mladšími.

U starých lidí nedochází ke zvýšené incidenci autoimunitních chorob. Ty spíše se vyskytují v první třetině života. Autoprotilátky u starých by mohly naopak vést k účinnějšímu odstraňování poškozených, denaturovaných či jinak pozměněných vlastních tělních struktur, aniž by docházelo k rozvoji poškozující zánětlivé reakce.

*Vliv endokrinního systému:*

Důležitá je mnohaúrovňová vzájemná modulace mezi imunitním a endokrinním systémem. Prozánětlivé cytokiny (IL-1, TNFgama, IL-6 a IL-8) ovlivňují funkci hypothalamové hypofyzární nadledvinkové osy. Zvýšená produkce kortizolu tlumí syntézu cytokinů. Během života postupně klesá produkce nejen kortizolu, který má výhradně inhibující vliv na imunitní systém, ale i pohlavních hormonů, progesteronu, estrogenů, testosteronu, které mají spíše indiferentní vliv. K poklesu kortizolu dochází v důsledku snížení citlivosti kůry nadledvinek k adrenokortikotropnímu hormonu. Pokles estrogenů, testosteronu a DHEA vede k vzestupu hladin TNFgama, a IL-6. Naopak vzestup TNFgama a IL-1alfa inhibuje produkci a sekreci steroidů. Stárnutí imunitního systému ovlivňuje změny endokrinního systému a naopak ↑ circulus vitiosus. U starých lidí by se mělo mluvit spíše o dysregulaci než o imunodeficienci.

Poznámky a vysvětlení:

Th-lymfocyty pomocné (helper) pomáhají lymfocytům B rozpoznat imunogenní fragmenty z exogenních proteinových antigenů.

Th1 mají receptor pro IL-1, produkují IFN-gama, IL-2 a lymfotoxiny. Zasahují do *zánětlivých* reakcí, usmrcují intracelulární parazity.

Th2 secernují IL-4, IL-5, IL-6 a IL-10, pomáhají regulovat *protilátkové* imunitní odpovědi. Poměr Th1/Th2 po kontaktu s antigenem určuje, zda bude převládat zánětlivá buněčná nebo protilátková odpověď.

Prekursorem buněk Th1 a Th2 jsou „naivní“ buňky Th0, které ještě nepřišly do kontaktu s antigenem a mají diferenciační znaky CD4 a CD45RA. Jejich počet stářím klesá (proto klesá i kožní reaktivita a snižuje se i délka života). Buňky Th, které již byly v kontaktu s antigenem, mají diferenciační znaky CD4 a CD45RO. Označují se jako paměťové.

MIP je macrophage inflammatory protein.

Význam volných radikálů:

Volné radikály působí stárnutí. 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. (Např. každá buňka člověka je denně napadána cca 20 000x volnými radikály, buňky krysy pak

200 000x). Onemocnění, která zvyšují tvorbu volných radikálů (např. diabetes, renální insufficience) vedou k vyplavení antioxidantů z depot a tím k výraznému 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.

Ozáření protony u starých živočichů výrazně zvyšuje tvorbu superoxidu. To je třeba brát v úvahu při terapii karcinomů (Tasat).

Nedostatek železa u starých lidí snižuje proliferaci T-buněk po stimulaci a staří jsou náchylnější k infekcím (Ahluwalia).

Glukokortikoidy zpomalují věkem působenou involuci thymu svým působením na thymocyty (Pazirandeh).

Hladina TBARS (malondialdehydu) s věkem stoupá v mozku, játrech, plicích i erytrocytech. SOD (superoxiddismutáza) a kataláza stoupají v mozku, glutathionperoxidáza pak v játrech. V případě melanomu je vzestup větší. (Wozniak).

Kouř z cigaret je fototoxický. UV ozáření pak působí předčasné stárnutí kůže, případně vznik karcinomu. (Placzek).

Staré makrofágy a neutrofily mají poškozené respirační vzplanutí (burst) a reaktivní dusíkaté produkty. Staré neutrofily též hůře odolávají apoptóze. Staré dendritické buňky méně stimulují T a B-buňky, staré NK T-buňky (natural killers) mají menší schopnost ničit tumorové buňky, ale produkují více IL-4. V pokročilém stáří jsou změněny i vlastnosti komplementů. (Plackett).

Ve stáří je riziková infekce pneumokokky a chřipkou. Po 50 letech dochází ke snížení muko-ciliární clearence, ztrátě eleastických fibril a k malým zánětům (neutrofilie, stoupá produkce IL-8 a elastáza antiproteázového komplexu). Defekt humorální imunity bývá spojen s funkčním nedostatkem Zn. Podávání Se a Zn snižuje frekvenci a závažnost respiračních infekcí a zlepšuje odpověď na vakcinaci. (Duchateau).

Nedostatek Zn může způsobit závažné poškození buněčné imunity, ale ani vysoké dávky Zn nejsou bezpečné. (Bogden).

Dietní karotenoidy (nemusí jít o ty, které se metabolizují na vitamin A, např. lykopen, lutein aj.) podporují humorální imunitní odpověď, některé účinkují i jako antioxidanty. (Chew).

Imunosenescence vede ke kumulativnímu poškození subpopulace B- a T- buněk, k poklesu paměti B-buněk. (Hakim).

Cytotoxický beta-amyloid působí vzestup volných radikálů a to více než oxidovaný LDL-cholesterol. (Ham).

***Sirtuiny a volné radikály ve stárnutí.***

Holeček V1., Rokyta R.2.

1 Mulačova nemocnice, Plzeň.

2 Univerzita Karlova, 3.lékařská fakulta. Ústav fyziologie Praha.

*SOUHRN*

Stárnutí je multifaktoriální proces a má proto má mnoho teorií vzniku. V poslední době se zvláště uvažuje o volných radikálech a sirtuinech jako významných faktorech ovlivňujících stárnutí. Volné radikály oxidačně poškozují lipoproteiny, bílkoviny, nukleové kyseliny a další látky. Hromadění poškozených molekul a nedostatečná rychlost jejich opravy urychlují stárnutí a podporuje vznik chorob závislých na věku, chorob onkologických a neurodegenerativních. Sirtuiny jsou NAD+ závislé enzymy-deacetylázy, regulující metabolismus a chránící dědičné informace před poškozením. Jsou obsaženy prakticky ve všech buňkách živočichů i rostlinách i v mikroorganismech. V lidském organismu se jich popisuje sedm (SIRT1 – SIRT7). Jejich produkce je stimulována stresem a zvláště kalorickou redukcí a intensivním cvičením. Ke své funkci potřebují NAD+ (nikotinamidadenindinukleotid), jehož pokles v mitochondriích se považuje za příčinu stárnutí a ztráty paměti. Sirtuiny jsou slibnými látkami na prodloužení délky lidského života.

Klíčová slova: stárnutí, sirtuiny, volné radikály, NAD+,

*SUMMARY*

*Sirtuins and free radicals in aging*

Aging is a multifactorial proces and therefore there are many theories of its origin. Recently are considered free radicals and sirtuins as significant factors influencing aging. Free radicals damage lipoproteins, proteins, nucleic acids an other substances. Accumulating of damaged molecules and insufficient speed of their repair accelerates aging and supports emergence of age dependent, oncologic and neurodegenerative diseases. Sirtuins are NAD+ dependent enzymes - deacetylases, which regulate metabolism and protect inherited informations against damage.They are included in all cells of animals and plants even in microorganisms. Seven of them are described in human organism (SIRT1-SIRT7). Their production is stimulated by stress, especially by caloric restriction and intensive exercises. They need to their function NAD+ (nicotinamideadenindinucleotide), its decrease from mitochondia is considered as cause of aging and memory loss. Sirtuins are promising substances of extension of life span.

Key words: aging, sirtuins. free radicals, NAD+

Stárnutí je nejběžnější imunodeficitní syndrom. Je mnoho teorií zabývajících se stárnutím. Není pochyb o tom, že jde o multifaktoriální proces. Z mnoha teorií uveďme alespoň teorii scholastickou (somatické mutace, katastrofy z chyb, glykosylace proteinů), vývojovou (imunitní a neuroendokrinní příčiny) a volně radikálovou (Rokyta et al.,2018). Jiná teorie je, že teloméry se po dělení zkracují a tedy během stárnutí se zkracuje jejich délka. Ta je zřejmě limitována geneticky (Masood,2011). Ovšem enzym telomeráza prodlužuje zkrácený konec teloméru po buněčném dělení a tak umožňuje buňkám neomezené rozmnožování. Většina lidských buněk však telomerázu nemá, protože se dělí málo, takže ji nepotřebuje na rozdíl od kmenových buněk. Ale délka telomér nekoreluje s dobou života živočišných druhů. Po určité době vstupuje buňka do stavu senescence, kdy ztrácí schopnost proliferace. Ve stáří asi selhává eliminace senescentních buněk imunitním systémem, což může porušit funkci tkání a způsobit vznik nádorů. Telomeráza je aktivní u reprodukčních buněk. Poškození genů potlačujících produkci telomerázy v normálních buňkách přivodí nekontrolovatelné dělení. V telomérech se akumulují poškození způsobená oxidačním stresem. Volnými radikály způsobená poškození podporují zkracování telomérů. Příjem antioxidantů udržuje délku telomérů. Byl nalezen zvýšený výskyt karcinomů prsů u žen s krátkými teloméry a nízkým příjmem β-karoténu a vitaminů C a E. Ani toto však nevysvětluje stárnutí, protože i buňky, které se nemohou reprodukovat, mohou žít dlouhou dobu. Zkracování telomérů a zvyšování aktivity teleromérazy zabraňuje resveratrol.

Dalšími teoriemi jsou programovaná teorie (založená na genomech) a volně radikálová, která patří k nejdůležitějším. Mitochondrie („biologické hodiny stárnutí“) jsou hlavním zdrojem energie, ale i volných radikálů, obsahují vlastní mitochondriální DNA, které jsou prvním cílem útoku volných radikálů. Volné radikály (Santos,2016) poškodí denně asi 10000x DNA v každé buňce. Organismus poškození opravuje, ale neopravená se sčítají a při dalším dělení se fixují. Ztráta epigenetických informací může být příčinou stárnutí. Stárnutí je ovlivňováno zvláště schopností opravy DNA a antioxidační ochranou. Délka života záleží především na množství působících volných radikálů a ROS ( reactive oxygen species) a tím na velikosti poškození orgánů a snížení jejich funkční kapacity, mj. i na schopnosti syntézy ATP. Ve stáří se mění metabolismus a jsou poškozovány bílkoviny, glycidy, lipidy a DNA, stoupá produkce superoxidu, peroxidu vodíku, klesá produkce ATP v mitochondriích a stoupá koncentrace kalcia intracelulárně (Longo et al,2015). Dlouhověkost je závislá i na rychlosti oprav DNA a nízké produkci volných radikálů v blízkosti DNA. Oxidace proteinů způsobuje poškození paměti a zkracuje délku života. Objev dlouhověkých genů ukázal, že je možné značně zpomalit tempo stárnutí a chorob. Porucha homeostázy vápníku urychluje stárnutí. Snahou lidstva je prodloužit aktivní věk člověka. Až v poslední době se objevují práce, které mají určitou naději na úspěch. Jsou to především práce D. Sinclaira, profesora Haward University, zabývající se sirtuiny. Sirtuiny jsou modifikující proteiny, které reagují na pokles kalorií, což je spojeno s chromatinem, energetickým metabolismem, mitochondriemi, učením a pamětí, neurodegenerací i rakovinou. D.Sinclair doporučuje následující opatření k oddálení příznaků stárnutí:

1. Snížit počet jídel denně ze 3 na 2 (např. nesnídat)
2. Během dne se nějakou činností zadýchat
3. Procvičovat kyčelní klouby např. poskakováním
4. Dobře spát a vyhýbat se stresům
5. Omezit červené maso
6. Jíst zeleninu a rostliny, které prošly nějakým stresem (nedostatek vláhy, tepelný šokem, ohrožením škůdci apod.).

K udržení duševních schopností je vhodné velké množství látek:

Vitaminy B (zvláště kys.nikotinová a její amid) B12, D a E, kyselina pantothenová, NMN, ginkgo biloba, ženšen, černý pepř, zelený čaj, houby na podzim, kofein, acetylcholin, adaptogeny, guarana, resveratrol, nootropika (zlepšují krevní oběh, podporují vývoj nových neuronů), fosfatidylserin, Bacoba Monnieri (podporuje dlouhodobou paměť) aj.

**Sirtuiny** mají více funkcí. Působí antioxidačně, opravují DNA, prodlužují délku života, regulují funkci mitochondrií a redox signalizaci, redukují NAD+ na NADH a tím zvyšují hladinu energie v těle. Jejich deacetylační funkce je závislá na NAD+. Acetylace a deacetylace jsou klíčové metody regulace genů.

sirtuins have been implicated in many important cellular processes, including facilitating heterochromatin formation, transcription silencing, regulation of ion channels, and modulation of cellular redox state (15)

Savci mají 7 různých sirtuinů (SIRT1 až SIRT7). Uložení lidských sirtuinů: SIRT1 (euchromatin), SIRT2 (cytoplazma),SIRT3-SIRT5 (mitochondrie),SIRT6 (heterochromatin),SIRT7 (nukleolus). these enzymes play crucial roles in insulin secretion, glycolysis, urea cycle, mitochondrial biogenesis, glucogenesis, and fat oxidation

Struktura sirtuinů:

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is OMCL2016-9831825.001.jpg

Santos L., Escande C. Denicola A. : Potential Modulation of Sirtuins by Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 9831825.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is fig-1.jpg

Schematic representation showing interaction of sirtuins with NRF2 that regulates the expression of several antioxidant and detoxification genes. Under oxidative stress, the KEAP1-CUL3 ubiquitination system is disrupted, which allows NRF2 to translocate into the nucleus where it forms a heterodimer with one of the Maf proteins and binds to the ARE or ERE in the promoter region of antioxidative stress response genes resulting in mitochondrial biogenesis and antioxidant redox signaling. ARE, antioxidant response element; CUL3, cullin 3; ERE, electrophilic response element; GSH, glutathione; HO-1, heme oxygenase 1; KEAP1, kelch-like ECH-associated protein 1; NRF2, nuclear factor E2-related factor 2; ROS, reactive oxygen species; SOD, superoxide dismutase.

Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A., Garcia-Peterson L.M., Mack N.J., Nihal Ahmad N.: The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. Antioxid Redox Signal. 2018; 28(8): 643–661.

Sirtuiny (silent information regulator) jsou skupinou nikotinamidadeninindinukleotidových (NAD) závislých histon-deacetyláz se schopností deacetylovat cíle histonu i nehistonu. Acetylace a deacetylace histonu jsou klíčové metody regulace genů a působí prostřednictvím acetylace a deacetylace lysinových zbytků histonového jádra nukleosomu, což umožňuje nebo zastavuje transkripci těchto genů v této oblasti histonu. Sirtuiny účinkují i na metabolické enzymy a hrají klíčovou roli v regulaci buněčné homeostázy. Lehký oxidační stres indukuje expresi sirtuinů jako kompenzační mechanismus. Oxidační stres ovlivńuje oxidaci cysteinu a nitraci tyrosinu a chrání do jisté míry před obezitou. Sirtuiny neuvolňují acetylovou skupinu ve formě acetátu. Namísto toho je acetylová skupina přenesena na ADP-ribózu, uvolňující O-acetyl-ADP-ribózu jako konečný produkt. SIRT1, SIRT3 a SIRT5 chrání buňku před ROS a SIRT2, SIRT6 a SIRT7 modulují klíčové geny a mechanismy oxidačního stresu. Sirtuiny se objevují jako důležité v normální fyziologii savců a v různých patologických situacích zprostředkovaných oxidačním stresem. Skupina sirtuinů sedmi enzymů je spojena s antioxidačním a oxidačním stresem, včetně dlouhověkosti, mitochondriální funkce, opravy poškození DNA a metabolismu. Sirtuiny kontrolují zánětlivou odpověď u depresí, u depresí regulují nedostatečnou hladinu neurotransmitérů, zlepšují synaptickou dysfunkci a zvyšují schopnost poznávání. Sirtuiny regulují široké spektrum buněčných pochodů, zejména souvisejících s buněčnou energetikou a homeostázou (Hall et al, 2013). Sirtuiny aktivují další enzymy, které následně chrání dědičnou informaci před poškozením. Sirtuiny stimuluji autofagii, odstraňují staré a použité proteiny. Autofagie inhibuje zánět. Zánět a metabolismus buněk jsou klíčové komponenty stárnutí. SIRT1 a SIRT6 podporují přechod od zvýšené glykolýzy na zvýšenou oxidaci mastných kyselin, když se akutní zánět změní na chronický zánět. Sirtuiny byly nalezeny téměř u všech skupin živých organismů, a to včetně kvasinek, i některých virů. Rostliny vystavené stresu (například suchu) brání se nepřízni osudu syntézou polyfenolických látek a následnou mobilizací genů pro sirtuiny, přenášejí polyfenolový signál i na býložravce, kteří je konzumují. Sirtuiny aktivují enzymy, jež následně chrání dědičnou informaci před poškozením (Dittenhafer et al,2011). Nízkokalorická dieta se ukázala jako účinný aktivátor tvorby sirtuinů. Pokusy dokázaly, že hladovění aktivuje gen, který kóduje bílkovinu SIRT2. Kalorické omezení může mít pozitivní dopad na oxidační stres snížením hladiny ROS a zvýšením aktivity antioxidačních enzymů. U savců včetně člověka se vyskytuje podobná molekula, která nese jméno SIRT1. SIRT1 je lidský ortolog kvasnicového SIRT2. Je to na NAD+ závislá proteinová deacetyláza, která ovlivňuje metabolizmus, růst a diferenciaci buněk, zánět, senescenci, apoptózu a odpověď na stres a stárnutí (Gosh,2008). Jak se zdá, tato molekula hraje důležitou roli ve funkci srdce, opravách DNA a udržování stability genomu. Její funkce mohou být mnohem rozmanitější a týkat se také mozku. Bylo zjištěno, že molekuly SIRT1 zvyšují počet funkčních spojení mezi mozkovými neurony. Sirtuin dokáže velmi účinně zapůsobit na uložený tělní tuk. To je dílem genu SIRT1. Obezita je spojena s nízkou hladinou a aktivitiou sirtuinů. Aktivace SIRT1 před se sepsí spojenou s obezitou působí proti akutní zánětlivé reakci. Suplementace leucinem brání obezitě po vysokotučné dietě, hyperglykemii a dyslipidemií a přispívá k zlepšení mitochondriální dysfunkce, insulinové rezistence a obezity (Hongliang et al,2012). Mezi aktivátory SIRT1 patří quercetin.

Manipulace, které zvyšují aktivitu SIRT1, jsou spojeny s příznivým účinkem na stářím způsobené poruchy (Tang et al,2010,et al,2011, Braidy et al,2012). Aktivita SIRT1 v tkáních může klesat s věkem, udržení nebo reaktivace této aktivity se jeví vždy příznivě. Některé studie poukazují též na obecnou supresivní tumorovou roli SIRT1 u lidských karcinomů (Pham-Hoy et al,2008).

Sirtuiny mohou snížit účinek ROS a VR, zvýšit tvorbu energie a opravit poškozenou DNA, snížit zánět a tak sirtuiny mají velký potenciál pro dlouhověkost (Mueller et al,2020). Nadměrná exprese SIRT1 brání apoptóze způsobené oxidačním stresem a zvýší rezistenci na oxidační stres. SIRT1 ovlivňuje tvorbu amyloidu.

Podle všeho je sirtuin a jím spouštěné signální kaskády obdobou jakési pohotovostní služby, která je uvedena do činnosti ve chvíli, kdy organismus nemá energii na rozdávání. Sirtuiny jsou i „uspavači“ genů.

Podle odhadu D.Sinclaira, by se mohl věk mužů prodloužit až na 100 roků a u žen dokonce na 110 roků. Aktivací sirtuinu v mozku se prodlužuje věk, dlouhověkost řídí mozek.

Snížení obezity lze dosáhnout zásahem do funkcí proteinu PPAR-gama a dalších bílkovin. Byla vytvořena dieta „Sirtfood“, která dovoluje červené víno a čokoládu. Dieta působí na gen hubnutí. Některé složky hlavně z rostlin podporují vznik sirtuinů. Sem patří: kapusta, červené víno, jahody, cibule, soja, petržel, panenský olivový olej, hořká čokoláda (s 85% kakaa), zelený čaj, zelené jablko, kurkuma, pšenice, vlašské ořechy, chilli, červená cikorka, kapari, borůvky a káva. Tyto látky zrychlují metabolismus, urychlují spalování tuků a potlačují chuť k jídlu.

Antioxidanty a redox signalizující molekuly jsou regulovány látkami, které ovlivňuji antioxidanty, ROS a RNS a oxidační stres v buňkách.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is fig-5.jpg

Nerovnováha těchto látek poškozuje buněčnou funkci, která se stává patologickou. Sirtuiny jsou produkovány jako odpověď na stres, např. na hladovění, intenzivní cvičení, ohrožení života. Následující výčet faktorů vyvolávajících stres není ani nemůže být úplný. Běžnými stresory v životě jsou:

1.Fyzikální faktory: prudké světlo, nadměrný hluk, nízká nebo vysoká teplota

2.Psychické faktory: zodpovědnost (nezaplacené účty, nedostatek peněz), práce nebo škola (zkoušky, dopravní špička, termíny úkolů), frustrace, nesplněná očekávání, věk

3.Sociální faktory: osobní vztahy (konflikt, nevěra, zklamání, týrání, šikana), životní styl (přejídání, nezdravé složení stravy, kouření, nadměrné pití alkoholu, nedostatek spánku)

4.Traumatické faktory: události (narození dítěte, úmrtí, únos, znásilnění, válka, setkání, sňatek, rozvod, stěhování, chronické onemocnění, ztráta zaměstnání, ztráta životní role)

5.Dětské faktory: vystavení stresu v raném věku může trvale zvýšit odpověď na stres, např. u týraných a zneužívaných dětí, školní zátěž, alkoholismus rodičů, přílišná náročnost rodičů.

Odpovědí na stres jsou i stresové proteiny, které chrání před poškozením bílkoviny volnými radikály, extrémním pH či teplotou (heat shock proteins pomáhají opravit bílkoviny např. po ischemii mozku). Chaperony pomáhají správnému složení proteinů a jejich případné opravě. Ve stáří množství poškozených proteinů stoupá. Některé studie ukazují, že sirtuiny se účastní kontroly délky života (myši s některými nefunkčními sirtuiny mají kratší život), omezení kalorického příjmu v potravě prodlouží pokusným hlodavcům i opicím život až o 40% a může zároveň zvýšit odolnost zvířat k nemocem typickým pro pokročilejší stáří (Dai et al,2018). Probíhá intenzivní hledání aktivátorů sirtuinů, které by mohly mít pozitivní účinky na délku a kvalitu života. Mezi aktivátory patří např. resveratrol z červeného i bílého vína a hroznů (vzhledem k špatné rozpustnosti ve vodě podávaný s jogurtem nebo olivovým olejem, farmaceutickým preparátem je Evelor). Resveratrol, který je aktivátor SIRT1, moduluje expresi antioxidačního proteinu závislého na NRF2 (faktor 2 související s jaderným faktorem E2 podporuje neuroprotekci proti mozkovým ischemickým poraněním). NRF2 reguluje expresi některých antioxidantů a detoxifikačních genů. Tento „vinný polyfenol“ zvyšuje aktivitu životadárného genu SIRT1 v lidských buňkách hned 13krát. Klíčem pro prodloužení života snížením kalorického příjmu (ale i jinými stresy) je zvýšení aktivity genu, který u člověka se skrývá za zkratkou SIRT1. S rostoucím věkem začínají hůř pracovat mitochondrie. Enzym SIRT1 je opravuje a resveratrol zvyšuje jejich aktivitu. Resveratrol zabraňuje zkracování telomér a zvyšuje aktivitu teleromérazy.Hladiny NAD klesají během stárnutí, u obezity a některých metabolických chorob. NMN brání před poklesem NAD a chrání před metabolickým syndromem a intolerancí glukózy.

SIRT2 reguluje metabolické pochody, ale zúčastňuje se patogenezy neurodegenerativních (Raghavan,2012), onkologických chorob a chronických zánětů. SIRT2 je hodně zastoupen v myeloidních buňkách a makrofázích. SIRT1, SIRT3 a SIRT5 regulují klíčové geny oxidačního stresu, SIRT4 vyvolává tvorbu ROS a má antioxidační účinek.

SIRT3 moduluje mitochondriální metabolismus a spolupracuje se SIRT1 na prodloužení délky života experimentálních zvířat. SIRT3 je ve skutečnosti jediným členem rodiny sirtuinů, pro který existují přímé důkazy týkající se prodloužení dlouhověkosti u lidí. Zvýšená exprese SIRT3 přispívá k ferroptóze, zatímco pokles SIRT3 vede k poklesu ferroptózy a autofagie a zvýšení hladiny glutathion peroxidázy 4. (Ferroptóza je typ programované buněčné smrti závislé na železe a charakteristické akumulací lipidových peroxidů, liší se od jiných buněčných smrtí jako je nekróza nebo apoptóza. Ferroptóza je iniciována poškozením antioxidační na glutathionu závislé obrany.)(Dandan et al,2020).

SIRT4 má dvojí roli a je jediným sirtuinem, který indukuje produkci ROS.

Na sirtuiny je třeba se podívat z historického hlediska. Vznikly zřejmě jako reakce na nedostatek potravy. (Její nadbytek vznikl až v posledním století a proto lidský organismus nemá dost účinné prostředky k zábraně obezity). Sirtuiny působí deacetylaci. Substrátem by mohl být acetyl-KoA, což zatím nebylo potvrzeno. Sirtuiny vzniklý nedostatek acetyl-KoA by snížil i energeticky náročnou biosyntézu cholesterolu, což by mělo význam v době hladovění. Nedostatek acetyl-KoA by působil hromadění kyseliny mléčné a pyrohroznové. Z kyseliny mléčné může být zpětně v játrech resyntezována glukóza.

Deacetylace NAC (N-acetylcysteinu), uvolňuje cystein, úzkoprofilovou aminokyselinu pro syntézu glutathionu. Deacetylace acetylcholinu vlivem sirtuinů nebyla ještě studována.

Buňky, které by jinak byly nezdravým životním stylem vážně poškozeny, mají díky sirtuinům šanci na „zhojení“ a přežití. Namáhané tkáně jako je srdeční sval nebo neurony mozku díky tomu více vydrží.

SIRT5 je také lokalizován v mitochondriích, kde funguje jeho deacetylace, demalonylátace a desukcinylace proteinů. SIRT5 je vysoce exprimován v tkáních mozku, srdce, jater a lymfoblastů. SIRT5 má roli v buněčném metabolismu, detoxikaci, regulaci oxidačního stresu, produkci energie a zprostředkování apoptotické dráhy, chrání kardiomyocyty před oxidačně indukovanou apoptózou. SIRT6 se nachází v jádru buňky je životně důležitý v redoxní a antioxidační homeostáze, protože chrání před poškozením oxidačním stresem.

SIRT7 je primárně lokalizován do jádra. Je zajímavé, že knockoutované myši SIRT7 byly charakterizovány smrtelnou srdeční hypertrofií a předčasným fyziologickým stárnutím.

Toxickým účinkům ROS do značné míry zabraňují různé antioxidanty, z nichž mnohé jsou regulovány sirtuiny. Sirtuiny se tedy jeví jako nedílná součást důležitého buněčného obranného mechanismu proti oxidačnímu stresu a tvorbě ROS. Většina savčích sirtuinů má v buňce ochranné aktivity, antioxidační účinky a/nebo ROS-potlačující účinky. Sirtuiny regulují expresi a aktivitu antioxidačních enzymů a produkci prooxidantů.

Hladina mitochondriálního NAD+ ovlivňuje přežívání buněk, únik NAD+ z mitochondrií je zřejmě příčinou stárnutí a ztráty paměti (Bonkowski et al,2018). Hladina NAD+, kofaktor SIRT1, klesá s věkem (Sauve et al,2012). V r. 2003 byla objevena sirtuin aktivující látka (STACs). Biosyntéza pyridinových koenzymů NAD(H), NADP(H) začíná z kyseliny nikotinové, nikotinamid vzniká až v konečné fázi biosyntézy. Jinou cestou syntézy NAD+ je tryptofán přes kynurenin, vedlejší cestou pak vzniká i serotonin a melatonin. Serotonin podporuje pozitivní emoce, dobrou náladu, snad i syntézu sirtuinů, melatonin je antioxidant zlepšující adaptaci na spánek v jiném časovém pásmu. S metabolismem kynureninu souvisí metabolismus tetrahydrobiopterinu vyvolaný zánětlivými cytokiny (Rajman et al,2018).

SIRT6 je zásadní pro prodloužení života, regulaci diabetu, kardiovaskulárních chorob, metabolismu lipidů, neurodegenerativních chorob a rakoviny (Guarente,2007). Vaskulární příhody jako iktus a infarkt myokardu působí hypoxii, která ovlivňuje sirtuiny a vaskulární funkci.

Epigenetika je dosud málo probádaná cesta přenosu dědičné informace (Lu et al,2020). Některé vlastnosti nemusí být kódovány v nukleových kyselinách (DNA, RNA), a přesto se přenáší (Kane et al,2019).

Donedávna jsme pochod DNA→RNA→proteiny považovali za jednosměrný, ukazuje se však, že může probíhat i směrem opačným.

Ovlivnění stárnutí v současné době má řadu aspektů. Např. početí ve vyšším věku – nebereme-li v úvahu jiné faktory - by teoreticky mohlo prodloužit průměrný věk, protože by byly zdůrazněny geny vhodné pro delší dožívání. Ovariální kmenové buňky byly nedávno poznány jako buňky, které mohou dát vznik oocytům v kultuře a dokážou produkovat zdravé oocyty in vivo. Tato práce může zvrátit dogma, že žena se narodí se stovkami vajíček, které jsou časem ztraceny poškozením a genomovou nestabilitou. Zdá se však, že ženská infertilita může být odložena nebo zvrácena. Cílem je identifikovat geny a malé molekuly, které mohou reaktivovat ovariální kmenové buňky in vivo a tak léčit předčasné poškození ovariální funkce, chemoterapeutické poškození (u pacientek s karcinomem) a prodloužit zdravou a plodnou periodu žen. (O´Callaghan, 2017)

SARS-CoV-2 působí těžkou pneumonii, která postihuje hlavně starší lidi. U COVID-19 infiltrace makrofágů do plic působí rychlou a intensivní cytokinovou bouři s multiorgánovým selháním až smrtí. Komorbidní onemocnění jako metabolický syndrom, obesita, diabetes 2. typu a choroby plic a kardiovaskulárního systému zhoršují stav pacientů (North et al,2012, Swapnil et al,2020). Též se u pacientů vyskytuje častěji mucormycoza, houbová infekce. Dysfunkce mitochondrií vlivem virové infekce působí defektní imunitní odpověď a nemoci spojené se stárnutím (Moreno,2020,Pláteník,2020)

Dalším cílem studia stárnutí jsou neurodegenerativní choroby. Jejich výskyt je u střední a stárnoucí populace (Lautrup et al,2019). Je třeba pracovat na identifikaci molekulárních látek působících neuronální degeneraci jako jsou epigenetické změny a metabolická nerovnováha, studium genů, genové funkce a volně radikálová poškození. Cílem studií je objevit terapeutické intervence, které by zpomalily nebo dokonce zvrátily progresi nemoce regenerací poškozených tkání.

ZÁVĚR: Epidemie obezity s následnými vážnými chorobami vyžaduje intenzivní studium. Sirtuiny nepochybně se uplatní v nejbližší budoucnosti ve výzkumu a terapii neurodegenerativních onemocnění, zvláště Alzheimerovy choroby, amyotrofické laterální sklerózy, deprese, kognitivních poruch aj. V tomto článku jsme se zaměřili na stárnutí, teloméry, volné radikály, sirtuiny, nikotinamidadenindinukleotid, ferroptózu a některé dietní požadavky.

**Literatura:**

1. Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD+ and sirtuin-activating compounds. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016; 17(11):679-690.

2.Braidy N., Tharusha A.; Poljak A. Sachdev, Perminder SA. Sirtuins in cognitive ageing and Alzheimer's Disease. Current Opinion in Psychiatry: 2012; 25(3) 226-230.

3.Chandra KS, Gagan Ch., Mary AN., Garcia-Peterson LA., Nicholas J, Nihal A. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. Affiliations expand. PMID: 28891317

4.Dai H, Sinclair DA, Ellis JL, Steegborn C. Sirtuin activators and inhibitors: Promises, achievements, and challenges. Pharmacol Ther. 2018;188:140-154.

5.Dandan HH., Lili Jiang, Xiaolong GG., Junjun WJ. et al.: SIRT3 deficiency is resistant to autophagy‐dependent ferroptosis by inhibiting the AMPK/mTOR pathway and promoting GPX4 levels · Journal of Cellular Physiology 2020;235(4)6

6. DITTENHAFER R., Kristin E., Feldman, Jessica L.; Denu, John M. Catalysis and Mechanistic Insights into Sirtuin Activation. Chem BioChem. 2011; 12 (2), 281–289.

7.Ghosh HS. The anti-aging, metabolism potential of SIRT1. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9(10):1095-102.

8.Guarente L.: Sirtuins in aging and Disease. Review Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2007;72:4-

9.HALL, Jessica A., Dominy, John E.; Lee Y. Puigserver P.. The sirtuin family’s role in aging and age-associated pathologies. Journal of Clinical Investigation. 2013, 123(3), 973–97

10. Hongliang L., Mingjiang X., Jiyeon L., Chaoyong H., Zhonglin X.: Leucine supplementation increases SIRT1 expression and prevents mitochondrial dysfunction and metabolic disorders in high-fat diet-induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;15;303(10):E1234-44.

11. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019;54(1):61-83.

12. Kupis W., Pałyga J., Tomal E., Niewiadomska E.: The role of sirtuins in cellular homeostasis. Journal of Physiology and Biochemistry 2016, 72,:371–380.

13. Lautrup S, Sinclair DA, Mattson MP, Fang EF. NAD+ in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. Cell Metab. 2019;1;30(4):630-655.

14. Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? Aging Cell. 2015;14(4):497-510.

15. Lu Y, Brommer B, Tian X, Krishnan A, Meer M, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision. Nature. 2020;588(7836):124-129.

16. Masood AS. Telomeres, lifestyle, cancer and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011; 14(1):28-34.

17. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? Aging (Albany NY). 2020, 29;12(10):9959-9981.

18. Moreno JD., Fernández A., Plácido N., Guillermo LL.: Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. Review Exp Gerontol. 2020;142:111147.

19. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. Circ Res. 2012; 13;110(8):1097-108.

20. O'Callaghan C, Vassilopoulos A.: Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. Aging Cell. 2017;16(6):1208-1218.

21. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. Int J Biomed Sci. 2008; 4(2):89-96.

22. Pláteník J. Biochemická podstata stárnutí Klin Biochem Metab 2020; 4, 28 /49):132-138

.23. Raghavan A., Zahoor A S.: Sirtuins in neurodegenerative diseases: a biological-chemical perspective. Neurodegener Dis. 2012;9(1):1-10.

24. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence. Cell Metab. 2018; 6;27(3):529-547.

25. Rokyta R. a kolektiv. Patofyziologie člověka v klinické praxi, Tigis, 1918, Praha, Fyziologie.

26. Santos L, Escande C, Denicola A: Potential modulation of sirtuins by oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2016:983-1825

27. Sauve, Anthony A, Youn, Dou Yeon. Sirtuins: NAD+-dependent deacetylase mechanism and regulation. Current Opinion in Chemical Biology. 2012-12-01, 16(5-6), 535–543.

28. Swapnil R., Liston AD, Shailendra PS. Abhinav K.: Sirt6 Deacetylase: A Potential Key Regulator in the Prevention of Obesity, Diabetes and Neurodegenerative Disease. Front Pharmacol. 2020;7;11:598326.

29. Lin Chua, Tang Bor Luen, Christelle : Is systemic activation of Sirt1 beneficial for ageing-associated metabolic disorders? Review Biochem Biophys Res Commun. 2010;391(1):6-10.

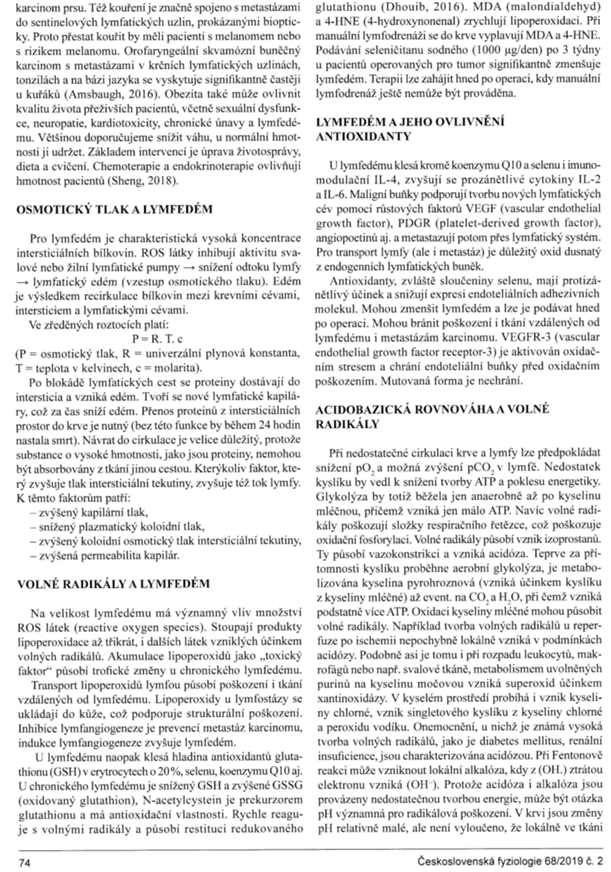
30. Tang Bor Luen: Sirt1's systemic protective roles and its promise as a as a target in antiaging medicine. Transl Res. 2011;157(5):276-84.

***Sliny***

Sliny jsou heterogenní tekutina s obsahem proteinů, glykoproteinů, elektrolytů, malých organických molekul a složek transportovaných z krve. Omývá zuby a orální sliznici. Je čistícím roztokem, rezervoárem iontů, lumbrikantem a pufrem. Kromě toho je první obranou před volně radikálovým stresem, protože při zpracování potravy v ústech dochází k mnoha reakcím, např. lipoperoxidaci. Volné redikály vznikají též při zánětu dásní a složení slin reaguje moduuje oxidační poškozen vlivem zánětů. Sliny účinkují jako čistící roztok a rezervoár iontů, ale i jako pufr a mají i antioxidační kapacitu.

Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P: The antioxidant capacity of saliva. J Clin Periodontol. 2002 Mar;29(3):189-94.







(Vestergaard, 2018). Lymfedém na podkladě karcinomu prsu vyvolá často chronický nebo akutní otok, kožní infekce a sníženou kvalitu života. Řada cvičení je bezpečná, jako aerobní cvičení, protahování se, jóga aj. Cvičení zlepšuje kvalitu života, sílu, duševní zdravi, zmenšuje otoky a bolest (Panchik, 2018). Obezita je rizikovým faktorem pro závažnost a prognózu lipedému (Reich-Schipke, 2013). Terapie kmenovými buňkami umožňuje zlepšení obvodu končetin, schopnosti chodit, snižuje bolest, Imunohistochemie v biopsii ukázala zřetelný vzestup lymfatických kapilár (Ismail, 2018). Lymfovenózní bypass je forma chirurgie fyziologického lymfedému. Výhodou této procedury je efektivita a zásah v časném stadiu lymfedému v horní části končetiny, kde je málo komplikací (Garza,2018). Vyhodnocení tří strategií lymfadenektomie u nízce rizikového endometriálního karcinomu: 1. rutinní lymfadenektomie, 2. selektivní lymfadenektomie založené na intraoperativni zmrazené části, 3, sledování lymfatického uzlu (sentinel lymph node mapping). Efektivita byla vyhodnocena po 3 letech přežití na základě kvality života ovlivněné lymfedémem. Bod 3 je nejlacinější a nejlepší z hlediska přežívání a kvality života (Suidan, 2018). Vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti pooperativní chemoterapie pacientu s cervikálním karcinomem s pozitivními uzlinami. pacienti se skvamózním cervikálním karcinomem stadia IB-IIA, kteří podstoupili hysterektomii a měli potvrzené metastázy, byli využiti k této studii. Pooperativní chemoterapie bez radioterapie byla efektivní u vysoce rizikových pacientu s cervikálním karcinomem s pozitivními uzlinami (Matoda, 2018). Lyrnfedém po karcinomu je velmi častý. K redukci na končetinách se používá manuální a tlaková terapie, mikrochirurgická rekonstrukce zahrnující lymfovenózni zkrat a transplantace lymfatických cév nebo uzlin. Neúspěch těchto konzervativních nebo chirurgických zákroků je následkem přetrváváni nadbytku nově tvořené subkutánní tukové tkáně jako reakce na pomalý nebo chybějící průtok lyrnfy, není odstraněn u dlouho stojícího člověka a způsobuje výrazný lymfedém. Tradiční chirurgické zákroky využívajicí přemosťovacích procedur, totální excize se štěpem kůže nebo redukční plasty málokdy docílí přijatelné kosmetické nebo funkční redukce. Je popsána technika použití liposukce v terapii lyrnfedému (Schaverien, 2018). Chirurgie lymfedému prodělala během několika let závratný pokrok a byla urychlena rozvojem supermikrochirurgických technik. Lymfovenózní bypass nebo lymfoventrikulární anastomózy jsou nové techniky, které vyžadují reziduáIní lymfatické kanály a provedení anastomózy na příjmové venule, což umožňuje odtok lymfatické tekutiny a zlepšení pacientova lymfedému. To umožňuje vývoj techniky a technických aspektů v terapii postmastektomického lymfedému (Chang, 2018).

ZÁVĚR:

Funkce lymfy, vznik lymfedému a jeho terapie jsou významné nejen pro kvalitu života pacientů, ale představují i riziko pro rozvoj nádorových metastáz. Znalost metabolismu a funkce lymfatického oběhu je nezbytná pro praxi všech lékařů.

LITERATURA

Amsbaugh MJ, Yusuf M, Cash E, Silverman C, ceruloplasmin E, Bumpous J, Potts K, Perez C, Ber1 R, Dunlap N. Distribution of cerwica1 lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the oropharynx in the era of risk stratification using human papillomavirus and smoking status. Int J Radiat Onco1 Biol Phys, 96, 2016, s. 349-353.

Badtieva VA, Trukhacheva NV, Savin EA. The modem trends in the treatment and prevention of lymphedema of the lower extremities. Vopr Kuror1ol Fizioter Lech Fiz Kult, 95, 2018, s. 54-61.

Carlson JA. Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infection, infl ammatory dermatoses, and neoplasia: A locus minoris resistentiae. Clirr Dermatol, 32,2014, s. 599-615.

Dhouib IE, Arrnabi A, Jallouli M, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. Life Sci, 201,6, pli: S0024-3205(16) 30 1 52.

Garza RM, Chang DW. Lymphovenous bypass for the treatment of lymphedema, J Surg Oncol, 11, 2018. 6. Godoy MF, Buzato E, Brigidio PA, Pereira de Godoy JM. Is lymphostasis an aggravant of lipidema? Case Rep Dermatol, 4, 2012, s. 222-6.

Gould DJ, Mehrara BJ, Neligan P, Cheng MH, Patel KM. Lymph node transplantation for the treatment of lymphedema. J Surg Oncol, 2018,

Herrnessey DB, Kinrrear N, Chee J. Surgical management of chronic genital lymphoedema. BMJ Case Rep, 5, 2018.

Chang EI, Skoracki RJ, Chang DW. Lymphovenous anastomosis bypass surgery. 32,2018, s. 22-27.

Ismail AM, Abdou SM, Abdelnaby A! Hamdy MA, El Saka AA, Gawaly A. stem cell therapy using bone marrow-derived mononuclear cells in treatment oťlower limb lymphedema: a ra.ndomized controlled clinical trial. Lymphat Res Biol, 16,2018, s. 270-277,

Keast DH, Despatis M, Allen JO, Brassard A. Chronic oedema"/lymphoedema: under-recognised and under-treated. Int Wound J, 12, 2015, s. 328-33.

Matoda M, Takeshima N, Michimae H, Iwata T, Yokota H, Torii l Yamamoto Y, Takehara K, Nishio S, Takano H, Mizuno M, Takahashi Y, Takei Y, Hasegawa l Mikami M, Enomoto T, Aoki D, Sugiyama T. Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: Results of a multicenter phase II trial (JGOG1067). Gynecol Oncol, l,I49,2018, s. 513-519.

Murgia RD, Gross GP: Stewart-Treves Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-.2018, 4.

Panchik D, Masco S, Zinnikas P, Hillriegel B, Lauder T, Suttmann E, Chinchilli V, McBeth M, Hermann W.: The Effect of Exercise on Breast Cancer-Related Lymphedema: What the Lymphatic Surgeon Needs to Know. J Reconstr Microsurg. 2018 23.

Penn IW, Chang YC, Chuang E, Chen CM, Chung CF, Kuo CY, Chuang TY: Risk factors and prediction model for persistent breast-cancer-related lymphedema: a 5-year cohort study. Support Care Cancer. 2018 14.

Reich-Schipke S., Altmexer O., Stȕcker M.: Thick legs – not always lipedema. J Dtscg Dermatol Ges. 2013, 11(3):225-33.

Shavit E, Wollina U, Alavi A.: Lipoedema is not lymphoedema: A review of current literature. Int Wound J. 2018,\* 29.

Sheng JY, Sharma D, Jerome G, Santa-Maria CA.: Obese Breast Cancer Patients and Survivors: Management Considerations. Oncology (Williston Park). 2018, 15;32(8):410-7.

Schaverien MV, Moeller JA, Cleveland SD.: Nonoperative Treatment of Lymphedema. Semin Plast Surg. 2018;32(1):17-21.

Schaverien MV, Munnoch DA, Brorson H.: Liposuction Treatment of Lymphedema. Semin Plast Surg. 2018;32(1):42-47.

Suidan RS, Sun CC, Cantor SB, Mariani A, Soliman PT, Westin SN, Lu KH, Giordano SH, Meyer LA.: Three Lymphadenectomy Strategies in Low-Risk Endometrial Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. 2018,132(1):52-58.

Vestergaard RF, Juhl AA, Damsgaard TE.: Surgical treatment for lymphoedema. Ugeskr Laeger. 2018 18;180(25). pii: V11160788.

Yang CY, Ho OA, Cheng MH, Hsiao HY.: Critical Ischemia Time, Perfusion, and Drainage Function of Vascularized Lymph Nodes.

Plast Reconstr Surg. 2018;142(3):688-697.

Zawawi F, Sokolov M, Mawby T, Gordon KA, Papsin BC, Cushing SL.: Emberger syndrome: A rare association with hearing loss. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;108:82-84.

Zawieja SD, Wang W, Chakraborty S, Zawieja DC, Muthuchamy M: Macrophage alterations within the mesenteric lymphatic tissue are associated with impairment of lymphatic pump in metabolic syndrome: Microcirculation. 2016;23(7):558-570.

**NAŠE PUBLIKACE SOUVISEJÍCÍ S VÝŠE UVEDENÝM TÉMATEM:**

Holeček V., Kulich Vl., Čepelák V.: Factors influencing the amount of the synthesis of nicotinamidenucleotide in human erythrocytes. Folia Haematol. 78, 1962, 426-429, Berlin

Holeček V., Kulich Vl..: Influences on the synthesis of nicotinamidemononucleotide in human erythrocytes in vitro. Clin. Chim. Acta 7, 1962, 652-656, Holland, Elsevier PC.

Holeček V.: Pyridine Coenzymes. Chemické listy 57,0 1963,130-150.

Holeček V.: Biochemical problems of pyridine coenzymes, their precursors and analogs. The habilitation work for the title „Candidatus scienciarum“ , Charles University Prague, 1965, 151 pp.

Holeček V.: The IIIrd international erythrocyte symposium in Berlin, Chem. Listy 55, 1961, 749-750.

Hůzl Fr., Naxera J., Sýkora J., Eybl V., Janek J., Kašpárek M., Mocková H., Eisler L., Bartošová Z., Slepička J., Holeček V., Virt Sv., Polívková V., Joachimsthaler J.: Clinical state and exposition tests by workers with cadmium. Acta Hygienica, epidemiologica et microbiologica, příloha č.13, pp. 55-73, Praha, 1974.

Holeček V., Holeček T.: Některé novější poznatky o klinickém významu magnesia. Čas. lék. čes. 131, No 4, pp. 101-103, 1992.

Holeček, V., Racek, J., Jeřábek, Z.: Význam podávání multivitaminové směsi a stopových prvků u diabetu. Čas. Lék. čes., 134, 1995, č. 3, s. 80 - 83

Racek, J., Třeška, V., Křižan, V., Holeček, V., Jeřábek, Z.: Význam volných radikálů u operací akutní končetinové ischemie.Klin. Biochem. Metab., 3 (24), 1995, č. 2, s. 103 - 105

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Jeřábek, Z., Opatrný, K.: Peroxidace lipidů a antioxidační systém při bikarbonátové hemodialýze a bezacetátové biofiltraci. Vnitřní Lék., 41, 1995, č. 4, s. 235 - 239

Holeček, V., Racek, J., Jeřábek, Z.: Vliv volných radikálů a jejich metabolitů, antioxidantů a stopových prvků na nádorové bujení.Klin. Biochem. Metab., 2 (23), 1994, č. 1, s. 19 - 22

Racek, J., Holeček, V.: Nemoci a stavy působené volnými radikály a možnosti jejich výzkumu.Klin. Biochem. Metab., 2 (23), 1994, č. 2, s. 94 - 98

Resl, V., Holeček, V., Racek, J.: Význam volných kyslíkových radikálů (VKR, VR, ROS) v dermatovenerologii. Čs. Dermatologie, 70, 1995, č. 3, s. 157 - 159

Racek, J., Holeček, V.: Příčiny vzniku volných radikálů, jejich účinek na zevní i vnitřní prostředí lidí.Klin. Biochem. Metab., 2 (23), 1994, č. 2, s. 89 - 93

Holeček, V., Racek, J.: Ochrana před volnými radikály pomocí antioxidantů, stopových prvků a léků.Klin. Biochem. Metab., 2 (23), 1994, č. 3, s. 137 - 141

Racek, J., Holeček, V., Jeřábek, Z.: Vliv antioxidancií a scavengerů na metabolismus volných kyslíkových radikálů. Plzeň. lék. Sborn., Suppl. 69, 1994, s. 237 - 238

Holeček, V., Racek, J.: Význam volných radikálů a pokročilých produktů glykace (AGE) u diabetes mellitus. Klin. Biochem. Metab., 3 (24), 1995, č. 1, s. 18 - 22

Kučera, M., Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály a revmatoidní artritida. Čes. Revmatol., 3, 1995, č. 3, s. 131 - 132

Holeček, V., Racek, J., Jeschke, J.: Volné radikály a sportovní zátěž. Med. Sport. Boh. Slov., 4, 1995, č. 3, s. 78 - 80

Holeček, V., Racek, J., Jeřábek, Z.: Vliv volných radikálů a jejich metabolitů, antioxidantů a stopových prvků na nádorové bujení. Sborník prací l. sjezdu společnosti klinické biochemie, Seč u Chrudimi, l993

Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Jeřábek, Z., Sláma V.: Vliv antioxidancií na kvalitu skladované krve dárců. Sborník prací Sympozia klinické biochemie FONS 94, Seč u Chrudimi, l994, s. 100

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály při kritických stavech. Klin. Biochem. Metab., 3 (24), 1995, Supplementum, s. 6 - 8

Racek, J., Holeček, V., Jeřábek, Z.: Některé biochemické parametry u kontrolních osob a u diabetiků a jejich ovlivnění multivitaminovým preparátem se stopovými prvky. Sborník prací Sympozia klinické biochemie FONS 94, Seč u Chrudimi, l994, s. 101

Racek, J., Holeček, V., Třeška, V., Křižan, V., Jeřábek, Z.: Význam volných radikálů u operací akutní končetinové ischemie. Sborník prací Sympozia klinické biochemie FONS 94, Seč u Chrudimi, 1994, s. 102

Steinerová, A., Racek, J., Holeček, V., Jeřábek, Z., Polívková, V.: Vliv podávání fenofibrátu (Lipanthyl 100) a alfa-tokoferolu (Vitamin E) na hladinu lipidů a aktivitu superoxiddismutasy. Sborník prací Sympozia klinické biochemie FONS 94, Seč u Chrudimi, 1994, s. 103

Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Jeřábek, Z., Sláma, V.: The influence of antioxidants on the quality of stored blood of blood donors. Proceedings of the Laboratory Medicine ’95 11th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, Tampere, Finland, 2 - 7 July 1995 (No 361)

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály v kritických stavech. Klin. Biochem. Metab., 3 (24), 1995, Supplementum, s. 6 - 8. Sborník prací II. sjezdu České společnosti klinické biochemie, Luhačovice, 18. - 21. 9. 1995, s.

Steinerová, A., Racek, J., Holeček, V.: The efficacy of fenofibrate and alpha-tocopherol on the lipoperoxidation activity. Proceedings of the Laboratory Medicine ’95 11th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, Tampere, Finland, 2 - 7 July 1995 (No 623)

Racek, J., Třeška, V., Křižan, V., Holeček, V., Jeřábek, Z.: The significance of free radicals by surgical treatment of acute ischemia of the limbs. Proceedings of the Laboratory Medicine’95 11th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, Tampere, Finland, 2 - 7 July 1995 (No 657)

Holeček, V., Racek, J., Krejčová, I.: Antioxidační kapacita a její změny u závažných onemocnění. Sborník prací II. sjezdu České společnosti klinické biochemie, Luhačovice, 18. - 2l. 9. 1995, s. 20

Holeček, V., Racek, J.: Volné radikály a antioxidancia ve výživě člověka. Sborník konference „Vitamíny a antioxidancia v klinické výživě“, Hradec Králové, 3. 10. 1995, s. 12 a 13

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Opatrný, K., Šefrna, F.: Glutathione peroxidase (GPx) activity in membrane plasmapheresis (PF), acetate-free biofiltration (AFB) and hemodialysis (HD). Abstract of the XXIInd Congress of ASAO - Berlin, 19. - 22. 10. 1995

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Opatrný, K.: Ovlivňuje plazmaferéza produkci volných radikálů a antioxidační systém? Čas. Lék. čes., 135, 1996, č. 17, s. 558 - 562

Kohout, J., Holeček, V., Machartová, V., Racek, J., Jeřábek, Z.., Senft, V.: Sledování účinku volných radikálů u pracovníků v riziku styrenu. Vnitřní Lék., 42, 1996, č. 8, s. 537 - 539

Kohout, J., Holeček, V., Soukupová, K., Machartová, V., Racek, J., Senft, V.: Sledování účinku volných radikálů u nemocných s pneumokoniózou. Vnitř. Lék., 42, 1996, č. 1, s. 20 - 22

Kučera, M., Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály kyslíku a revmatické choroby. Vnitřní Lék., 42, 1996, č. 5, s. 320 - 323

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Opatrný, K. Jr., Krejčová, I.: Antioxidanty a malondialdehyd při hemodialýze s celulózodiacetátovou a polysulfonovou membránou. Čas. Lék. čes., 135, 1996, č. 21, s. 691 - 694

Kohout, J., Holeček, V., Machartová, V., Racek, J., Jeřábek, Z., Senft, V.: Sledování účinku volných radikálů u pracovníků v riziku styrenu. Plz. lék. Sborn., Suppl. 70, 1996, s. 31 - 32

Kohout, J., Holeček, V., Soukupová, K., Machartová, V., Racek, J., Senft, V.: Sledování účinku volných radikálů u nemocných s pneumokoniózou. Plz. lék. Sborn., Suppl. 70, 1996, s. 177 - 178

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Šefrna, F., Senft, V., Opatrný, K. jr.: Vztah některých metod mimotělního očišťování krve k lipoperoxidaci a antioxidačního systému. Plzeň. lék. Sborn., Suppl. 70, 1996, s. 27 - 30

Steinerová, A., Racek, J., Holeček, V.: Changes in superoxide dismutase activity and plasma antioxidant capacity of hyperlipidemic patients treated with either fenofibrate and alpha-tocopherol of fenofibrate only. Diagnóza, 1996, č. 3, s. 79 - 82

Steinerová, A., Racek, J., Holeček, V.: Changes in superoxide dismutase activity and plasma antioxidant capacity of hyperlipidemic patients treated with either fenofibrate and alpha-tocopherol or fenofibrate only. Abstract book of 66th Congress of the European Atherosclerosis Society, Florence (Italy), 13. - 17. 7. 1996, s. 231

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Šefrna, F., Senft, V., Opatrný, K. jr.: Vztah některých metod mimotělního očišťování krve k lipoperoxidaci a antioxidačního systému. Plzeň. lék. Sborn., Suppl. 70, 1996, s. 27 - 30

Racek, J., Holeček, V.: Metodické možnosti sledování reakcí volných radikálů.Čas. Lék. čes., 135, 1996, č. 13, s. 409 - 412

Rokyta, R., Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály v centrálním nervovém systému. Čs. fysiol., 4, 1996, č. 1, s. 4 - 12

Racek, J., Holeček, V., Kuda, J.: Výživa a metabolické pochody u akutní pankreatitidy. Ceterum, č. 10, 1996, s. 4 - 5 (periodikum firmy Alpha-Dialab)

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Opatrný, K., Šefrna, F.: Změny aktivity glutathionperoxidázy (GPx) v průběhu membránové plazmaferézy (PF), bezacetátové biofiltrace (AFB) a hemodialýzy (HD). Sborník přednášek 25. Českého nefrologického kongresu, Praha, 29. - 31. 10. 1995, s. 79

Eiselt, J., Racek, J., Jeřábek, Z., Holeček, V., Kohoutková, L., Šefrna, F., Opatrný, K.: Influence of acetate - free biofiltration (AFB) and bicarbonate hemodialysis (HD) on lipid peroxidation and antioxidant system. Abstracts of XXXIInd Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, Athens (Greece), 11. - 14. 6. 1995, s. 238

Holeček, V., Racek, J.: Význam volných radikálů v diabetologii. Súhrny prednášok a posterov V. diabetologicko-biochemických dní, Bardejovské Kúpele, 27. - 28. 10. 1995

Holeček, V., Racek, J.: Antioxidační ochrana organismu.Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Krejčová, I., Opatrný, K.: Vliv dialyzačních membrán na lipoperoxidaci a antioxidační faktory. Abstrakta XXVI. Slovenského nefrologického kongresu s medzinárodnou účasťou, Košice, 17. - 20. 4. 1996, s. 39

Kohout, J., Holeček, V., Machartová, V., Racek, J., Jeřábek, Z., Senft, V.: Beobachtung des Einflusses von freien Radikalen bei Arbeitern mit Styrolexposit 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitzmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM), Wiesbaden, 6. - 9. 5. 1996, Abstract P 18

Holeček, V., Racek, J., Krejčová, I.: Ovlivnění aterosklerózy antioxidanty ve výživě. Abstrakta symposia Atherosklerosa - diagnostika, léčba, prevence, Česká Třebová, 26. - 30. 6. 1996, s. 15 - 16

Racek, J., Veselá, E., Třeška, V., Holeček, V., Valenta, J.: Free oxygen radicals in patients during renal transplantation. Abstracts of XXXIIIrd Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, June 18 - 21, 1996, Amsterdam, s. 416

Dtto: Sborník Symposia klinické biochemie FONS 1996, Luhačovice, 7. - 9. 10. 1996, s. 89 (P 10)

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Opatrný, K. Jr.: The long term effect of hemodialysis (HD) and acetate-free biofiltration (AFB) on lipid peroxidation and the antioxidant system. Abstracts of XXXIIIrd Congress of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association, June 18 - 21, 1996, Amsterdam, s. 312

Racek, J., Eiselt, J., Holeček, V., Krejčová, I.: Extra- and intracellular antioxidative defense in patients under regular dialysis treatment. Preccedings of the XVI. International Congress of Clinical Chemistry, London (UK), 8. - 12. 7. 1996, p. 276

Dtto: Sborník Sympozia klinické biochemie FONS 1996, Luhačovice, 7. - 9. 10. 1996, s. 83 (P 4)

Steinerová, A., Racek, J., Holeček, V.: Changes in antioxidative defense of hyperlipidemic patients treated with fenofibrate and alpha-tocopherol. Proccedings of the XVI. International Congress of Clinical Chemistry, London (UK), 8. - 12. 7. 1996, p. 298

Rokyta, R., Holeček, V., Racek, J., Starec, M., Rašková, H., Šťastná, H.: The changes of lipoperoxidation in the brain after painful stress stimulation. Abstracts of 8th World Congress on Pain, Vancouver (British Columbia, Canada), 17. - 22. 8. 1996, s. 25

Rokyta, R., Holeček, V., Krejčová, I., Puls, M., Racek, J., Šťastná, H., Yamamotová, A.: The free radicals changes in the raťs brain after the nociceptive stimulation. Abstracts of 7th International Symposium "The Pain Clinic", Istanbul (Turkey), 2. - 6. 10. 1996, p. 341 (P.8)

Kadeřábková, O., Holeček, V., Kohout, J., Racek, J., Senft, V., Krejčová, I.: Ovlivnění ukazatelů působení volných radikálů u pracovníků z rizika styrenu antioxidační léčbou. Súhrny prác VI. Martinských dní pracovného lekárstva a toxikológie so zahraničnou účasťou, Martin, 17. - 18. 10. 1996, s. 13

Racek, J., Veselá, E., Třeška, V., Holeček, V.: Volné kyslíkové radikály u nemocných při transplantaci ledviny. Souhrny přednášek 26. českého nefrologického sjezdu, Brno, 17. - 19. 11. 1996, s. 23

Eiselt, J., Racek, J., Holeček, V., Opatrný, K. Jr.: Hemodialýza (HD) a bezacetátová biofiltrace (AFB) - vliv na nutrici, anémii a antioxidační obranu. Souhrny přednášek 26. českého nefrologického sjezdu, Brno, 17. - 19. 11. 1996, s. 42

Rokyta, R., Holeček, V., Racek, J.: Les changements des radicaux libres dans l’écorce cérébrale apr`es la stimulation douleureuse chez le rat. Société de physiologie, 63`eme Congres, Strasbourg (France), 20. - 22. 12. 1995, Abstract MOO9

Rokyta, R., Hassmannová, J., Holeček, V., Krejčová I., Puls, M., Racek, J., Yamamoto, A.: Changes of free radicals after chronic nociceptive stimulation during rat ontogeny. Second conference of the Czech neuroscience society with international participation, Praha, 20. - 22. 10. 1996, Programme and Abstracts, p. 21

Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Jeřábek, Z., Sláma, V.: The influence of antioxidants on the quality of stored blood of blood donors. Vox Sanquinis, 72, 1997, č. 1, s. 16 – 19 (IF 1,430)

Racek, J., Veselá, E., Třeška, V., Holeček, V., Valenta, J.: Free oxygen radicals in patients during renal transplantation. Klin. Biochem. Metab., 5(26), 1997, č. 2, s. 86 - 91

Kadeřábková, O., Racek, J., Kohout, J., Holeček, V., Senft, V., Krejčová, I.: Ovlivnění ukazatelů působení volných radikálů u pracovníků z rizika styrenu antioxidační léčbou. Vnitř. Lék., 43, 1997. č. 6. s. 388 - 391

Kučera, M., Racek, J., Holeček, V., Krejčová, I.: Volné radikály a antioxidační systém u revmatických onemocnění (hodnocení některých ukazatelů). Čes. Revmatol., 6, 1997, č. 1, s. 14 - 17

Holeček, V., Racek, J.,Jeschke, J., Zima, T., Krejčová, I.: Einfluss von Vitaminen, Mineralstoffen und spurenelementen auf ausgewählte biochemische und spiroergometrische parameter bei Rauchern. Erfarungsheilkunde, 1997, č. 10, s. 590 - 598

Racek, J., Holeček, V., Eiselt, J., Veselá, E., Krejčová, I., Třeška, V., Opatrný, K., Valenta, J.: Volné radikály a onemocnění ledvin Klin. Biochem. Metab., 5(26), 1997, s. 92 - 97

Holeček, V., Racek, J.: Kritický přístup k teorii vzniku aterosklerózy účinkem volných radikálů na lipoproteiny. Klin. Biochem. Metab., 5(26), 1997, č. 2, s. 80 - 85

Racek, J., Holeček, V.: Antioxidační kapacita a ochrana před volnými radikály. Anesteziol. Neodkl. Péče, 8, 1997, č. 2, s. 83 - 85

Racek, J., Holeček, V.: Antioxidační ochrana organismu - od teorie k praxi. Diagnóza, 4, 1997, č. 1, s. 3 - 10

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály (VR) v gastroenterologii a jejich detoxikace výživou. Klin. Biochem. Metab., 5(26), 1997, Supplementum, s. 26 - 27

Racek, J., Holeček, V.: Co víme o antioxidantech Vitalita, 3, 1997, č. 9, s. 20

Holeček, V., Racek, J.: Význam volných radikálů u nádorového bujení. Zdrav. noviny, 16, 1997, č. 21, příloha Zdrav. listy, s. 12

Racek, J., Třeška, V., Chytra, I., Eiselt, J., Holeček, V., Veselá, E., Herynková, R.: Působení volných radikálů u některých akutních stavů v medicíně. Sborník abstrakt vědecké konference MEDI 97 na téma „Akutní stavy v medicíně“, Plzeň, 6. - 8. 3. 1997, s. 51

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály při hodnocení tíže kritických stavů. Souhrny přednášek a posterů XIII. vědeckého kongresu „Metabolická intensivní péče a umělá výživa“, Hradec Králové, 4. - 6. 6. 1997

Racek, J., Holeček, V., Krejčová, I.: Influence of antioxidants on lipide and other biochemical parameters by heavy smokers. 9th International Dresden Symposium on Lipoproteins and Atherosclerosis, Dresden, (Germany), 27. - 29. 6. 1997, Final Program and Abstracts, s. 68

Racek, J., Holeček, V., Krejčová, I.: Vliv antioxidantů na metabolismus lipoproteinů a volných radikálů u kuřáků. Symposium Atherosklerosa 97 - diagnostika, léčba, prevence, Česká Třebová, 2. - 6. 7. 1997, Program a abstrakta, s. 48

Dtto: Sborník abstrakt Vědecké konference MEDI 98 a Plzeňských lékařských dnů, Plzeň, 5. - 7. 3. 1998, s. 31

Holeček, V., Racek, J.: Kritický přístup k teorii vzniku aterosklerózy účinkem volných radikálů na lipoproteiny. Symposium Atherosklerosa 97 - diagnostika, léčba, prevence, Česká Třebová, 2. - 6. 7. 1997, Program a abstrakta, s. 26

Racek, J., Holeček, V., Krejčová I.: Clinical significance of extra- and intracellular markers of antioxidative defence. Abstracts of 12th IFCC European Congress of Clinical Chemistry, Basel (Switzerland), 17. - 21. 8. 1997, s. 108 – 109

Kadeřábková, O., Racek, J., Kohout J., Holeček, V., Senft V., Krejčová I.: Ovlivnění ukazatelů působení volných radikálů u pracovníků z rizika styrenu antioxidační léčbou. Abstrakta 3. Celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie Hradec Králové, 29. 9. - 1. 10. 1997, s. 82

Racek, J., Holeček, V., Krejčová I.: Influence of Antioxidants on Lipid and other Biochemical parameters in Heavy Smokers. Abstrakta 3. Celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie Hradec Králové, 29. 9. - 1. 10. 1997, s. 90 – 91

Racek, J., Holeček, V.: Prevence aterosklerózy z hlediska volných radikálů.Abstrakta XIV. Konference o arteriální hypertenzi a VI. Konference preventivní kardiologie Plzeň, 15. - 17. 10. 1997

Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Faltysová J., Krejčová I.: What is the Source of Free Radicals Causing Haemolysis in Stored Blood? Abstrakta 3. Celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie Hradec Králové, 29. 9. - 1. 10. 1997, s. 90

Racek, J., Holeček, V., Krejčová I.: Clinical Significance of Extra- and Intracellular Markers of Antioxidative Defence. Abstrakta 3. Celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie Hradec Králové, 29. 9. - 1. 10. 1997, s. 90

Racek, J., Holeček, V., Veselá, E., Třeška, V.: Význam suplementace antioxidanty u akutních stavů. Zborník prednášok Dní parenterálnej a enterálnej výživy - 6. konferencie SSPEV s medzinárodnou účasťou, Banská Bystrica (Slovensko), 12. - 14. 11. 1997, s. 12 - 14

Rokyta, R., Holeček, V., Krejčová, I., Puls, M., Racek, J., Smetanová, H., Šťastná, H., Yamamoto, A.: The evaluation of neuropathic pain and its treatment in animal model by using of free oxygen radical changes. Books of Abstracts, II Congress of the European Federation of IASP Chapters, Barcelona (Spain), 23. - 27. 9. 1997

Rokyta, R., Holeček, V., Krejčová, I., Puls, M., Racek, J., Smetanová, H., Šťastná, H., Yamamoto, A.: The evaluation of neuropathic pain and its treatment in animal model by using free oxygen radical changes. Pain in Europe, Abstracts, s. 236 - 237, 1997

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály v gastroenterologii a antioxidanty ve výživě. Čes. Slov. Gastroent., 52, 1998, č. 1, s. 14 - 16

Kučera, M., Racek, J., Holeček, V., Krejčová, I.: K otázce možného významu volných radikálů v etiopatogenezi osteoartrózy. Čes. Revmatol., 7, 1998, č. 4, s. 175 – 177

Machartová, V., Racek, J., Kohout, J., Holeček, V., Krejčová, I., Senft, V.: Ukazatelé působení volných radikálů u pracovníků v riziku olova. Vnitř. Lék., 44, 1998, č. 2, s. 83 – 85

Chytra, I., Machart, S., Bosman, R., Frdlík, J., Lejčko, J., Chlebo, P., Voborníková, J., Racek, J., Holeček, V., Koudela, K.: Ovlivnění produkce volných radikálů při operačním traumatu podáním Indomethacinu - předběžná zpráva. Anest. Neodklad. Péče, 9, 1998, č. 2, s. 68 - 73

Kučera, M., Racek, J., Holeček, V., Trefil, L.: Význam volných radikálů v patogeneze revmatických chorob a možnosti snížení jejich patogenního působení. Vnitř. Lék., 44, 1998, č. 12, s. 702 - 706

Zima, T., Crkovská, J., Štípek, S., Holeček, V., Racek, J.: Stanovení oxidovaného lipoproteinu nízké hustoty spektrofotometricky. Klin. Biochem. Metab., 6(27), 1998, č. 2, s. 72 – 76

Holeček, V., Racek, J.: Poškození látek a tkání volnými radikály a kritické stavy. Anesteziol. Neodkl. Péče, 9, 1998, č. 2, s. 64 - 67

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály a kouření. Klin. Biochem. Metab., 6(27), 1998, č. 1, s. 14 – 16

Racek, J., Holeček, V.: Bioflavonoidy a jejich antioxidační vlastnosti. Klin. Biochem. Metab., 6(27), 1998, č. 1, s. 17 - 20

Rokyta, Z., Racek, J., Holeček, V., Marik, J. J.: I. Volné radikály a antioxidanty v gynekologii. Čes. Gynekol., 63, 1998, č. 4, s. 334 – 339

Rokyta, Z., Racek, J., Holeček, V., Marik, J. J.: II. Volné radikály a antioxidanty v porodnictví. Čes. Gynekol., 63, 1998, č. 4, s. 340 - 345

Racek, J., Holeček, V., Senft, V.: Metabolismus a význam selenu z hlediska volných radikálů. Klin. Biochem. Metab., 6(27), 1998, č. 3, s. 166 - 171

Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály a naše zdraví Zdravá rodina, příloha deníků Bohemia, 1998, č. 12, s. 10 - 11

Machartová, V., Racek, J., Kohout, J., Holeček, V., Krejčová, I., Senft, V.: Ukazatelé působení volných radikálů v riziku olova. Sborník abstrakt Vědecké konference MEDI 98 a Plzeňských lékařských dnů, Plzeň, 5. - 7. 3. 1998, s. 24

Machartová, V., Racek, J., Kohout, J., Holeček, V., Krejčová, I., Senft, V.: Beeinflussung von Indikatoren fur freie Radikale bei Arbeitnehmern mit Bleibelastung. Deutsche Gesselschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin E. v., 38. Jahrestagung , Wiesbaden, 11. 14. 5. 1998, P51 Dokumentationsband über die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesselschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin E. v. in Wiesbaden, 11. – 14. 5. 1998 „Gesudheitsgefahren durch biologische Arbeitsstoffe Neuro-, Psycho- und Verhaltenstoxizität. Rindt-Druck Fulda, s. 645 – 6

Holeček V., Racek J., Trefil L.: Volné radikály a antioxidanty. Sborník 13. Konference „Technologie a hodnocení výrobků nápojového průmyslu“, Plzeň, 26. - 27. 5. 1998, s. 9

Trefil, L., Racek, J., Holeček, V.: Antioxidanty v potravě a nápojích. Sborník 13. Konference „Technologie a hodnocení výrobků nápojového průmyslu“, Plzeň, 26. - 27. 5. 1998, s. 11

Racek, J., Rokyta, R., Holeček, V., Puls, M., Šťastná, H., Krejčová, I., Yamamotová, A.: Free radicals in brain of the rats after the nociceptive stimulation. Book of abstracts of 8th Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry, Kuala Lumpur (Malysia), 11. - 16. 10. 1998, P 93

Racek, J., Rokyta, R., Holeček, V., Puls, M., Šťastná, H., Trefil, L., Yamamotová, A.: Free radicals in animal pain model: influence of antioxidants and analgesics. Book of abstracts of 8th Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry, Kuala Lumpur (Malaysia), 11. - 16. 10. 1998, P 191

Holeček, V., Racek, J.: Potenciální markery kardiovaskulárních chorob z hlediska volných radikálů (VR). Sborník Sympozia klinické biochemie FONS´98, KarlovyVary 26. - 28. 9. 1998, s. 46

Racek J., Holeček V., Trefil L.: Indikátory oxidačního stresu z hlediska kardiovaskulárních chorob I. Problematika lipoperoxidace. (The markers of oxidative stress from the view of cardiovascular diseases. I. The problem of lipoperoxidation.) Vnitřní lékařství 45, 1999, 367-372.

Racek J., Holeček V., Trefil L.: Indikátory oxidačního stresu z hlediska kardiovaskulárních chorob. II. Dusíkaté látky, AGE-látky a antioxidanty. (Indicators of oxidation stress from the aspect of cardiovascular diseases. II. Nitrogenous substances, AGE-substances and antioxidants.) Vnitřní lékařství 46,1999, 373-378.

Racek J., Novák L., Holeček V., Šrámek V.: Oxid dusnatý-jeho metabolismus a význam pro organismus. (Nitric oxide: its metabolism and importance for an organism.) Anest. Neodkl. Péče 10, 1999, 169-173.

Racek, J., Holeček, V.: Nové specifické markery lipoperoxidace - isoprostany. Klin. Biochem. Metab., 728), 1999, č. 2, s. 88 - 91

Racek, J., Holeček, V., Trefil, L.: Ubichinol Q-10 (koenzym Q-10). Klin. Biochem. Metab., 728), 1999, č. 2, s. 92 – 95

Racek, J ., Holeček, V.: Vznik volných radikálů a enzymy. Klin. biochem. Metab., 7(28), 1999, č. 3, s. 158 - 163

Racek, J., Holeček, V., Trefil, L.: Antioxidans a nootropicum Ginkgo biloba. Zpravodaj lékařského grémia, odborný občasník lékařského grémia Finclubu, č. 2, 1999, s. 5 - 6

Kučera, M., Racek, J., Holeček, V., Trefil, L.: Volné radikály kyslíku, jejich metabolity a terapie revmatických chorob. Sborník Vědecké konference MEDI 99 a Plzeňské lékařské dny, Plzeň, 24. - 26. 2. 1999, s. 16

Třeška, V., Valenta, J., Racek, J., Holeček, V.: Reperfuzní syndrom u akutních a programových operací v cévní chirurgii. Sborník Vědecké konference MEDI 99 a Plzeňské lékařské dny, Plzeň, 24. - 26. 2. 1999, s. 34

Varvařovská, J., Stožický, F., Pomahačová, R., Racek, J., Holeček, V., Trefil, L.: Vyšetření markerů oxidačního stresu u skupiny juvenilních diabetiků a jejich příbuzných. Sborník Vědecké konference MEDI 99 a Plzeňské lékařské dny, Plzeň, 24. - 26. 2. 1999, s. 35

Racek J., Holeček V.: Enzymy a antioxidační ochrana organismu. Klin. Biochem. Metab. 7, 1999, 232-238.

Racek J., Kučera M., Holeček V., Trefil L., Pašek Z.: Vliv suplementace vitaminy a stopovými prvky na ukazatele antioxidační ochrany u nemocných s revmatickými chorobami. Klin. Biochem. Metab. 7, 1999, 239-242.

Racek, J., Holeček, V., Trefil, L.: Trans-resveratrol a červená vína. Zpravodaj lékařského grémia, odborný občasník lékařského grémia Finclubu, č. 2, 1999, s. 8

Racek, J., Holeček, V.: Enzymy a volné radikály. Chem. Listy, 93, 1999, 774-780.

Pešek, M., Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály a onemocnění plic. Stud. Pneumol. Pthiseol. 59, No.5, 211-215, 1999.

Rokyta R., Holeček V., Konečná I., Krsová D., Racek J., Trefil L., Yamamoto A.: The effect of melatonine on the level of free oxygen radicals after nociceptive stimulation. 8th world Congress the Pain Clinic, May 6-10, Tenerife, Canary Islands, Spain, 1998.

Holeček V., Racek J.: Volné radikály a antioxidanty u sportovní zátěže. Kniha MEDSport symposia, Agentura MedVěd 2000, ISB80-238-4667-1, str.83-84, 5.mezinárodní symposium o zdraví sportovců a zdravém způsobu života 15.-16.3.2000 Brno.

Jurčovičová J., Švík K., Rovenský J., Stančíková M., Zorad Š., Konečná I., Holeček V.,Trefil L., Racek J., Rokyta R.: Supression of adjuvant arthritis in rats with chronic bromocriptine treatment does not prevent associated oxidative stress. Internat. J. Immunopathol. Pharmacol. 13, No1, 31 - 37, 2000.

Holeček V., Racek J., Trefil L.: Volné radikály a antioxidanty ve výživě a jejich vztah k onemocněním. Publikace RANDOX - seminář „Antioxidační kapacita a její využití při výrobě piva a vína. 11.dubna 2000, str. 3-7. Plzeňský Prazdroj a.s., Plzeň.

Trefil L., Racek J., Holeček V., Vozdecký J.: Antioxidační kapacita piva a vína. Publikace RANDOX - seminář „Antioxidační kapacita a její využití při výrobě piva a vína. 11.dubna 2000, str. 25-27, Plzeňský Prazdroj a.s., Plzeň.

Rokyta R., Stopka P., Holeček V., Konečná I., Parara S.: Hydroxyl and nitroxide radicals changes after the nociceptive stimulation and melatonin application. Chinese J. Pain Med. 6, (1S), 2000, 56.

Fikrle T., Resl V., Racek J., Holeček V.: Antioxidanty a ochrana kůže před působením UV záření. Čas. lék. čes. 139 (12), 2000, 358-360.

Holeček V., Racek J.: Volné radikály a antioxidanty u některých dosud málo sledovaných nemocí a stavů. Chem. Listy, 94, 2000, 659-660.

Pešek, M., Racek, J., Holeček, V.: Volné radikály v patogeneze a terapii karcinomu plic. Stud. Pneumol. Pthiseol., 60, 2000, č.3, str. 99-103

Yamamoto A., Starec M., Holeček V., Racek J., Trefil L., Rašková H., Rokyta R.: Anticipation of acute stress in isoprenalin-sensitive and –resistant rats: strain and gender differences. Pharmacology  Toxicology (Denmark) 87, 2000, 161 – 168.

Konečná I., Parara S., Stopka P., Trefil L., Racek J., Holeček V., Rokyta R.: An attempt to influence reactive oxygen species in rat brain cortex after painful stimulation with exogenous melatonin. Physiol. Res. 49 (4), 2000,

Holeček V., Racek J.: Volné radikály a životní prostředí. Postgraduální lékařské dny Plzeň 2001, 15. – 16.února, str.4, UKLF Plzeň.

Racek J., Holeček V., Říčařová R.: Volné radikály a antioxidanty v očním lékařství. Klin. Biochem. Metab. 9(30).2001, No1, str. 20 – 24.

Resl V., Racek J., Holeček V., Fikrle T., Cetkovská P.: Volné kyslíkové radikály v kožním lékařství. (Free oxygen radicals in Dermatology.) Čes.-slov. Derm. 76 (2), 2001, 83-89.

Racek J., Holeček V., Sedláček D., Panzner P.: Volné radikály v imunologii a u infekčních chorob. (Free radicals in Immunology and in Infectious diseases). Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 50 (2), 2001, 87-91.

Konečná I., Holeček V., Racek J., Trefil L., Rokyta R.: Antioxidační účinek melatoninu. Čas. lék. čes. 140 (9), 2001, 262 – 266.

Racek J., Rokyta Z., Holeček V., Trefil L., Nový J., Švec M.: Free radicals and antioxidants in pregnancy and delivery. Clin. Chem Lab. Med. Euromedlab 2001, Prague May 26 – 31, 2001, S 120.

Racek J., Holeček V., Trefil L.: Antioxidative properties of ascorbic acid. Čas. Lék. Čes. 139 (19), 2000, 583 – 587.

Racek J., Holeček V., Trefil L.: Víno jako antioxidant. Čes. a slov. Gastroent. a Hepatol. 55 (3), 2001, 110 – 113.

Racek J., Holeček V., Průcha P., Trefil L., Vinson J.A.: Zdravotní účinky piva z hlediska volných radikálů a antioxidantů. (Health effects of beer from the angle of free radicals and antioxidants.) Kvasný Prům. 47 (7-8), 2001, 206 – 208.

Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Faltysová, J., Krejčová, I.: What is the source of free radicals causing hemolysis in stored blood? Physiol. Res. 50, 2001, 383 – 388.

Holeček V., Liška J., Racek J.: Výživa u vegetariánů s ohledem na matku a dítě. Vox Pediatriae 1, 2001, 27-28.

Pekárková I., Parara S., Holeček V., Stopka P., Trefil L., Racek J., Rokyta R.: Does exogenous melatonin influence the free radicals metabolism and pain sensation in rat? Physiol. Res. 50 (6), 2001, 595-602.

Holeček V., Rokyta R., Racek J.: Volné radikály, antioxidanty a stárnutí. Postgraduální lékařské dny Plzeň 14.-16. února 2002, LF KU v Plzni, str.7.

Holeček V., Racek J., Trefil L., Rokyta R.: Vyšetřování mozkomíšního moku z hlediska volných radikálů a antioxidantů u některých onemocnění CNS. Československá fyziologie 51 (2), 2002, 95-98 (129-132)

Holeček V.: Vztah mezi volnými radikály, antioxidanty a acidobazickou rovnováhou. Klin. Biochem. Metabol. 2, 2002, 131-132.

Holeček V., Liška J.: Volné radikály a antioxidanty v imunologii a u infekčních chorob. Vox Pediatriae 2 (6), 2002, 30.

Rajdl D., Rokyta Z., Holeček V., Trefil L., Novotný Z., Racek J.: Oxidační stres během porodu: vaginální porod vs sectio Caesarea. Symposium klinické biochemie Pardubice 22.9. – 24.9. 2002, Sborník FONS 2002, str. 124.

Rajdl D., Rokyta Z., Holeček V. KBM 01/2002; 10(3).

Holeček V., Liška J.: Antioxidační vlastnosti mléka. Vox pediatriae 3, č.7, 2003, 42.

Rokyta R., Holeček V., Pekárková I., Krejčova J., Racek J., Trefil L., Yamamoto A,: Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgesics. Neuroendocrinology Letters 2003, 24 (5), 304-309. ISSN 0172-780X

Rokyta R., Holeček V., Stopka P.: The evaluation of pain by using the special biochemical indicators – free oxygen radicals measured by EPR method. Kongres IBRO, Praha 10. – 16.7. 2003, Abstract Book No 1150.

Holeček V., Rokyta R., Racek J.: Volné radikály, antioxidanty a stárnutí. Vox pediatriae 2003 (prosinec) 3 (10), 15-19

Holeček V., Racek J., Rokyta R.: Tioredoxin reduktáza – významný antioxidant. Klin. Biochem. Metab. 12 (33), 2004, No 4 , p.211-214 v

Holeček V., Liška J., Racek J., Rokyta R.: Význam volných radikálů a antioxidantů u sportovní zátěže. Československá fyziologie 53 (2), 2004, p. 76-79.

Holeček V.: Intracellular antioxidant protection with respect to atherosclerosis. Atherosklerosa 2004, ISBN 80-239-3523-2, 15. - 17. 9. 2004, Praha, Sborník str. 48.

Rokyta R., Stopka P., Holeček V., Křikava K., Pekárková I.: Direct measurement of free radicals in the brain cortex and the blood serum after nociceptive stimulation in rats. Neuroendokrinology Letters 25 (4), 2004, pp. 252-256.

Holeček V., Liška J., Racek J., Rokyta R., Holečková D., Rokyta P.: Fertilita z hlediska volných radikálů a antioxidantů. Klin. Biochem. Metab. 12 (33), No 4., 2004, str. 208 – 210.

Holeček V., Rokyta R.: Volně radikálová teorie stárnutí. Čes. Ger. Rev. 2005, 3(1), 27-33. Holeček V.: Mohou antioxidanty ovlivnit vznik a průběh atherosklerózy? (Are the antioxidants able to influence the iniciation and the progression of atherosclerosis? Pokroky v klinické biochemii 2005, Sborník abstrakt přednášek a posterů,, VII. Celostátní sjezd české společnosti klinické biochmie, 11.-13.9.2005, Olomouc, str 34-35.

Holeček V., Racek J., Liška J.: Volné radikály u septických stavů. Klin. Biochem. Metab. 2004, 12(33), No 2, p.101-105.

Holeček V.: Volné radikály, antioxidanty a další látky u obezity. Anti-aging, AMPS, 2006, 2, str. 22-24.

Rokyta R., Holeček V., Stopka P.: Volné radikály. Vesmír 85, 2006, 10, 617-619.

Holeček V.: Volné radikály, antioxidanty a jak dále? Klin. Biochem.Metab. 14(35), 2006, No 3, p. 140-145.

Holeček V.: Deprese a stárnutí. Anti-aging, 2006 (3,4), str. 26 – 29.

Votruba M., Holeček V.: Diabetes mellitus, metabolic syndrome and free radicals. Atherosklerosa 2007, symposium, Praha 12. - 14. září 2007, str. 110-113.

Holeček V.: Volné radikály, antioxidanty a kouření. Anti-aging, 2007, 2-3, str. 26-33.

Holeček V., Liška J., Sobotová Š.: Jak kouření poškozuje zdraví volnými radikály. Vox pediatriae 2007, 7 (10), 30-31.

Holeček V., Mašek V., Hecová H., Zicha A., Netolický J.: Volné radikály a antioxidanty ve stomatologii. Čes. Stomatol. 2008, 108(1), 20-23.

Holeček V., Rokyta R., Stopka P., Vlasák R.: Singletový kyslík (1O2), jeho přeměny a biologické účinky. Československá fyziologie 2007, 56(4), 152-157.

Holeček V., Rokyta R., Vlasák R.: Gynoidní a androidní obezita. Československá fyziologie 2007, 56(4), 149-151.

Holeček V., Rokyta R.: Vliv kouření a volných radikálů na antioxidační ochranu a na patogenezi některých nemocí. Prakt. Lék. 2008, 88(1): 22 – 30.

Holeček V., Sobotová Š.: Volně radikálová teorie stárnutí. Postgraduální lékařské dny Plzeň, 2008, Nemoci ve stáří, Sborník str.3.

Rokyta R., Holeček V., Hálová J., Křížová J., Stopka P., Fricová J.: Přímé měření volných radikálů metodou pro hodnocení bolestivé stimulace. Zbornik abstraktov 84. Fyziologických dní v Martině, 2008, str. 109.

Holeček V., Liška J., Sobotová Š.: Jak kouření poškozuje zdravívolnými radikály. Vox pediatriae 2007, 7(10), str. 30-31.

Holeček V., Rokyta R., Vlasák R.: Antioxidanty a jejich gastrointestinální absorpce a interference jejich účinků. Československá fyziologie, 57, 2008, č.1, 24-32.

Holeček V.: Volné radikály a antioxidanty v dětském očním lékařství. Vox pediatriae 8, 2008 (10), str. 20-22.

Holeček V., Slípka J., Sobotová Š., Slouka D., Rokyta R.: Volné radikály a antioxidanty v otorhinolaryngologii. Československá fyziologie 57, 2008 (2-3): 4-10.

Rokyta R., Stopka P., Kafuňková E., Křížová J., Fricová J., Holeček V.:The evaluation of nociceptive intensity by using free radicals direct measurement by EPR method in the tail of anaesthetized rats. Neuroendocrinology Letters 29, 2008(6): 1007-1014.

Holeček V., Špinar J., Ludka O., Vlasák R., Maňasková D., Rokyta R., Trnka D.: Význam stanovení oxidačního stresu, metody FORT a FORD. Sborník Atherosklerosa 2009, Praha 9. - 11. září 2009, ISBB 978-80-254-5389-6, str. 14 – 21

Holeček V.: Oxidační stres, jeho stanovení a účinek. (Oxidative stress its evaluation and effects.) Československá fyziologie, 58, 2009(2):53-60. ISSIN 1210-6313.

Holeček V.: Oxidační stres u nádorových onemocnění. Souhrn abstrakt Plzeň, 9. - 11. 2. 2010, Postgraduální lékařské dny Plzeň, 2010., str. 6.

Holeček V.: Lymfedém a volné radikály, Lympho 2010, 15.-16.X., Praha, Abstrakta , str. 36.

Holeček V.: Oxidační stres u nádorových onemocnění. Klin. Biochem. Metab. 18(39), 2010, No 4, p. 225-230.

Rokyta R., Holeček V., Nohel P., Vlasák R.: Oxidační stres. VESMÍR, roč. 90 (141), 2011/6, 357- 359.

Holeček V. Racek J.: Antioxidační kapacita v potravinách a nápojích. P26. Klinická biochemie a metabolismus, vol. 19, 2011, 202.

Holeček V.: Význam antioxidační kosmetiky FINCLUBU. Zpravodaj Lékařského grémia, Konference LG, 19. 5. 2012, BVV Brno, str. 12 – 13.

Holeček V., Liška J.: Prevence onemocnění již od dětského věku – antioxidanty ve výživě. Vox pediatriae, 2013, 13(6): 33-34.

R. Rokyta, P. Stopka, E.Kafuňková, J.Křížová, J.Fricová, V.Holeček: The evaluation of nociceptive intensity by using free radicals direct measurement by EPR method in the tail of anaestezided rats. ….

Racek J., Holeček V., Sedláček D.: Free radicals in immunology and infectious diseases. Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie: časopis Společnosti 05, 2001 50(2):87-91.

Miller j., Coleen G. Le Prell, L.Rybak et al. (V.Holeček, R.Rokyta, J.Slípka: Free Radicals in ENT Pathology, 2015, chapter 24, pp 479-492 ) ISSN 2197-7224, ISSN 2197-7232 (electronic), ISBN 978-3-319-13472-7, DOI 10.1007/978-3-319-13473-4. (e book). Human Press is a brand of Springer. Springer International Publishing AG Schwitzerland (www.springer.com)

Rokyta R., Holeček V.: Lymfatický oběh a lymfedém. Čs.Fyziologie 2019, 68(2),73-77

Holeček V., Liška J.: Alergie a volné radikály. Vox pediatriae, 2016,16(3):16-17.

Holeček V., Rokyta R.: Chronický únavový syndrom. Československá fyziologie, 65, 2016, 69-74.

Holeček V. Rokyta R.: : Possible etiology and treatment of amyotrophic lateral sclerosiss. Neuroendocrinology letters 02/2018,38(8):528-531.

Holeček V., Liška j.:Význam plodové vody pro vývoj fetu. Vox pediatriae 2018, 18(9):28-29.

Rokyta R., Lejčko J., Houdek K., Trefil L. Nedvídek J., Fricová J.,Holeček V.: The Glycation Products Before and After Therapy for Acute and Chronic Pain. Physiol. Res. 67 (Suppl. 4):S68- S688, 2018.

Holeček V.: Čich a chuť v době epidemie koronasviru. Revue české lékařské akademie 2020, 16, 10-11.

Rokyta R., Holeček V.: Volně radikálová teorie patofyziologie gastrointestinálních malignity. Revue české lékařské akademie 2020, 16,18-20.

Holeček C., Rokyta R.:Coronavirus Infection. oxidative stress in ENT, Otolaryngol.Rhinol.2020,4,021-022.

**Seznam zkratek:**

|  |  |
| --- | --- |
| A | adenin |
| ABR | acidobazická rovnováha |
| AGE | advanced glycation end.products |
| ALS | amyotrofická laterální skleróza |
| AO(C) | antioxidant (capacity) |
| ATP | adenosintrifosfát |
| BMI | body mass index |
| C | cytosin |
| CAT | kataláza |
| CFS | chronický únavový syndrom |
| CHOPN | chronická obstrukční plicní nemoc |
| DHEA. | dihydroepiandrosteron |
| DNA | deoxyribonukleová kyselina |
| ENT | ORL |
| EPR | elektronová paramagnetická tezonance |
| G | guanin |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| GSH | redukovaný glutation |
| GSSG | oxidovaný glutation |
| GPx, GSHPx | glutathion peroxidáza |
| IFN | interferon |
| IG | imunoglobulin |
| IL | interleukiny |
| KoQ10 | koenzym Q10 |
| MDA | malondialdehyd |
| MM | mozkomíšní |
| MPO | myeloperoxidáza |
| NAD(P)H | redukovaný nikotinamiddinukleotid(fosfát) |
| NMN | nikotinová kyselina mononukleotid |
| (NO.) | radikál oxidu dusnatého |
| Nrf2 | nuclear factor erythroid-2 related factor |
| PRPP | fosforibosyldifosfát |
| PUFA | polynenasycené mastné kyseliny |
| ROS | reactive oxygen species |
| SIDS | sudden infant death syndrom |
| SIRT | sirtuin |
| SOD | superoxid dismutáza |
| T | thymin |
| TAC | total antioxidant capacity |
| TBARS | thiobarbituric acid reactive substances |
| THC | tetrahydrocannabinol |
| TNF | tumor necrosis factor |
| U | uracil |
| VR | volné radikály (free radicals) |

**OBSAH:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Str. | 1 |  | Úvod |
|  | 3 |  | Co jsou to volné radikály |
|  | 5 |  | Vznik volných radikálů |
|  | 5 |  | Metody stanovení volných radikálů |
|  | 6 |  | Reakce volných radikálů |
|  | 7 |  | Lipoperoxidace |
|  | 7 |  | Bolest |
|  | 8 |  | Membránové lipidy |
|  | 9 |  | Odstaraňování volných radikálů |
|  | 10 |  | Sterilizace vody volnými radikály |
|  | 10 |  | Antioxidanty |
|  | 12 |  | Některé významné antioxidanty |
|  | 17 |  | Antioxidanty a jejich gastrointestinální absorpce |
|  | 21 |  | Karotenoidy |
|  | 22 |  | Lykopen |
|  | 23 |  | Kyselina askorbová |
|  | 24 |  | Tokoferol |
|  | 25 |  | Kyselina močová |
|  | 25 |  | Kyselina listová |
|  | 26 |  | Kyselina α-lipoová |
|  | 26 |  | Vitamin B12 |
|  | 26 |  | Flavonoidy a polyfenoly |
|  | 28 |  | Pycnogenol |
|  | 29 |  | Glutathion |
|  | 30 |  | Ginkgo biloba |
|  | 30 |  | Melatonin |
|  | 31 |  | Ubichinol |
|  | 32 |  | Resveratrol |
|  | 33 |  | Niacin |
|  | 33 |  | Selen |
|  | 34 |  | Magnesium |
|  | 34 |  | Mangan |
|  | 34 |  | Měď |
|  | 35 |  | Chrom |
|  | 35 |  | Zinek |
|  | 36 |  | Zásady antioxidační terapie |
|  | 36 |  | Antioxidační kapacita potravin a nápojů |
|  | 46 |  | Výživa u vegetariánů |
|  | 55 |  | Antioxidanty a jejich gastrointestinální absorpce |
|  | 59 |  | Antioxidačníá vlastnosti mléka |
|  | 59 |  | Mateřské mléko |
|  | 61 |  | Kravské mléko a jeho vztah k diabetu |
|  | 62 |  | Káva |
|  | 64 |  | Cannabinoidy |
|  | 70 |  | Zásady antioxidační terapie |
|  | 72 |  | Cellagon aurum |
|  | 77 |  | Dietní referenční příjem antioxidantů |
|  | 78 |  | Některé nemoci související s volnými radikály |
|  | 82 |  | Ateroskleróza |
|  | 84 |  | Vaskulární tonus a endotelová dysfunkce |
|  | 86 |  | Modifikovaný LDL-cholesterol |
|  | 94 |  | Intracelulární detoxikace superoxidu |
|  | 95 |  | Vitaminy C a E u aterosklerózy |
|  | 97 |  | Nádory |
|  | 111 |  | Volné radikály a etiologie karcinomu kolon |
|  | 113 |  | Moč |
|  | 115 |  | Stomatologie |
|  | 117 |  | Choroby plic |
|  | 118 |  | Kouření |
|  | 126 |  | Nemoci nervové a duševní |
|  | 128 |  | ORL (ENT) |
|  | 147 |  | Choroby uší |
|  | 154 |  | Kožní lékařství |
|  | 155 |  | Pot |
|  | 159 |  | Transplantace |
|  | 159 |  | Chirurgie a ortopedie |
|  | 160 |  | Gynekologie a porodnictví, fertilita |
|  | 162 |  | Plodová voda |
|  | 164 |  | Volné radikály, antioxidanty v oftalomologii |
|  | 166 |  | Volné radikály a imunita |
|  | 166 |  | Sepse |
|  | 167 |  | Nemoci štítné žlázy |
|  | 168 |  | Transfuzní lékařství |
|  | 168 |  | Gastrointestinální choroby |
|  | 169 |  | Kardiovaskulární systém |
|  | 170 |  | Sport |
|  | 171 |  | COVID-19 |
|  | 176 |  | Vliv volných radikálů a antioxidantů na neurodegenerativní choroby |
|  | 188 |  | Mozkomíšní mok |
|  | 189 |  | Pracovní lékařství |
|  | 189 |  | Stárnutí |
|  | 189 |  | Sirtuiny a volné radikály ve stárnutí |
|  | 202 |  | Sliny |
|  | 204 |  | Lymfatický oběh a lymfedém |
|  | 210 |  | Naše publikace s výše uvedeným tématem |
|  | 228 |  | Seznam zkratek |
|  | 230 |  | Obsah |

**ZDE JE PROSTOR PRO VAŠE PŘIPOMÍNKY, OPRAVY NEBO JINÉ POZNATKY:**

(Zasílejte prosím na e-mailovou adresu [vholecek@volny.cz](mailto:vholecek@volny.cz?subject=ANTIOXIDANTY,%20VOLNÉ%20RADIKÁLY%20A%20SOUVISEJÍCÍ%20NEMOCE%20A%20STAVY%20%20-%20připomínky/opravy/atd.))

(Prosím, uvádějte vše neanonymně, díky!)