

Volné radikály, antioxidanty a jak dále?

Holeček V.

Mulačova nemocnice, Plzeň

SOUHRN

Cíl studie: Ukázat problematiku volných radikálů a antioxidantů v lékařství jako vyvíjející se obor, který zdaleka není v praxi dostatečně využíván.

Typ studie: Souborná.

Název a sídlo pracoviště: OKB Mulačovy nemocnice v Plzni.

Materiál a metody: Zpracování na základě pokusů a literárních údajů hypotézy možných dalších výzkumných problémů a aplikací v praxi.

Výsledky: Popsány možnosti analytiky volných radikálů, jejich detoxikace a odbourávání, poukázáno na aplikace u gastrointestinálních chorob, v gynekologii a porodnictví, v interním lékařství, imunologii, dermatologii, sportovní medicíně, transfuzním lékařství, problematice stárnutí, obezity aj.

Závěr: Je mnoho nedořešených problémů o volných radikálech a antioxidantech, jejichž výzkum a zavedení do praxe může významně ovlivnit kvalitu života.

Klíčová slova: volné radikály, antioxidanty, nemoci z volných radikálů.

SUMMARY

Holeček V.: Free radicals, antioxidants and how further on

Objective: To demonstrate the problems of free radicals and antioxidants in medicine, which is a developing branch not satisfactory utilized in praxis.

Design: Summary.

Settings: Department of clinical chemistry, Mulac hospital, Pilsen.

Material and Methods: There were elaborated on the basis of examinations and literary data the hypotheses of possible research topics and applications in praxis.

Results: There were described analytical possibilities of free radicals and their detoxification and elimination, referred to applications in gastrointestinal diseases, in gynecology and obstetrics, general medicine, immunology, dermatology, sport medicine, in blood donors, aging, obesity and others.

Conclusions: There are many unsolved problems in free radical and antioxidant sphere, their research and application in praxis may significantly influence the quality of the life.

Key words: free radicals, antioxidants, diseases from free radicals.

Má-li klinická biochemie získávat autoritu u klinických pracovníků, nestačí pouze vydávat správné výsledky. Interpretaci si zkušení lékaři dokážou udělat ve většině případů sami, a tak nezbyvá než dodávat klinikům nové metody, poznatky výzkumu a provádět výzkum i sami. Pokusím se proto uvést řadu faktů a hypotéz z úzké problematiky volných radikálů a antioxidantů, které vyžadují ověření v laboratoři a praxi. Pochopitelně v každé kapitole klinické biochemie je možné specifikovat mnoho nových možností diagnózy, terapie a výzkumu. Sám jsem ve věku, který jsme v mládí označovali termínem „velebný kmet“, což bylo jemně označení pro počínající senilitu. Rovněž telomerů ubývá, a tak již realizovat mnoho výzkumných úkolů nedokážu. Abych si usnadnil práci, promiňte mi citaci některých našich vlastních souborných publikací o diskutované tematice, ve kterých je problematika popsána podrobněji včetně bohatších citací literatury.

1. Možnost sledování volných radikálů in vivo

Přímé stanovení volných radikálů se provádí elektrovou paramagnetickou spinovou rezonanční spektrometrií (EPR, též ESR). Princip EPR je podobný nukleární magnetické rezonanci, ale měří nepárové (volné) elektrony místo protonů. EPR je založena na absorpci mikrovlnné energie volnými radikály v silných magnetických polích. Lze kvalitativně i kvantitativně stano-

vovat různé volné radikály. Zatím v ČR lze provádět sledování změn volných radikálů např. v ocase krysy. Jistě by byly zajímavé pokusy např. tvorby volných radikálů kouřením a sledování jejich ovlivnění podáváním antioxidantů u lidí i v časových intervalech. Tímto sledováním by se vyhodnocovala komplexnost antioxidantní ochrany, ale i rychlost a účinnost jednotlivých antioxidantů a jejich kombinací.

2. Odstraňování volných radikálů

Probíhá několika způsoby:

- a) pomocí antioxidantů;
- b) volné radikály jsou pevně zachyceny jinými molekulami a tak zneškodněny (quenching);
- c) při reakci 2 volných radikálů dojde ke sdílení elektronů a volné radikály zaniknou, např. $\text{NO} + \text{OH} = \text{ONOO}^-$. NADH reaguje 100krát rychleji s peroxinitriem než bílkovina, tj. chrání je před nitrací;
- d) volné radikály jsou vylučovány z těla (močí, stolicí, hnisem apod.).

Volné radikály mohou mezi sebou reagovat, býti metabolizovány, jejich neutralizace může být dost obtížná. Antioxidantní obrana musí být komplexní a zahrnovat antioxidanty enzymové, ve vodě a v tucích rozpustné, ale i ionty nutné k tomu, aby v organismu mohla proběhnout jejich syntéza (např. selen pro selenoenzym GPx – glutathionperoxidáza, thioredoxinreduktázu

aj.). Lze použít přírodní zdroje, ale i farmaceutické výrobky, při aplikaci je nutné uvážit množství, dobu a způsob podání, vhodnou kombinaci pro daný účel atd.

Je prokázáno, mj. pomocí ESR, že volné radikály jsou přítomny v moči. Volné radikály pochopitelně mohou působit v močových cestách různá poškození. Např. oxalát v moči může poškodit tubulární buňky tím, že je metabolizován na volné radikály. Močí se mohou vylučovat i AGE-látky (advanced glycosylation end-products). Dusitany a dusičnany v moči vznikají při metabolismu radikálu oxidu dusnatého. Jejich nízká hladina byla prokázána u novorozenců s život ohrožující generalizovanou infekcí. Jako antioxidanty jsou zkoušeny: kyselina lipová, desferal, selen, vitamin C, bílkovina ze syrovátky aj. Antioxidačně působí také albumin a Tamm-Horsfalova bílkovina. Oxidované aminokyseliny v moči mohou odrážet velikost oxidačního stresu.

Pochopitelně i další analyty, jako stolice, mozkomíšni mok [1], exsudát, lymfa, žluč, duodenální a pankreatická šťáva, ale i mnoho radikálů obsahující hnis, hlen aj., by měly být vyšetřovány s ohledem na možnost vzniku různých nemocí a ovlivnění jejich vzniku a průběhu antioxidační terapií.

3. Stomatologie a volné radikály

Záněty v dutině ústní a zubní kazy mají různé příčiny: kyselé pH, rozklad potravy, zvláště glykolýza, mikrobiální flóra aj. Zdá se, že je podceněn vliv velmi agresivních volných radikálů, kterých je v dutině ústní dostatek. Příčinou vzniku je rozklad bílých krvinek, záněty, metabolismus purinových látek, ischemie s následnou reperfuzí, Fentonova reakce vzniku zvláště nebezpečných volných hydroxylových radikálů z peroxidu vodíku katalytickým vlivem kovů (Fe, Hg aj.), vlivem UV ozáření sliznice, kouřením, vdechovanými škodlivinami, příjem potravou aj. Volné radikály mj. uvolňují z dentinu vápník, myeloperoxidáza vytváří škodlivou kyselinu chlornou apod. Dosud málo byl vyzkoušen vliv antioxidantů, slibný vliv selenu, flavonoidů, glutathionu, účinek radikálu oxidu dusnatého, blokáda glykolýzy, zábrana tvorby AGE-látek. Nejsou práce, které by vyhodnocovaly celkovou antioxidační kapacitu slin u různých stavů a nemocí. Podrobnější rozbor problematiky ve stomatologii je připravený do tisku.

4. Gastrointestinální choroby a volné radikály

V ČR je mimořádně vysoký výskyt kolorektálního karcinomu. Je známo, že tlusté střevo je méně odolné proti oxidačnímu stresu než tenké střevo [2]. Rovněž stoupá výskyt Crohnovy choroby a *colitis ulcerans*. Střevo působí i jako bariéra proti mutagenům, karcinogenům a oxidantům v potravě. Ukazuje se, že zde spolupůsobí volné radikály. Ty jsou produkovány zvláště v colon, kde je velké množství ROS (reactive oxygen species) – produkující NADPH oxidázy [3]. Obstipace je provázána zvýšenou incidencí karcinomů, přitom dosud neexistuje studie, která by vyhodnocovala množství volných radikálů ve stolici. Infekce *Helicobacter pylori* působí oxidační stres, což zvyšuje incidenci zánětů a karcinomů [4]. Pod termínem oxidační stres se rozumí porušená rovnováha mezi volnými radikály a antioxidanty ve prospěch radikálů. Jsou ovšem i malé poruchy redox regulace, které neumíme zatím sledo-

vat. U Crohnovy choroby bývá anémie z nedostatku železa. Supplementace železa *per os* však zvyšuje tvorbu volných hydroxylových radikálů Fentonovou reakcí ve střevě, což naopak zhoršuje klinický stav, zvyšuje se lipoperoxidace, klesá množství cysteinu a redukovaného glutathionu a tím o antioxidační ochrana [5]. V metabolismu hydroperoxidů hrají klíčovou roli redukovaný glutathion a NADPH [6]. Klinické vyhodnocování podávání antioxidantů není dosud propracováno.

5. Psychiatrická a neurologická onemocnění a volné radikály

U depresivních stavů je nedostatek serotoninu hlavně v intersynaptickém prostoru. Metabolismus serotoninu uvádí schéma 1.

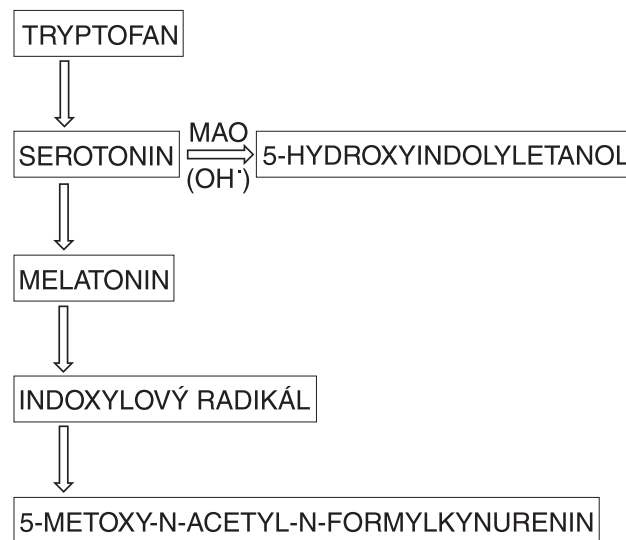


Schéma 1. Metabolismus serotoninu

Serotonin vzniká z tryptofanu. Dále se metabolizuje na melatonin nebo je oxidován monoaminoxidázou (MAO). Může být také oxidován volnými radikály, hlavně volným hydroxylovým radikálem. Antidepresivní léky buď inhibují MAO (IMAO), nebo brání zpětnému vstřebávání serotoninu transportními kanálky do skladovacích měchýřků (léky SSRI). Dosud se však prakticky nepoužívá možnosti inhibovat oxidaci serotoninu volnými radikály. Antioxidanty se totiž musí dostat do malého intersynaptického prostoru, což dokážou jen malé molekuly, jako selen nebo ginkgo biloba. Kombinace léků IMAO nebo SSRI s antioxidanty by mohla urychlit účinek léků, který obvykle nastupuje někdy až s delším zpožděním. Navíc u deprese bývá snižená antioxidační kapacita. Zpětnou přeměnu melatoninu na serotonin umí jen někteří lidé, kteří bývají popisováni jako příjemné asertivní osoby. Nedostatek melatoninu pak je spojován s vyšším rizikem karcinomů. Supplementace antioxidantů u deprese by mohla přinést zlepšení terapie.

U různých onemocnění by mohlo být přínosné sledování volných radikálů a antioxidační kapacity v mozku [7]. Ve stáří je mozek nejzranitelnější volnými radikály, které poškozují neurony, deficit glutathionu společně s oxidací dopaminu snižují kognitivní funkce mozku, oxidace proteinů poškozují paměť. Snižováním průtoku krve mozkem stoupá tvorba oxidu dusnatého jako kom-

penzační mechanismus působící vazodilataci, jeho nadbytek však může být využit na nitraci tyrosinu v bílkovinách a tím je mozek poškozován. Na ochranu paměti u starých lidí se zkouší např. melatonin, glutathion, kyselina alfa-lipoová, beta-karoten a kyselina askorbová. Nic není ideální, je třeba i zde intenzivně na problematice pracovat.

Z hlediska volných radikálů a antioxidantů je mnoho neurologických onemocnění, kde se podílí na vzniku a průběhu nemoci radikály, respektive antioxidanty. Sem patří např. subarachnoidální krvácení, meningitidy, hydrocephalus, Alzheimerova a Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, roztroušená mozkomíšní skleróza, amyotrofická laterální skleróza, schizofrenie aj. [8]. Tato onemocnění lze rozdělit do 4 skupin:

- a) nedostatek scavengerů volných radikálů,
- b) zánětlivá onemocnění,
- c) hemodynamické poruchy,
- d) degenerativní choroby.

Při sledování vlivu bolesti se prokázalo, že nociptivní bolestivá stimulace v mozkové kůře vytváří volné radikály, které zvyšují lipoperoxidaci. I přímé měření pomocí ESR (electron spin resonance) metody prokázalo vzestup ROS látek [9].

6. Gynekologie, porodnictví, fertilita, neonatologie a volné radikály

Volné radikály v tomto oboru jsou nepochybně velmi významné, je mnoho problémů, které je třeba vyřešit. Především je to fertilita – stále stoupá počet neplodných mužů i žen. Membrány lidských spermatozoí obsahují mnoho polynenasycených mastných kyselin. Je známo, že lipoperoxidace snižuje motilitu spermií, volné radikály se uvolňují např. z leukocytů, spermie poškozuje peroxid vodíku, kyselina chlorná, dusičnany aj., neplodní muži mají sníženou antioxidační kapacitu v ejakulátu. V antioxidační obraně je ukazují jako důležité hladiny selenu, zinku, magnézie, L-karnitinu a acetylkarnitinu, redukovaného glutathionu, thioredoxinu, kyselina listová, kyselina askorbová, ginkgo biloba, koenzym Q10 aj. Je zajímavé, že u nedostatku selenu (což je v naší zemi běžné) jsou prioritně zásobovány selenem mozek, reprodukční a endokrinní orgány [10, 11]. Rozhodně by se u infertility měla vyzkoušet antioxidační terapie. I ženská infertilita, malformace plodu, endometrióza, preeklampsie a habituální potraty (opakované ischemie a reperfuze v placentě) nejsou dostatečně sledovány z hlediska volných radikálů [12]. Stejně je tomu u zánětů a nádorů [13].

Zajímavé je sledování volných radikálů a antioxidační obrany v těhotenství. Při porodu dochází k ischemii a reperfuzi, což je významným zdrojem volných radikálů. Zajímavé by bylo i sledování těchto parametrů v placentární krvi u vícečetných těhotenství. Dále u habituálních potratů, u novorozenců, kteří mají nedokonalou antioxidační ochranu a jako antioxidant je velmi významná hladina bilirubinu. Trochu atypický radikál oxidu dusnatého však může podporovat fertilitu, naopak jeho inhibitory pak mají naději působit jako kontraceptiva [14]. Volné radikály spolupůsobí u bronchopulmonální dysplazie, retinopatie, intraventrikulární hemoragie, nekrotizující enterokolitidy aj., především u nedonoše-

ných novorozenců. Důležitá je výživa novorozence, je zajímavé, že mateřské mléko oproti kravskému je odolnější proti lipoperoxidaci a obsahuje některé kovy ve vhodnější formě [15].

7. Ateroskleróza a volné radikály

Zda podávat k prevenci a zpomalení vývoje aterosklerózy antioxidanty má své zastánce i odpůrce. Rozporuplné nálezy, kdy např. ve sklerotickém plátu nalézáme produkty oxidace volnými radikály, např. oxidovaný LDL, ale na druhé straně nesignifikantní protektivní účinek podání antioxidantů vitamínu C a E lze vysvětlit několika důvody. Volně radikálová teorie vzniku aterosklerózy předpokládá, že hlavní škodlivou noxou je oxidovaný LDL. Je známo, že malé denzní molekuly LDL se nejrychleji oxidují, protože jejich antioxidační ochrana je nedostatečná. Určitým obrazem množství malých denzních LDL může dávat aterosklerotický index plazmy log (triacylglyceroly/ HDL-C), který je normálně $\pm 0,15$, příp. celkový cholesterol/ HDL-C. Čím vyšší jsou hodnoty, tím je ohrožení větší. V epidemiologických studiích se obvykle neberou v úvahu fakta, že sledovaná skupina lidí z hospodářsky bohatých zemí konzumuje dostatek antioxidantů v potravě a tedy další suplementace již nemá patřičný účinek. Dále oxidované LDL vznikají i účinkem kyseliny chlorné za katalytického účinku myeloperoxidázy. Tento mechanismus není vitaminy C a E ovlivňován [16]. Též degradační produkty elastinu podporují rychlou oxidaci LDL volnými radikály neutrofilů, opačně účinkuje HDL [17]. Navíc vitamin C tvoří jen 9 % z celkové antioxidační kapacity člověka a vitamin E jen 3 %. Oxidované LDL působí intracelulárně, kde hlavními antioxidanty jsou redukovaný glutathion a selenoenzym thioredoxin reduktáza, které v epidemiologických studiích podobně jako selen nebo antioxidační kapacita nebyly sledovány. Kaskáda oxidoredukčních pochodů v organismu končí vznikem oxidovaného glutathionu (GSSG), který je redukován zpětně na GSH účinkem glutathionreduktázy pomocí NADPH. Intracelulárně však může dojít k nedostatku NADPH, který je též spotřebováván při tvorbě oxidu dusnatého z argininu, při reakci $PGG_2 \rightarrow PGH_2$, při vzniku sorbitolu z fruktózy aj. Může být i nedostatek kyseliny nikotinové, ze které vzniká postupně NADPH. Amidace kyseliny nikotinové pomocí glutaminu nastává až na úrovni dinukleotidu, takže obvyklé podávání nikotinamidu biosyntézu NADPH nemusí zvyšovat. K ateroskleróze přispívají i jiné modifikované LDL jako LDL-IC (LDL s imunokomplexy), MDA-LDL (LDL s malondialdehydem), AGE-LDL (LDL s advanced glycation end-products) aj. AGE produkty se váží i na receptor RAGE, což působí oxidační stres. Z tohoto hlediska nebyla ateroskleróza dosud řádně zkoumána. Zajímavé je i fakt, že u pacientů s koronárním onemocněním je významně snížena aktivita enzymů SOD (superoxiddismutáza), GPx a celková antioxidační kapacita, a to zřetelně významněji než hypercholesterolémie nebo hypertriacylglycerolémie [18]. Lze říci, že podle současných poznatků sice antioxidanty neprodlužují délku života, ale chrání před nemocemi, které ji zkracují, takže jejich suplementace zlepšuje kvalitu života.

8. Ischémie/reperfúze a volné radikály

Je známo, že v reperfúzní fázi po ischémii vzniká množství volných radikálů. Ovšem zábraně poškození volnými radikály obvykle nebývá věnována pozornost. Např. v reperfúzní fázi po infarktu vzniká množství ROS, zvláště singletového kyslíku, který zřejmě působí zhoubné arytmie. Okluze *a. femoralis* po úspěšné operativní rekanalizaci způsobí do jedné hodiny vzestup TBARS (thiobarbituric acid reactive substances). U neúspěšné rekanalizace tento vzestup nenastává [19]. U intoxikace alkoholem je množství kyslíku spotřebováváno na oxidaci alkoholu, takže dochází k relativní hypoxii, později pak k reperfúzi a známým zdravotním potížím (kocovina). Vazodilatace u migrény je dalším příkladem, kde by podání antioxidantů mohlo mít své oprávnění. U transplantací už bývá počítáno s možností poškození orgánu volnými radikály, např. ledvina dárce je během transportu promývána antioxidačním roztokem. Je ovšem otázka, zda je tomu tak u všech transplantací. Uplatnění antioxidantů u iktů, u nekrotizující entrokolitidy, v traumatologii, anesteziologii, u chirurgických výkonů, infarktů orgánů, omrzelin, horské nemoci, plicní hypoxie z nejrůznějších důvodů, u sportovních i fyzických výkonů na kyslíkový dluh a mnohých jiných stavů s následnou reperfúzí nebylo dosud důkladně zkoumáno. Před poškozením následkem postischemické reperfúze a před apoptózou se jeví slibně aplikace GPx a adenosinu. Apnoe u potápění může být dobrým modelem oxidačního stresu tohoto původu. Působí zvýšení aktivity myeloperoxidázy v neutrofilech, snižuje poměr GSH/GSSG a zvyšuje tvorbu oxidu dusnatého.

9. Dermatologie a volné radikály

Kůže je poměrně hodně vystavena volným radikálům. UV-A paprsky zvyšují signál fosforylovaného tyrosinu u staré kůže, klesá ATP asi v následkem poklesu ubiquinonu Q10. Dlouhodobým účinkem volných radikálů stoupá množství lipofuscinů v kůži, což se projevuje stařeckými skvrnami. Odbourávat lipofusciny může bromelain z ananasu a papain z papaji. Seborhoická dermatitida s následným efluviem vlasů může mít za příčinu opakovanou ischémii a reperfúze kůže na hlavě u mužů. Zvýšené produkce vícenasycených mastných kyselin podporuje lipoperoxidaci. Tento názor podporuje nález snížených esenciálních mastných kyselin, glutathionperoxidázy a vitamínu E u seborey. Je třeba i zjistit příčinu zvýšené tvorby dihydrotestosteronu. Systematicky tento problém z hlediska volných radikálů a antioxidantů nebyl sledován. Kůže vystavená UV paprskům, ale i kouření, působí tvorbu volných radikálů a kůže rychleji stárne [20]. Oxidační stres se podílí i na onemocněních kůže, jakými jsou skleroderma, akné, u vzniku keloidu, u popálenin, nádorů kůže aj. U kožního vitiliga je nízká hladina Q10 a GSH. I zde je mnoho problémů, které by mohla pomoci řešit klinická biochemie.

10. Volné radikály v imunologii, u infekčních chorob a u alergií

V těchto případech se volné radikály významně uplatňují. Jsou produkovány fagocyty, které jimi zabíjí fagocytované buňky. Usnadňují tvorbu cytokinů, které

pak působí jako mediátory zánětlivé reakce. Oxidační stres působí pokles imunity, IL-1 a TNF α . Antioxidanty pak mohou modifikovat intenzitu zánětlivé reakce a imunitní odpověď. Reakce jsou velmi složité a nelze problém zjednodušit tak, že oxidační stres působí imunodepresi a antioxidační terapie naopak imunostimulaci. Výzkum si zaslouží revmatoidní artritida, *sclerosis multiplex*, amyotrofičká laterální skleróza, parazitární onemocnění aj. [21].

Je známo, že nedostatek selenu působí mutace DNA, což je velmi významné u virových onemocnění. U alergií bývá sledován oxid dusnatý, z našich předběžných pokusů se ukazuje, že látky, které mají alergogenní účinek obsahují volné radikály. Hnis obsahuje velké množství volných radikálů, což v terapii nebývá respektováno. Přitom hnisavé záněty u malých dětí mohou přímo ohrožovat jejich život. Z hlediska volných radikálů starý lékařský princip „*ubi pus, ibi evacua*“ dostává nový význam.

11. Transfúzní lékařství a volné radikály

Volné radikály zkracují dobu skladování krve. Odstraněním leukocytů se významně snižuje přítomnost volných radikálů. Suplementace antioxidanty u dárců krve před odběrem činí krev kvalitnější, což by mohlo mít význam pro transfúze především u malých dětí [22].

12. Volně radikálová teorie stárnutí

Z více než 300 teorií multifaktoriálního procesu stárnutí patří tato teorie k nejdůležitějším. Ve stáří klesá antioxidační obrana, zvyšuje se poškození lipidů, proteinů, DNA aj. Současně klesá i schopnost opravy poškozených biomolekul a zrychluje se zkracování telomerů. Intracelulárně stoupají vápník, modifikované LDL, produkty lipoperoxidace, aldehydy, homocystein, ferritin aj. [23]. Zvláště nebezpečně může účinkovat peroxid vodíku. To vše je příčinou mnoha onemocnění, mnohé z nich se projeví až ve stáří [24]. Stárnutí podobně jako oxidační stres, záněty, infekce a hyperglykémie působí endoteliální dysfunkci. Ukazuje se, že stárnutí endoteliálních buněk zpomaluje aspirin hlavně tím, že brání poklesu tvorby oxidu dusnatého a ovlivňuje aktivitu telomerázy [25]. Redukovaný glutathion je obsažen ve vyšších koncentracích v kvasnicích a kromě antioxidační aktivity váže i těžké kovy, má antiapoptotickou schopnost a detoxifikuje např. formaldehyd aj.; chrání tedy buňky před stárnutím. Dlouhověcí lidé mají vysoké aktivity SOD a hladiny vitamínu E. Výzkum různých směsí antioxidantů a jejich preventivní užívání nevyklučuje možnost prodloužení života, v současné době alespoň může snížit počet předčasných invalidit a úmrtí.

13. Sportovní a fyzické aktivity a volné radikály

Cvičení, sport a fyzická námaha působí oxidační stres. Trénink může pozitivně i negativně tento stres ovlivňovat, zvyšování stresu působí přetrénovanost a svalovou slabost [26]. Nedostatek antioxidantů může výrazně snížit sportovní výkonnost. Ve sportovní medicíně se proto problematika antioxidantů nepodceňuje, ale u fyzicky náročných zaměstnání ano. Těžce pracující sval se zahřívá až na teplotu 45 °C, klesá pH, mohou stoupat leukocyty a poškození svalů volnými radikály (lipoperoxidace, elastolýza aj.) může být i značné. Pomalá červená svalová vlákna mají 4krát více vi-

taminu E než rychlá bílá vlákna, tato jsou proto při oxidačním stresu více poškozována.

14. Výživa a volné radikály

Potravou přijímáme nejen antioxidanty, ale i volné radikály, ROS, AGE-látky atd. Obsah antioxidantů v jednotlivých složkách potravy je dosud málo prozkoumán. Je známo, že ovoce a zelenina rostoucí na slunci se brání před volnými radikály z UV paprsků syntézou vyššího množství antioxidantů, ale záleží i na půdě, druhu rostliny, roční době atd. Zpracování jídla z hlediska radikálů a antioxidantů zatím dost uniká pozornosti. Nejsou zatím tabulky, které by uváděly antioxidační kapacity jednotlivých složek potravy. V současné době se propaguje protizánětlivá dieta, která spočívá v častějším jídle (5krát denně), ale v malých porcích, proteiny v každém jídle, pokud možno i zeleninu a ovoce a dávat přednost ω -3 mastným kyselinám.

15. Obezita a volné radikály

Obezita se stala epidemií v hospodářsky vyspělých zemích. Ovlivňuje ji kromě nadměrného příjmu potravy i řada peptidů jako leptin, ghrelin, melanokortin, obestatin, adiponektin, resistin, orexin a další. U obezity se uplatňují i volné radikály [27]. Jejich hlavním zdrojem u obezity je NADPH oxidáza. Dieta s 32 % tuku – zvláště s ω -6 mastnými kyselinami výrazně zvyšuje lipoperoxidaci, zvláště ve frakci LDL, působí i vazodilataci. Snížená aktivita superoxidodismutázy a celkové antioxidační kapacity poškozuje vazorelaxaci závislou na endotelu. U obézních je snížena hladina Zn, což snižuje antivirovou, ale zvyšuje humorální obranu; snížena je aktivita glutathionperoxidázy, ale zvýšené hladiny kyseliny močové. Volné radikály u obézních poškozují erytrocytární membrány, a tak snižují tkáňové oxidace. Snížená dostupnost oxidu dusnatého působí vazokonstrikci, eventuálně i erektilní dysfunkci.

16. Nádory, diabetes, katarakta a další nemoci ovlivněné volnými radikály

V předchozím textu byla uvedena mnohá onemocnění a stavy, které jsou ovlivňovány radikály. Některá onemocnění však vyžadují trochu podrobnější popis problematiky. Mezi nejzávažnější choroby se řadí nádorová onemocnění. Nádory však patří k nejsložitějšímu metabolismu. Volné radikály působí mutace DNA, rovněž poruchy diferenciace buněk a poruchy apoptózy vedou ke vzniku neoplastických buněk. V indukční fázi se osvědčují antioxidanty, u nádorové progresi naopak antioxidanty mohou chránit nádorové buňky, které absorbují antioxidanty výrazně více než buňky normální. Tím se chrání před pro ně zhoubnými vlivy jako je peroxidace, ozařování, některá cytostatika, která účinkují jako volné radikály. Určitou výjimku činí selen, který vytváří v nádorové buňce pro ni toxickou sloučeninu. Nádorová buňka obsahuje i velmi málo vícenasycených mastných kyselin, což ji chrání před lipoperoxidací. Při nekróze nádorových buněk vlivem terapie naopak vzniká mnoho volných radikálů, které poškozují zdravé tkáně. Nádorová tkáň bez angiogeneze nemůže vyrůst na více než 1 mm³, přitom volné radikály poškozují angiogenezi.

Dalším častým onemocněním ve spojení s volnými radikály je diabetes mellitus. U něj jsou zvýšené TBARS, křížové vazby a AGE-látky, které se hromadí a poško-

zují především bílkoviny s dlouhým poločasem, jakými jsou retina, cévní endotel, myelin nebo glomerulární membrány. Nízká je aktivita GPx, vážne odbourávání peroxidu vodíku, který poškozuje β -buňky pankreatu. Pokles pH zvyšuje tvorbu volných radikálů. Antioxidanty snižují hladinu glykovaného hemoglobinu, ale nesnižují glykémii. Glykaci brání aminoguanidin, kyselina acetylosalicylová, fosfopyridoxal aj. Toto nebylo ještě využito v praxi. U diabetu je nedostatek energie a hypoxie, je nedostatek NADPH pro redukční pochody.

U zánětů se z leukocytů uvolňuje superoxid, cytokiny, prostaglandiny, stoupají peroxidy. Volné radikály zvyšují aktivitu některých bílkovin jako elastázy a kolagenázy.

Bronchiální astma má zvýšenou hladinu ROS, ARDS zvýšený peroxid vodíku, naopak sníženou antioxidační kapacitu a GSH. Játra mají vysokou antioxidační kapacitu, u anémie klesá antioxidační kapacita přesto, že jde o hypoxii, naopak stoupají ROS. Velmi významnými jsou volné radikály pro vznik katarakty. Několik dní vysoké pO₂ u novorozenců působí pokles vitamínu E, vzestup lipoperoxidace a degeneraci retiny. U makulární degenerace je vysoká hladina singletového kyslíku a volných radikálů. Volné radikály mají význam u některých intoxikací, u pneumokoniózy [28] aj. Z uvedeného je patrné, že volné radikály, které existují na Zemi od jejího vzniku, se uplatňují u mnoha stavů a nemocí.

Literatura

1. **Holeček, V., Racek, J., Trefil, L., Rokyta, R.** Vyšetřování mozkomíšního moku z hlediska volných radikálů a antioxidantů u některých onemocnění CNS. *Čs. Fyziol.*, 2002, 51, 3, s. 129–132.
2. **Sanders, L. M., Henderson, C. E., Hong, M. Y. et al.** Pro-oxidant environment of the colon compared to the small intestine may contribute to greater cancer susceptibility. *Cancer Lett.*, 2004, 208, 2, p. 155–161.
3. **Szanto, I., Rubbia-Brandt, L., Kiss, P., Steger, K. et al.** Expression of NOX1, a superoxide-generating NADPH oxidase, in colon cancer and inflammatory bowel disease. *J. Pathol.*, 2005, 207, 2, p. 164–176.
4. **Farkas, R., Pronai, L., Tulassay, Z., Selmeči, L.** Relationship between eradication of *Helicobacter pylori* and gastric mucosal superoxide dismutase activity. *Anticancer Res.*, 2005, 25, 6C, p. 4763–4767.
5. **Erichsen, K., Hausken, T., Ulvik, R. J., Svoldal, A., Berstad, A., Berge, R. K.** Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohns disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2003, 38, 5, p. 543–548.
6. **Aw, T. Y.** Intestinal glutathione: determinant of mucosal peroxide transport, metabolism, and oxidative susceptibility. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 204, 3, p. 320–328.
7. **Holeček, V., Racek, J., Trefil, L., Rokyta, R.** Vyšetřování mozkomíšního moku z hlediska volných radikálů a antioxidantů u některých onemocnění CNS. *Čs. Fyziol.*, 2002, 51, 3, s. 129–132.
8. **Rokyta, R., Racek, J., Holeček, V.** Volné radikály v centrálním nervovém systému. *Čs. Fyziol.*, 1996, 4, 1, s. 4–12.
9. **Rokyta, R., Stopka, P., Holeček, V., Kříkava, K., Pekárková, I.** Direct measurement of free radicals in the brain cortex

- and the blood serum after nociceptive stimulation in rats. *Neuroendocrinology Lett.*, 2004, 25, 4, p. 252–256.
10. Rokyta, Z., Racek, J., Holeček, V., Marik, J. J. II. Volné radikály a antioxidanty v porodnictví. *Čes. Gynek.*, 1998, 63, 4, s. 340–345.
 11. Holeček, V., Liška, J., Racek, J., Rokyta, R., Holečková, D., Rokyta, P. Fertilita z hlediska volných radikálů a antioxidantů. *Klin. Biochem. Metab.*, 2004, 12, 33, 4, s. 208–210.
 12. Agarwal, A., Gusta, S., Sharma, R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective. *Reprod. Biomed.*, 2005, 11, 5, p. 641–650.
 13. Rokyta, Z., Racek, J., Holeček, V., Marik, J. J. I. Volné radikály a antioxidanty v gynekologii. *Čes. Gynekol.*, 1998, 63, 4, s. 334–339.
 14. Maul, H., Longo, M., Saade, G. R., Garfield, R. E. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9, 5, p. 359–380.
 15. Holeček, V., Liška, J. Antioxidační vlastnosti mléka. *Vox Pediatrice*, 2003, 3, 7, s. 42.
 16. Heinecke, J. W. Oxidized amino acids: culprits in human atherosclerosis and indicators of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, 32, 11, p. 1090–1101.
 17. Fulop, T. Jr, Larbi, A., Fortun, A., Robert, L., Khalil, A. Elastin peptides induced oxidation of LDL by phagocytic cells. *Pathol. Biol.*, 2005, 53, 7, p. 416–423.
 18. Zawadzka-Bartczak, E. Activities of red blood cell-antioxidative enzymes (SOD, GPx) and total anti-oxidative capacity of serum (TAS) in men with coronary atherosclerosis and in healthy pilots. *Med. Sci Monit.*, 2005, 11, 9, p. 440–444.
 19. Racek, J., Třeška, V., Křížan, 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).
 20. Resl, V., Racek, J., Holeček, V., Fikrle, T., Tetkovská, P. Volné kyslíkové radikály v kožním lékařství. *Čes.-slov. Derm.*, 2001, 76, 2, s. 83–89.
 21. Racek, J., Holeček, V., Sedláček, D., Panzner, P. Volné radikály v imunologii a u infekčních chorob. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2001, 50, 2, s. 87–91.
 22. Racek, J., Herynková, R., Holeček, V., Faltysová, J., Krejčová, I. What is the source of free radicals causing hemolysis in stored blood? *Physiol. Res.*, 2001, 50, p. 383–388.
 23. Holeček, V., Rokyta, R. Volně radikálová teorie stárnutí. *Čes. Ger. Rev.*, 2005, 3, 1, s. 27–33.
 24. Holeček, V., Racek, J. Volné radikály a antioxidanty u některých dosud málo sledovaných nemocí a stavů. *Chem. Listy*, 2000, 94, s. 659–660.
 25. Bode-Boger, S. M., Martens-Lobenhoffer, J., Tager, M., Schroder, H., Scalera, F. Aspirin reduces endothelial cell senescence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 334, 4, p. 1226–1232.
 26. Holeček, V., Liška, J., Racek, J., Rokyta, R. Význam volných radikálů a antioxidantů u sportovní zátěže. *Čs. Fyziol.*, 2004, 53, 2, s. 76–79.
 27. Holeček, V., Liška, J. Volné radikály, antioxidanty a další látky u obezity. *Vox Pediatrice*, 2005, 5, 9, s. 27–29.
 28. Pešek, M., Racek, J., Holeček, V. Volné radikály a onemocnění plic. *Stud. Pneumol. Pthiseol.*, 1999, 59, s. 211–215.

Do redakce došlo 25. 4. 2006.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Václav Holeček, CSc.
Mulačova nemocnice
Dvořákova 17
320 02 Plzeň
e-mail: vholecek@volny.cz

Tematický plán kurzů Katedry klinické biochemie IPVZ pro období leden – červen 2007 (část 1)

211001 Specializační kurz v klinické biochemii – 3. analytická část: Analytické metody

Určeno pro biochemiky-analytiki ve specializační přípravě, případně lékaře v přípravě k evropské atestaci z klinické biochemie a analytiky jiných oborů.

Program: Vstupní test pro specializační kurzy 3 a 4. Analytické metody v klinické laboratoři. Současné možnosti stanovení analytů v biologickém materiálu. Základy imunoanalýzy a možnosti praktické aplikace v biochemických laboratořích.

Vedoucí: doc. RNDr. P. Štern, CSc.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15

Kurzovné: 1250,- Kč

Termín konání: 15.–19. 1. 2007

211002 Specializační kurz v klinické biochemii – 5. lékařská část

Určeno pro lékaře před atestací z klinické biochemie.

Program: Nukleové kyseliny, puriny, pyrimidiny. Základní pojmy molekulové biologie a dědičnosti. Vztah genetiky a klinické biochemie. Klinicko-genetické a klinicko-biochemické aspekty vybraných nozologických jednotek. Klinická biochemie normální a patologické gravidity. Fyziologie a patologie plodu, vrozené vývojové vady, význam screeningu. Analýza lidského a extrahumánního genomu. Erytrocyty, leukocyty, trombocyty a jejich základní vlastnosti. Základní poruchy červené, bílé a trombocytární řady. Biochemie a základní systémy krevních skupin. Předtransfuzní vyšetření, metodiky používané v hematologii.

Vedoucí: prof. MUDr. A. Jabor, CSc.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15

Kurzovné: 1250,- Kč

Termín konání: 29. 1.–2. 2. 2007

(pokračování na s. 151)