Farmacie 5-07 29.10.2007 11:29 Str. 215
proLékaře.cz | 18.9.2024

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Oxidační stres a jeho role v respiračních onemocněních

KOTTOVÁ M., POUROVÁ J., VOPRŠALOVÁ M.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra farmakologie a toxikologie

Došlo: 18. května 2007 / Přijato: 11. června 2007

SOUHRN

Oxidační stres a jeho role v respiračních onemocněních
Nedostatečná eliminace volných radikálů může v organizmu vyvolat řadu nežádoucích účinků včetně poškození důležitých molekul, narušení genetické informace, poškození kontrolních a regulačních procesů a může přispět až ke vzniku zhoubných novotvarů. Volné radikály mají pravděpodobně také vztah k respiračním onemocněním (např. syndrom dechové tísně dospělých, chronická obstrukční plicní nemoc, chronická bronchitida, astma). Antioxidanty jako látky neutralizující účinek volných radikálů přispívají k ochraně organizmu. Antioxidační vlastnosti mají jak mnohé látky endogenní, např. enzymy, tak látky exogenní, např. vitaminy a některá léčiva. Podmínkou úspěšné suplementace je dostatečná znalost zdravotního stavu a potřeb organizmu a dále pochopení zásad fungování oxidačně-antioxidačního systému a jeho rovnováhy.
Klíčová slova: volné radikály – oxidační stres – antioxidanty – respirační onemocnění

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 215–219

SUMMARY

Oxidative stress and its role in respiratory diseases
Insufficient elimination of free radicals can induce a number of harmful effects including a damage of important molecules, injury of genetic information and failure of the control and regulatory processes, and even may contribute to malignancy. Free radicals probably participate in various respiratory diseases (e.g. adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma). Antioxidants, as substances neutralizing effect of free radical, contribute to the protection of organism. Both many exogenous substances, e.g. enzymes, and exogenous substances, e.g. vitamins and some medicaments, have antioxidant properties. An efficacious supplementation is conditioned by an appropriate knowledge of health state and of needs of organism and also by understanding of the oxidative-antioxidative system and its equilibrium.
Key words: free radicals – oxidative stress – antioxidants – respiratory diseases

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 215–219 *Má*

Za normálních okolností v organizmu existuje rovnováha mezi produkcí volných radikálů a antioxidanty. Převaha jedné nebo druhé složky vede k poruchám, které mohou organizmus vážně ohrozit. Častější bývá případ, kdy převládají volné radikály, a tento stav se označuje termínem oxidační stres [1]. Oxidační stres hraje důležitou

Adresa pro korespondenci:
Mgr. Martina Kottová
Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: kottovam@faf.cuni.cz

proLékaře.cz | 18.9.2024

roli v patogenezi různých chorob včetně mnohých onemocnění respiračního systému, kde je považován za jednu z hlavních příčin buněčného poškození [2, 3]. Cílem článku je přehled o oxidačním stresu a antioxidantech se zaměřením na onemocnění respiračního systému.

Volné radikály

Volné radikály jsou látky schopné samostatné existence, které mají ve svém elektronovém obalu jeden či více nepárových elektronů. Protože stabilní konfigurace vyžaduje párové seskupení elektronů, snaží se volné radikály chybějící elektron doplnit. Z toho plyne jejich malá stabilita a vysoká reaktivita. Volný radikál získá chybějící elektron setkáním s jiným radikálem, častěji však vytržením elektronu z neutrální molekuly. Z té se pak stává radikál a může napadnout jinou sloučeninu, přeměnit ji na radikál atd. Nastartuje se tak řetězová reakce vedoucí k poškození řady molekul. Řetězová reakce je ukončena, setkají-li se dva radikály, častěji však tehdy, setká-li se radikál s látkou, jejíž radikál je stabilní a může přetrvávat delší dobu. Protože ztráta elektronu je z elektrochemického hlediska oxidace, mají volné radikály oxidační účinek [1].

Podobně se chovají i atomy přechodných kovů (železo, měď, mangan, nikl, titan aj.), které mají předposlední elektronovou vrstvu neúplně obsazenou elektrony, a proto velmi ochotně reagují s ROS (reactive oxygen species). Nejdůležitější je reakce přechodných kovů, např. železa, s peroxidem vodíku. Železo reaguje ve dvojmocné formě a přes přechodné oxokomplexy vzniká reaktivní hydroxylový radikál. Dalšími produkty této tzv. **Fentonovy reakce** jsou hydroxidový anion a trojmocné železo.

Podle původu vzniku rozdělujeme volné radikály na exogenní a endogenní. Exogenní radikály se dostávají do organizmu zvenčí, endogenní vznikají fyziologicky a mají nezanedbatelnou roli v průběhu metabolizmu.

K **exogenním příčinám** vzniku volných radikálů patří např. ionizující a UV záření, vysoký obsah škodlivin ve vzduchu (vykouření jedné cigarety přestavuje zatížení organizmu 10^{17} volných radikálů), intoxikace a potrava. Mezi **endogenní zdroje** vzniku volných radikálů náleží např. vznik kyseliny močové, rozpad fagocytů a makrofágů, vznik methemoglobinu, syntéza prostaglandinů, zvýšený metabolizmus estrogenů, autooxidace thiolů, hyperglykémie a reperfuze po předchozí ischémii.

Ačkoli jsou volné radikály známy zejména svým nepříznivým vlivem na organizmus, je nutné si uvědomit, že mají i účinky prospěšné – např. kyselina chlorná je nezbytná k likvidaci fagocytovaných mikroorganizmů, hydroxylový radikál se podílí na biosyntéze cholesterolu a žlučových kyselin nebo při detoxikaci některých xenobiotik, peroxid vodíku je nezbytný pro oxidaci jodidu na elementární jód, který je štítnou žlázou využit k jodaci tyrosinu [1, 4].

Poškození biomolekul volnými radikály

Pokud není oxidační stres dostatečně kompenzován antioxidačními systémy, dochází k porušení rovnováhy pro- a antioxidantů, což má na organizmus nežádoucí dopad: Nastává buď přímé poškození tkání, nebo může být vyvolána odpověď na buněčné úrovni. Oxidační stres ovlivňuje mj. i ochranné mechanizmy, např. plicní surfaktant a antiproteázovou bariéru [5].

Volné radikály mohou napadnout prakticky kteroukoliv molekulu organizmu, a způsobit tak její oxidační poškození. Poškození **fosfolipidů** buněčných membrán vede k poruše životně důležitých membránových dějů nebo dokonce k zániku buňky. Poškozeny mohou být i nukleové kyseliny, lipidy a bílkoviny.

Poškození **DNA** se projeví zlomem chromozomů, mutagenním a případně karcinogenním účinkem. Poškození ribózy vede k přerušení řetězce DNA, může dojít k tvorbě malondialdehydu. Oxidace postihuje rovněž dusíkaté báze, nejčastěji guanin: Vzniká tak 8-hydroxyguanosin.

Častým terčem útoku volných radikálů jsou **lipidy**, resp. mastné kyseliny s větším počtem dvojných vazeb (polyenové mastné kyseliny, např. kyselina arachidonová). Naproti tomu jsou nasycené či monoenové mastné kyseliny vůči oxidaci poměrně rezistentní. Proces oxidačního poškození vede k uvolnění alkanů a reaktivních aldehydů, zejména malondialdehydu. Ten patří k nejběžněji stanovovaným produktům lipoperoxidace.

Oxidační modifikace **proteinů** zahrnuje podobné změny jako v případě lipidů: Vznikají peroxylové radikály, hydroperoxidy, v konečné fázi se mohou tvořit reaktivní aldehydy i z bílkovin a uvolňovat další radikály [1].

Role volných radikálů v patogenezi plicních onemocnění

Plíce jsou jediným vnitřním orgánem, který je v přímém kontaktu se zevním prostředím. Jejich obrovská kontaktní plocha je činí velmi citlivými nejen ke kyslíku, ale i ke všem škodlivinám zevního prostředí (cigaretový kouř, oxidy síry a dusíku, ozón, azbest, oxid křemičitý, paraquat). Za nepříznivých podmínek dochází k inhalaci prooxidantů, což je nebezpečné zejména u pacientů s astmatem či chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Při porušení rovnováhy mezi prooxidanty a antioxidanty nastává oxidační stres. ROS poškozují biomolekuly plicní tkáně, zejména membránové lipidy, poškozují i endotelové buňky a ovlivňují regulační buněčné mechanizmy.

Fyziologickým (endogenním) zdrojem superoxidu a peroxidu v plicích je **xanthinoxidasa**, která může mít patologický význam zejména v počátečních fázích oxidačního poškození. Xanthinoxidasa a xanthindehydrogenasa jsou dvě formy jednoho enzymu – xanthinoxidoreduktasy. Za fyziologických podmínek převažuje z 90 % D-forma (xanthindehydrogenasová). Za patologických podmínek D-forma přechází na O-formu (xanthinoxidasovou), která oxiduje kyslík na superoxid nebo peroxid vodíku [4, 6].

Pulmonální oxidační stres má nezanedbatelnou roli ve výskytu různých onemocnění (např. syndrom respirační tísně dospělých, hypoxie, ischemicko-reperfuzní poruchy, sepse, poškození ozářením, CHOPN, zánětlivé

proLékaře.cz | 18.9.2024

stavy). ROS uvolňované aktivovanými makrofágy, leukocyty a buňkami plicního endotelu a epitelu narušují plicní tkáň a spouští kaskádu zánětlivých reakcí [7]. Aktivace fagocytických buněk vede k produkci anionu superoxidu, který je působením superoxiddismutasy rychle konvertován na H_2O_2 a v sekundární Fentonově reakci se z něj za přítomnosti Fe^{2+} neenzymaticky tvoří hydroxylový radikál.

Oxidace dvojmocného železa na trojmocné může být zprostředkována fyziologicky **ceruloplazminem** – glykoproteinem, který obsahuje měďnaté ionty. Touto cestou však nedochází k produkci reaktivních kyslíkových radikálů. Reaktivní formy kyslíku oxidují lipidy buněčných membrán, inaktivují některé enzymy, poškozují proteiny a nukleové kyseliny. Dále podporují degradaci fibronektinu, kolagenu a kyseliny hyaluronové. V tkáních respiračního systému se rozvíjí oxidační stres, který má podíl na vzniku některé z výše uvedených nozologických jednotek [4].

Oxidační stres způsobuje změnu genové exprese prozánětlivých genů působením na transkripční faktory (NF-κB a AP-1) a ochranné geny γGCS. NF-κB ovlivňuje transkripci mnoha cytokinů. AP-1 řídí expresi genů regulujících buněčný cyklus a diferenciaci, proliferaci a apoptózu [4, 8].

Cytokiny jsou základní regulátory imunitního systému, tzv. tkáňové hormony – proteiny secernované leukocyty a dalšími buňkami. Většina cytokinů je ve svých účincích pleotropní (působí na několik druhů buněk), často působí v kaskádě (jeden cytokin indukuje tvorbu druhého) a celý systém je do určité míry redundantní. Cytokiny působí buď autokrinně, parakrinně nebo endokrinně. Patří mezi ně látky označované jako interleukiny, TNF (tumor nekrotizující faktor), lymfotoxin, TGF (transformující růstový faktor), interferony, CSF (colony stimulating factor), růstové faktory aj. [9].

Vybraná onemocnění respiračního systému ve vztahu k oxidačnímu stresu

Kyslíkové radikály se nepochybně podílejí na mnohých nozologických jednotkách. K nejdůležitějším patří syndrom dechové tísně dospělých, chronická obstrukční plicní nemoc, chronická bronchitida a astma.

Syndrom dechové tísně dospělých je akutní selhání plic způsobené edémem. Pneumocyty vystavené škodlivinám uvolňují chemotaktické faktory pro neutrofily. Nashromážděné a aktivované neutrofily jsou vydatným zdrojem superoxidu a kyseliny chlorné, a tím i sekundárních ROS. Uvolňují se z nich též proteolytické enzymy – elastasa, kolagenasa. Všechny tyto látky poškozují kapilární membrány a zvyšují jejich permeabilitu.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je obstrukce dýchacích cest spojená s chronickou bronchitidou a/nebo plicním emfyzémem. Tato obstrukce se rozvíjí, je částečně reverzibilní a může být spojena s bronchiální hyperreaktivitou. **Chronická bronchitida** a CHOPN jsou z 90 % vyvolány kouřením cigaret, zbylé procento je způsobeno vlivem ostatních škodlivin v ovzduší [4]. Plynná složka cigaretového kouře obsahuje mimo jiné oxidanty s krátkou životností (kyslíkový radikál, oxid dusnatý), které spolu reagují za vzniku reaktivního peroxynitritu. Pevná složka obsahuje stabilnější cheláty (např. semichinon), které mohou reagovat s kyslíkovým radikálem za tvorby hydroxylového radikálu a peroxidu vodíku. Pevná fáze je též účinným chelátorem a může vázat železo za vzniku chelátového komplexu, který uvolňuje peroxid vodíku postupně [8]. U kuřáků je tedy oxidační zátěž v plicích zvýšená jednak přímo z oxidantů cigaretového kouře, také však uvolňováním ROS z makrofágů a neutrofilů. Oxidanty přítomné v tabákovém kouři mohou stimulovat alveolární makrofágy k produkci ROS a k uvolňování mediátorů, z nichž některé chemotakticky přitahují neutrofily a další zánětlivé buňky do plic [4, 8].

Asthma bronchiale je onemocnění charakterizované záchvatovou dušností doprovázenou obtížným výdechem. Vzniká na podkladě náhlého zúžení průdušek [10]. Klinicky se projevuje jako variabilní a reverzibilní obstrukce dýchacích cest, které jsou obvykle přecitlivělé na alergeny, chemické látky, chladný vzduch a zvýšenou námahu. Významným faktorem zmíněné hypersenzitivity je chronický zánětlivý proces a eosinofilní infiltrace. Eosinofily produkují vazokonstrikční mediátory (prostanoidy, leukotrieny) a též ROS, které podněcují rozvíjení zánětu [4]. Role cytokinů v patogenezi astmatu je velmi diverzní; je však pravděpodobné, že závažnost astmatu s expresí cytokinů souvisí. V léčbě astmatu by se mohly v budoucnosti uplatnit mnohé selektivní inhibitory jednotlivých cytokinů, zejména inhibitory interleukinu-5, který je do vysoké míry zodpovědný za rozvoj eosinofilního zánětu tkání [11].

Ochrana před volnými radikály

Schopnost organizmu bránit se působení oxidačního stresu lze označit jako **antioxidační ochranu** [5]. Antioxidační ochranou se rozumí složitý komplex mechanizmů, které pracují ve vzájemné souhře, doplňují se a mnohdy potencují, a navíc jsou v rovnováze s prooxidačními ději, tedy s produkcí volných radikálů [1].

Antioxidanty lze podle původu rozdělit na **endogenní** (tvoří se v organizmu) a **exogenní** (přicházejí zvenčí), které lze dále dělit na antioxidanty **přirozené** (např. různé vitaminy a stopové prvky) a **umělé** (mj. četná léčiva – např. N-acetylcystein, cimetidin, mannitol, kyselina 5-aminosalicylová).

Endogenními antioxidanty podílejícími se na ochraně buňky před volnými radikály jsou především enzymy. Mezi ně patří zejména superoxiddismutasa (SOD), glutathionperoxidasa (GPX) a katalasa.

Základním antioxidačním enzymem je **superoxiddismutasa**. Superoxid je nejčastěji se objevující radikál v živých organizmech, sám o sobě nepříliš reaktivní. Mohou z něho však vznikat další, mnohem škodlivější reaktivní formy kyslíku – peroxid vodíku, hydroxylový radikál, peroxynitrit či kyselina chlorná. SOD urychluje dismutaci superoxidu na peroxid vodíku, čímž předchází tvorbě vysoce reaktivního hydroxylového radikálu. Vzniklý peroxid musí být odstraňován reakcemi katalyzovanými katalasou a peroxidasou. Aktivita SOD závisí na přítomnosti měďnatých, zinečnatých a manganatých iontů [1, 12].

Farmacie 5-07 29.10.2007 11:29 Str. 218
proLékaře.cz | 18.9.2024

Glutathionperoxidasa je enzym katalyzující redukci peroxidu vodíku a současnou oxidaci glutathionu obsahujícího cystein. Vyskytuje se ve třech různých formách, které se nacházejí v různých částech organizmu (v cytoplazmě, krevní plazmě a buněčné membráně). Snížení její hladiny může vést k hromadění H_2O_2 [1]. Aby mohla tato peroxidáza likvidovat peroxid vodíku plynule, je třeba glutathion regenerovat. K tomu slouží enzym **glutathionreduktasa**, který při redukci glutathionu využívá koenzym NADPH. Glutathion hraje významnou roli v buněčné regulaci zánětlivé odpovědi. Je zřejmé, že jeho hladina v epiteliální tekutině je u různých zánětlivých plicních chorob snížená [5, 13].

Katalasa zajišťuje štěpení peroxidu vodíku na vodu a kyslík. Její aktivita je nejvyšší v mitochondriích, peroxizomech hepatocytů a v cytoplazmě erytrocytů a chrání tyto buňky před toxickým vlivem vyšší koncentrace peroxidu vodíku [1].

Významným intracelulárním neenzymovým antioxidantem nezbytným pro buněčnou regeneraci je **glutathion** – ubikvitérní tripeptidický triol, který hraje mimo jiné klíčovou roli v kontrole protizánětlivých procesů v plicích. K jeho vyplavení dochází při každém poškození buňky. Podílí se na imunomodulaci, přestavbě extracelulární matrix, apoptóze a mitochondriální respiraci. Enzymem limitujícím rychlost syntézy glutathionu je gamma-glutamylcystein syntetasa [1, 4].

Dalším důležitým endogenním antioxidantem a zároveň látkou nutnou pro tvorbu a využití energie v organizmu je **ubichinol**, také známý jako **koenzym Q_{10}**. Vyskytuje se v mitochondriích, kde se uplatňuje při přenosu elektronů. Lapá peroxylový a alkoxylový radikál a má schopnost regenerovat tokoferol [14]. Protože oxidační stres podněcuje dysfunkci mitochondrií, dochází ke zvýšení tvorby ROS a nakonec k apoptóze buňky. Produkce ROS buňkou může být koenzymem Q_{10} inhibována. Pokud je buňka ohrožena oxidačním stresem, dostatečná suplementace exogenně podávaným koenzymem Q_{10} pravděpodobně napomáhá ke stabilizaci mitochondriální membrány [15]. Ubichinol je také lokalizován v membránách prakticky veškerých buněk, kde působí jako důležitý lipofilní antioxidant. Pravděpodobně působí jako mnohem účinnější inhibitor oxidace LDL než ß-karoten nebo α-tokoferol [16] Některé studie naznačují, že astmatici mají nízké plazmatické koncentrace koenzymu Q_{10}, což může souviset s oxidačním stresem. U těchto pacientů suplementace koenzymem Q_{10} umožnila omezení dávek kortikoidů, omezila výskyt nežádoucích účinků a vedla k eliminaci oxidačního stresu [17–19].

V posledních letech nabývají na stále větším významu **exogenní antioxidanty**. Do této skupiny řadíme některé přírodní látky a některá léčiva. V přírodních látkách byly antioxidační účinky prokázány u vitaminů A, C, E a stopových prvků selenu a zinku, polyfenolických flavonoidů, sylimarinu, ginsenosidů aj. [12, 20]. **Vitamin C** je ve vodě rozpustný zhášeč volných radikálů. Regeneruje vitamin E v buněčných membránách a udržuje integritu LDL částic. Obnovuje se speciální dehydrogenasou za účasti NADH [21, 22]. V experimentech zabývajících se škodlivými účinky nikotinu na plod bylo zjištěno, že prenatální expozice nikotinu výrazně snížila hladinu elastinu v plicích novorozenců; tyto účinky byly vitaminem C zmírněny. V těhotenství by možná suplementace vitaminem C mohla mít klinický význam z hlediska omezení škodlivých účinků kouření na plicní funkce dítěte [23]. **Vitamin E** (tokoferol) je intracelulární lipofilní antioxidant, který při peroxidaci lipidů štěpí vazby v buněčných membránách a v různých lipidových částicích (např. LDL). Oxidace mitochondriálního vitaminu E je spojena s lipidovou peroxidací a změnou aktivity enzymů. Vitamin E je pro mitochondrie nezbytný, protože je nedílnou součástí mitochondriální respirace a také nejúčinnějším liposolubilním antioxidantem lokalizovaným na membránách mitochondrií [24]. Existuje 8 izomerů, nejúčinnější je α-tokoferol. Peroxylové radikály reagují 1000× rychleji s vitaminem E než s polynenasycenými mastnými kyselinami. Při reakci vitaminu E s volným radikálem vzniká tokoferolový radikál, který je regenerován zpět na vitamin E pomocí kyseliny askorbové. Ta je po přeměně na askorbylový radikál regenerována glutathionoxidoreduktasou. Vysoké hladiny vitaminu však vykazují prooxidační aktivitu. **Vitamin A** a **karotenoidy** se zřejmě uplatňují pomocí tokoferolu. Nejznámější je β-karoten, který zháší singletový kyslík. Podílí se též na likvidaci alkylperoxylových radikálů [12, 22]. Lykopen či β-karoten mohou jako přírodní rostlinné antioxidanty snižovat riziko související s inhalací nikotinu a mnohých karcinogenních látek obsažených v cigaretovém kouři. Kuřáci mívají nízkou plazmatickou hladinu karotenoidů; tento deficit může být kompenzován dostatečnou suplementací [25]. Nadměrná suplementace karotenoidy však souvisí s vyšší incidencí rakoviny plic; zřejmě dochází podobně jako u tokoferolu k prooxidačním reakcím. V průběhu antioxidační reakce vznikají rozkladné produkty karotenoidů včetně vysoce reaktivních aldehydů a epoxidů. Suplementace karotenoidy by tedy měla být umírněná, aby se předešlo vedlejším nežádoucím účinkům a zejména nežádoucím prooxidačním reakcím [26]. **Ginsenosidy** jsou hlavní účinnou složkou kořene ženšenu (Panax Ginseng). Byl prokázán jejich výrazný antioxidační účinek – ginsenosid Rb1 a Rg1 inhiboval lipidovou peroxidaci jaterních a mozkových mikrozomálních enzymů. Rb1 dále snižoval tvorbu malondialdehydu a zvyšoval aktivitu katalasy a glutathionperoxidasy [27]. Byla též dokázána snížená lipoperoxidace po škodlivém ozáření a zvýšený regenerační proces u buněk poškozených toxiny. Ginsenosidy mj. chrání endotel pulmonálních cév před volnými radikály [12, 28].

K doplňkové léčbě v ochraně proti volným radikálům lze v oblasti respiračního systému použít také některá léčiva, např. mukolytika N-acetylcystein, ambroxol či erdostein. **N-acetylcystein** je po perorálním podání snadno deacetylován na L-cystein, důležitý prekurzor syntézy glutathionu. Díky SH- skupině je schopen interagovat přímo s reaktivními formami kyslíku [29]. V klinických studiích byly prokázány jeho příznivé účinky v poklesu počtu exacerbací CHOPN, což je přisuzováno antioxidační vlastnostem této látky [30, 31]. V experimentálních studiích prováděných na senzibilizovaných potkanech bylo zjištěno, že N-acetylcystein omezil hypersenzitivní reakci plic na 5-hydroxytryptamin, snížil počet eosinofilů v bronchoalveolární laváži a potlačil

Farmacie 5-07 29.10.2007 11:29 Str. 219
proLékaře.cz | 18.9.2024

aktivaci transkripčního genu a genovou expresi [32, 33]. Na modelu plicní fibrózy navozené podáním bleomycinu potkanům bylo prokázáno, že N-acetylcystein omezuje ukládání kolagenu, potlačuje zánět a má význam při prevenci a léčbě buněčného poškození. Kromě výše uvedených indikací lze látku podat jako antidotum při intoxikaci paracetamolem [34]. Ambroxol má výrazný protektivní účinek na sliznici dýchacích cest. V experimentu prováděném na potkanech bylo prokázáno, že ambroxol a erdostein snižují v alveolárních makrofázích aktivovaných lipopolysacharidy syntézu TNF-α, interleukinu-1 a interleukinu-6. Léčiva dále inhibují produkci superoxidového anionu, peroxidu vodíku a oxidu dusnatého a omezují uvolňování kyselé fosfatasy. Ani jedna látka nevychytává superoxid či peroxid vodíku, ale obě účinně rozkládají oxid dusnatý [35]. Ambroxol dále snižuje bronchiální hyperreaktivitu a podporuje tvorbu surfaktantu. Má výrazný antioxidační účinek, a protože inhibuje produkci cytokinů a metabolitů arachidonové kyseliny, vykazuje i protizánětlivé účinky. Látka by mohla být díky svým antioxidačním vlastnostem součástí terapie těch plicních chorob, které souvisí se zatížením toxickými metabolity kyslíku [34, 36].

ZÁVĚR

Porušená rovnováha mezi prooxidačními vlivy a antioxidační ochranou vede k oxidačnímu stresu, který může mít nezanedbatelný podíl na vzniku a průběhu některých onemocnění.

U zdravého člověka zajistí dostatečnou ochranu funkční antioxidační systém spolu s vyváženým přísunem antioxidantů a stopových prvků (strava bohatá na ovoce a zeleninu). U osob nemocných tento systém nestačí a mnohdy je na místě uvážlivé podávání antioxidantů, které poskytuje organizmu substance nezbytné pro zachování antioxidační rovnováhy a zmírňuje následky možného oxidačního stresu. Aby jejich podávání bylo skutečně přínosné, je nanejvýš vhodný individuální přístup ke každému pacientovi včetně správného zhodnocení jeho momentálního stavu a potřeb. Zde v praxi narážíme na zatím stále nedostačující možnosti diagnózy a na omezenou znalost této problematiky, pokud se týká komplexnosti a provázanosti antioxidačního systému. I přes tato omezení představuje oxidační stres a antioxidační ochrana velmi zajímavou a slibnou oblast farmacie a medicíny, která si zaslouží naši další pozornost.

LITERATURA

1. **Racek, J.:** Oxidační stres a možnosti jeho ovlivnění. Praha, Galén, 2003, 9-21, 31-59, 66-67.
2. **Maselli, R., Grembiale, R. D., Pelaia, G., Cuda, G.:** Monaldi Arch. Chest. Dis., 2002; 57(3-4), 180-181.
3. **Mastruzzo, C., Crimi, N., Vancheri, C.:** Monaldi Arch. Chest. Dis., 2002; 57(3-4), 173-176.
4. **Štípek, S., Borovanský, J., Čejková, J. et al.:** Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a nemoci. 1. vyd., Praha, Grada Publishing, 2000, 54-68, 109-114, 253-294.
5. **Rahman, I.:** J. Bioch. and Mol. Biol., 2003; 36, 95-109.
6. **Fink, M. P.:** Current Opinion in Critical Care, 2002; 8, 6-11.
7. **Christofidou-Solomidou, M., Muzykantov, V. R.:** Treat Respir. Med., 2006; 5, 47-78.
8. **McNee, W.:** Eur. J. Pharmacology, 2001; 429, 195-207.
9. **Hořejší, V., Bartůňková, J.:** Základy imunologie. Praha, Triton, 1998, 76-84.
10. **Vokurka, M. et al.:** Praktický slovník medicíny. 6. vyd. Praha, Maxdorf, 2000, 34-35.
11. **Chung, K. F., Barnes, P. J.:** Thorax, 1999; 54, 825-857.
12. **Kameníková, L.:** Oxidační stres a možnosti jeho ovlivnění. Medon, Solutio, 2000, 31-49.
13. **Rahman, I., MacNee, W.:** Eur. Respir. J., 2000; 16, 534-554.
14. **Thomas, S. R., Neuzil, J., Stocker, R.:** Mol. Aspects. Med., 1997; 18 (Suppl), S85-S103.
15. **Somayajulu, M., McCarthy, S., Hung, M. et al.:** Neurobiol. Dis., 2005; 18, 618-627.
16. **Stocker, R., Bowry, V. W., Frei, B.:** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991; 88, 1646-1650.
17. **Gazdik, F., Gvozdjakova, A., Horvathova, M. et al.:** Bratisl. Lek. Listy, 2002; 103, 353-356.
18. **Gvozdjakova, A., Kucharska, J., Bartkovjakova, M. et al.:** Biofactors, 2005; 25, 235-240.
19. **Gazdik, F., Gvozdjakova, A., Nadvornikova, R. et al.:** Allergy, 2002; 57, 811-814.
20. **Craig, W. J.:** Am. J. Clin. Nutr., 1999; 70, 491-499.
21. **Beyer, R. E.:** J. Bioenerg. Biomembr., 1994; 26, 349-358.
22. **Knight, J. A.:** Ann. Clin. Lab. Sci., 2000; 30, 145-158.
23. **Proskocil, B. J., Sekhon, H. S., Clark, J. A. et al.:** Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005; 171, 1032-1039.
24. **Vatassery, G. T.:** Neurochem. Res., 2004; 29, 1951-1959.
25. **Modnicki, D., Matlawska, I.:** Przegl. Lek., 2005; 62 1188-1189.
26. **Walrand, S., Farges, M.C., Dehaese, O. et al.:** Eur. J. Nutr., 2005; 44, 114-120.
27. **Deng, H. L., Zhang, J. T.:** Chin. Med. J. (Engl.), 1991; 104, 395-398.
28. **Kim, Y. K., Guo, Q., Packer, L.:** Toxicology, 2002; 172, 149-156.
29. **Gillissen, A., Nowak, D.:** Respir. Med., 1998; 92, 609-623.
30. **Hawkes, L., Mulla, H.:** Hospital Pharmacist, 2001; 8, 249-253.
31. **Zafarullah, M., Li, W.Q., Sylvester, J., Ahmad, M.:** Cell. Mol. Life Sci., 2003; 60, 6-20.
32. **Blesa, S., Cortijo, J., Martinez-Losa, M. et al.:** Pharmacol. Res., 2002; 45, 135-140.
33. **Blesa, S., Cortijo, J., Mata, M. et al.:** Eur. Respir. J., 2003; 21, 394-400.
34. **Serrano-Mollar, A., Closa, D., Prats, N. at al.:** Br. J. Pharmacol., 2003; 138, 1037-1048.
35. **Jang, Y. Y., Song, J. H., Shin, Y. K. et al.:** Pharmacol. Toxicol., 2003; 92, 173-179.
36. **Nowak, D., Antczak, A., Krol, M. et al.:** Biol. Med., 1994; 19, 517-522.