

METODY FORT A FORD, JEJICH INTERPRETACE A MOŽNOSTI UPLATNĚNÍ V PRAXI

MUDr. Václav Holeček CSc., Plzeň, Mulačova nemocnice

Metodami FORT a FORD lze vyhodnotit možný oxidační stres, který je příčinou či spolupříčinou mnoha nemocí, jejich komplikací a poškození důležitých tkání.

Oxidační stres je relativní převaha volných radikálů (FORT) nad oxidační obranou (FORD). Antioxidační obrana nezahrnuje vliv kyseliny močové, která má relativně veliký vliv na celkovou antioxidační obranu. Kyselina močová je scavenger peroxylových a hydroxylových radikálů, singletového kyslíku. Může i chelátově vázat kovy a je inhibítozem radikálů vzniklých dekompozicí peroxy-nitrilového radikálu (ONOO^\cdot), což jsou ($\text{CO}_3^{\cdot-}$) a (NO_2^\cdot). (ONOO^\cdot) reaguje však s CO_2 920x rychleji než s kyselinou močovou, tedy kyselina močová není přímým scavengerem (ONOO^\cdot). Autoři metody upozorňují, že kyselina močová může mít i prooxidační vlastnosti, to je ovšem dáno tzv. redox potenciálem v měřeném vzorku. Podobně se chovají i jiné antioxidanty. Určitou roli hraje fakt, že při biosyntéze kyseliny močové na úrovni xanthinoxidázy vznikají 2 molekuly volného radikálu superoxidu ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Vysoká hladina kyseliny močové ovšem je patologickým jevem a nebezpečím pro vznik hypertenze, dny apod. Přesto považují však za nutné antioxidační kapacitu FORD doplnit o analýzu kyseliny močové, aby výsledná interpretace byla přesnější. Nejlépe by bylo stanovit, kolik $\mu\text{mol/l}$ kyseliny močové odpovídá mmol/l Troloxu a hodnotu odpovídající hladiny kyseliny močové k hodnotě FORD přičíst. Dále je třeba provádět vyšetření hematokritu a hemoglobinu. U hodnot hematokritu mimo rozmezí 0,37- 0,48 se může výsledek z krve lišit od výsledku v séru.

Metod stanovení volných radikálů a antioxidační kapacity je více. Nejpřesnější je přímé měření pomocí EPR (elektronové paramagnetické rezonance). Tato metoda ovšem vyžaduje velmi drahé laboratorní vybavení, stanovení je finančně náročné a běžné rutinní vyšetřování touto metodou není tedy možné. Navíc touto metodou stanovujeme okamžitý stav a nikoliv již způsobená radikálová poškození. Každá ze stávajících metod je od jiných v něčem výhodná, ale i nevýhodná a výsledky lze obtížně mezi metodami srovnávat. Proto využití metod FORT a FORD se v současné době jeví jako velmi vhodné, protože nevyžaduje drahé přístrojové vybavení, metody jsou do jisté míry standardizované (CE), vyžadují malé množství biologického materiálu, výsledky jsou brzy k dispozici, je možnost i bed-side analýzy. Ovšem bude třeba tyto metody zahrnout do číselníku metod, které hradí pojišťovny. Finanční náročnost je ve srovnání s konkurenčními metodami dostupná a výsledné interpretace mohou přinést úspory léků či potravinových doplňků, včas upozornit na nebezpečí vzniku nebo rozvinutí řady chorob a na včasné nasazení terapie.

Fyziologické rozmezí výsledků v krvi je zatím stanoveno u metody FORT < 310 (= $2,35 \text{ mmol/l H}_2\text{O}_2$), u metody FORD pak $1,07 - 1,53 \text{ mmol/l}$ ve vodě rozpustného vitaminu E (Troloxu). Určitou interpretaci poskytuje následující tabulka:

OS = oxidační stres

FORT (jednotky) ↓

Závažnost OS stoupá →	OS v progresi
Kompenzovaný OS	Zvýšené riziko OS 330
Normální stav	Latentní OS 310

1,53

1,07

← FORD v mmol/l Troloxu

Vedle normálního nálezu lze tedy uvažovat podle výsledků na

latentní (př. FORT – 200 F.U., FORD – 0,90 mmol/l),
kompenzovaný oxidační stres (př. FORT – 320 F.U., FORD – 1,35 mmol/l),
na zvýšené riziko oxidačního stresu (př. FORT – 320 F.U., FORD – 0,90 mmol/l)
či na oxidační stres v progresi (př. FORT – 370 F.U., FORD -1,1 mmol/l).

Vysoký oxidační stres

Nejčastěji nalézáme v těhotenství, u HRT, vytrvalostním výkonu, ihned po fyzické námaze u netrénovaných osob, u farmakoterapie (např. antibiotiky, cytostatiky, analgetiky), u zánětů, kouření a nevyvážené dietě s nesprávnými návyky.

Jaké hodnoty FORT nalézáme u některých stavů

Chronická venózní insuficience – u mužů 388, u žen – 299

Chronická bronchitis – 338 ± 42

Astma – 350

CHOPN – 386 ± 59

Kuřáci – 340 ± 52

Karcinom plic – 500 ± 50

Solidní tumory – 496 ± 92

Kontracetivní pilulky – 590 ± 30

Novorozenci – 140 (v umbilikální krvi)

Je nutno vzít v úvahu, že nikoliv každý antioxidant dokáže zneškodnit kterýkoliv volný radikál a tedy při terapii je třeba volit směs antioxidantů, abychom pokud možno zneškodnili většinu tzv. ROS (reactive oxygen species) látek, kam patří jak volné kyslíkové a dusíkové radikály, tak látky, které radikály v pravém slova smyslu nejsou, ale chovají se obdobně (např. peroxid vodíku, singletový kyslík aj.).

Antioxidantů je velké množství, lze je rozdělit různým způsobem, např. na hydrofilní (rozpuštěné ve vodě), lipofilní (rozpuštěné v tucích), intracelulární, extracelulární, na přirozené nebo uměle vyrobené (např. některé léky) atd. Podle preventivních účinků je lze rozdělit na:

1. odstraňující neradikálové hydroperoxydy a peroxid vodíku (např. kataláza, glutathionperoxidáza, glutathion-S-transferáza)
2. chelátově vážící kovy (např. transferin, haptoglobin, hemopexin, ceruloplazmin, albumin aj.)
3. blokující aktivní kyslík (např. SOD – superoxid dismutáza (enzymaticky zpracovává superoxid na peroxid vodíku), karotenoidy, vitamin E (blokuje singletový kyslík- $^1\text{O}_2$).
4. scavengery zastavující řetězové reakce vzniku volných radikálů. Volné radikály atakují okolní molekuly a odebráním elektronu, aby získaly chybějící elektron, vytváří z nich nové radikály, takže vzniká řetězová reakce. Jsou to např. *lipofilní*- vitamin E, ubichinol, karotenoidy-, *hydrofilní*- vitamin C, kyselina močová, bilirubin, albumin-.
5. Enzymy opravující a rekonstruující poškozené membrány (např. lipáza, proteázy, enzymy opravující DNA, transferázy).
6. Adaptační enzymy, které jsou generovány podle potřeby a účinkují na potřebném místě v pravý čas a v potřebné koncentraci.

Po podání antioxidantů též může sice stoupat FORD, ale pokles FORT mívá určité zpoždění. Při málo účinné byť vysoké antioxidační hladině může být FORT zvýšený. Je třeba vzít v úvahu, že náhlý vzestup volných radikálů (např. v reperfuční fázi po předchozí ischemii) může poškodit mnoho biomolekul a tkání, ale v časovém odstupu se mohou hladiny FORT a FORD normalizovat, dříve FORT. Na druhé straně je třeba respektovat, že po milionech let existence volných radikálů se tyto staly i nutnými k některým funkcím, nezbytným pro lidský život, jako krvinky bílé krevní řady, které pomocí volných radikálů zabíjí mikroby, parazity, kvasinky a viry, nebo T-lymfocyty ničící nádorové buňky, osteoklasty pomocí volných radikálů remodelují kosti atd.

Poločasy volných radikálů ve zdrcující většině jsou nesmírně krátké, proto řetězová reakce probíhá velice rychle. Příklady poločasů:

Hydroxylový radikál (OH.)	10^{-9} s
Superoxidový radikál (O_2^-)	10^{-6} s
Singletový kyslík ($^1\text{O}_2$)	10^{-6} s
Alkoxylový radikál (RO.)	10^{-6} s
Peroxylový radikál (ROO.)	10^{-2} s

Oxidační stres má základní důležitost pro preventivní medicínu a péči o zdraví, pro rozhodnutí o způsobu terapie a její kontrolu. Je třeba brát v úvahu individuální rozdíly lidí způsobené dědičností, dietou, okolním prostředím atd., což má pochopitelně vliv i na délku

života, vznik nemocí apod. Sledování hodnot FORT a FORD po určitých časových intervalech (u patologických výsledků obvykle po 7 týdnech) má tedy své oddůvodnění.

Nízké hladiny FORD mají nejčastěji příčinu v:

sníženém příjmu (dieta, hypovitaminóza, malabsorpce, coeliakie)

snížené absorpci (genetické deficity)

snížené utilizaci (neúčinný enzymatický systém)

zvýšené produkci volných radikálů

metabolické nevyrovnanosti

Absorpce antioxidantů a jejich vylučování

Podávání antioxidantů však nemusí být účinné, pokud jejich absorpce z gastrointestinálního traktu není dostatečná. Někteří autoři doporučují nízké dávky antioxidantů 5x denně. Pokud to není možné, pak dodávat antioxidanty suplementací. 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. Antioxidanty rozpustné ve vodě je možné podávat kdykoliv s vodou. Antioxidanty rozpustné v tucích je lépe dávat po jídle, aminokyseliny na lačno (cca 3 hodiny), minerály -s výjimkou zinku- při jídle, není vhodné kombinovat podání vitamínu C se železem, rostlinné antioxidanty jsou vhodné zapít čajem. I rychlost vylučování močí a stolicí je důležitá. Původ antioxidantů bývá důležitý, přirozené antioxidanty bývají účinnější než syntetické. První antioxidant, který je při oxidačním stresu spotřebován je redukováný glutathion. Buňky jako obrannou reakci zvýší jeho syntézu, ale ta často nestačí. Stárnutím klesá schopnost tenkého střeva vstřebávat mastné kyseliny, cukry, ale i některé antioxidanty. Stanovením FORD se můžeme přesvědčit, jak podání antioxidantů je účinné.

Oxidační stres u nemocí a stavů

1) Vnitřní lékařství

Ateroskleróza, hypertenze, endotelová dysfunkce

Volné radikály se účastní vzniku aterosklerózy. Oxidují LDL-cholesterol, který je z krve odstraňován scavengerovými receptory makrofágů v cévním endotelu. V makrofázích se hromadí volné radikály, cholesterol, snižuje se výkon Ca-ATP pumpy, tím se zvyšuje intracelulární Ca, aktivují se proteázy s následným štěpením bílkovin za vzniku pěnové buňky, základ aterosklerotických změn. Oxidaci LDL podporuje kouření, UV-světlo, oxidační podmínky (hladovění, trauma, zvýšená proteolýza), hyperglykemie, AGE-látky, Cu, Fe, Ni, myeloperoxidáza, kyselina chlorná, klesající pH. Dalším postupem vzniká endotelová dysfunkce. Tedy dlouhodobé zvýšení FORT ohrožuje pacienta uvedenými nemocemi.

Koronární srdeční onemocnění

má zvýšenou hladinu CRP (C-reaktivního proteinu) a oxidační stres. Hypertenze a kouření též zvyšují CRP a oxidační stres. Oxidační stres má prozánětlivý účinek a je kritický pro aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), transkripčního faktoru, který zvyšuje expresi prozánětlivých cytokinů (IL-6 a IL-8), chemokinů a buněčných adhezivních molekul. Zdá se, že oxidační stres je příčinou vzestupu CRP a vytváří zánětlivý proaterosklerotický proces v raném stadiu vzniku koronárního srdečního onemocnění. Oxidační stres a CRP souvisí i s hodnotou BMI (body mass index). Vzestup FORT zřejmě ukazuje na stoupající oxidaci lipidů, zatím co poměr GSH/GSSG (redukovaného ku oxidovanému glutathionu) odpovídá oxidaci thiolů. Různé markery oxidace reprezentují různé případy buněčné oxidace.

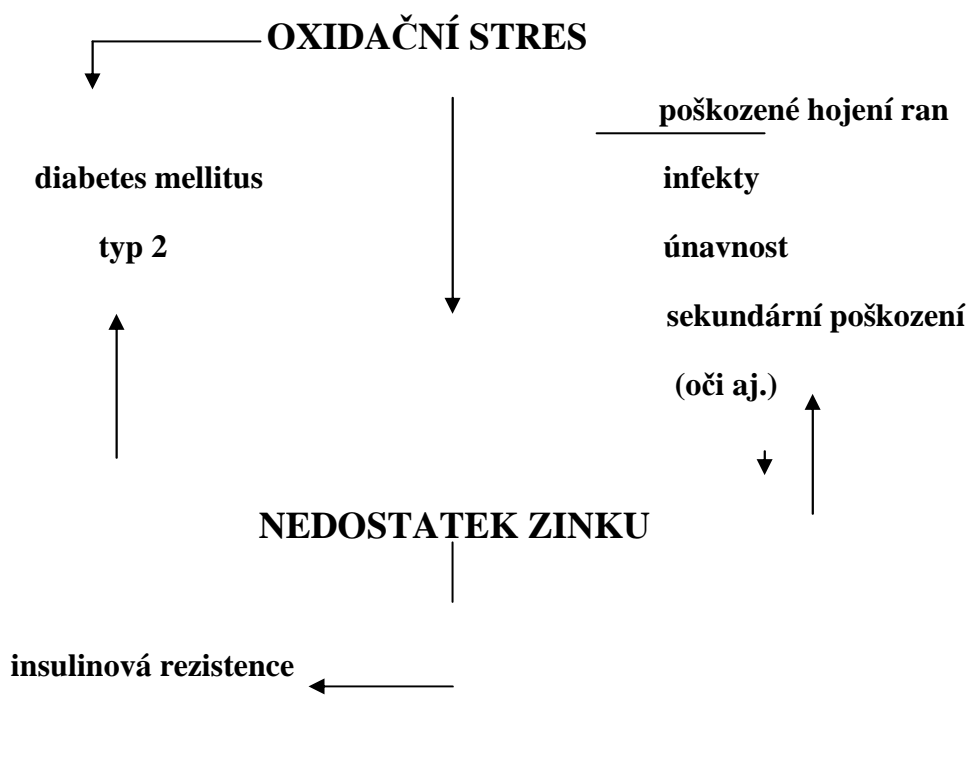
Pacienti s ateromovými pláty měli vyšší koncentraci FORT a nižší FORD než pacienti bez těchto plátů.

Diabetes mellitus (DM)

Je zvýšená hladina FORT v séru, vznikají AGE-látky (advanced glycosylation end-products) tzv. glykoxidací (účinkem glukosy a volných radikálů). Je snížený GSH, aktivita glutathionperoxidázy, vážne odbourávání H_2O_2 , který poškozují β -buňky pankreatu, pokles pH zvyšuje účinek volných radikálů. V prediabetickém stadiu bývá vysoká hladina kyseliny močové, při vzniku DM klesá. Antioxidanty snižují glykovaný Hb, ale ne glykemii.

AGE látky se hromadí v proteinech s dlouhým poločasem trvání, jako jsou retina, myelin, cévní endotel, glomerulární membrány. Diabetické komplikace následují – slepota, polyneuritida, gangréna dolních končetin a renální nedostatečnost. Tvorbě glykovaných proteinů brání fosfopyridoxal, aminoguanidin, kys. acetylsalicylová aj. Vznik AGE-látek je rychlejší než jejich odbourávání, které probíhá po vazbě na receptor (RAGE). AGE-látky působí lipoperoxidaci, křížové vazby, inaktivují (NO.), stimulují tvorbu cytokinů, podporují vznik VR, působí proliferaci buněk, podporují koagulapati.

U DM paradoxně při hyperglykemii je nedostatek energie pro její nedostatečné využívání a hypoxie, která působí pokles aerobní glykolýzy. Současně je nedostatek redukčního potenciálu, hlavně NADPH, který je intracelulárně spotřebováván volnými radikály a metabolickými pochody. Důležitý je i zinek. Je to intracelulární prvek, který se zvýšenou měrou při stresu z buněk vyplavuje do extracelulární tekutiny. U diabetu je vylučován zvýšenou měrou močí, je zhoršená jeho rezorpce z potravy, proto je zvýšená jeho potřeba. Zinek se váže na fytáty ze zeleniny, tím je blokován a jeho hladina v organizmu klesá. Vztah mezi Zn, oxidačním stresem a diabetem mellitus vyjadřuje tabulka:



Chronický únavový syndrom

U něj bývá snižená hladina antioxidantů (FORD).

Chronické plicní obstrukční onemocnění (CHOPN)

se vyskytuje obvykle u kuřáků, je nízká hladina vitaminů C a E a sérových antioxidantů, i když někteří kuřáci reagují zvýšenou tvorbou endogenních antioxidantů jako adaptačním mechanismem. Tím se někdy vysvětluje, proč někteří kuřáci onemocní CHOPN a jiní nikoliv. U CHOPN se zkoušely ovocné šťávy s polyfenoly, ale ty byly metabolizovány střevní mikrobiální florou, takže celková antioxidační kapacita (FORD) nestoupala a nebyl zaznamenán příznivý efekt.

Záněť

Při zánětu, infekci a sepsi stoupá množství fagocytů, zvláště makrofágů, které obsahují velké množství volných radikálů. Septický šok, ale i záněť dále vedou k přímé produkci volných radikálů ve fagocytech i v cílových buňkách účinkem TNF α . Aktivované makrofágy secernují i peroxid vodíku a PGE $_2$, které snižují proliferaci lymfocytů. Oxidační stres vede k poklesu imunity. Je známo, že superoxid snižuje protilátkovou odpověď při imunizaci. Oxidanty usnadňují tvorbu IL-1, IL-8 a TNF α jako odpověď na zánětlivou reakci.

Infekční nemoci

Nedostatek antioxidantů nejen snižuje imunitní funkce, ale vede i ke specifickým změnám – mutacím ve virovém genomu, takže dříve avirulentní virus se stává virulentní, nebezpečným. Pacienti mají v séru nízkou hladinu vitamínu B₂, selenu, karotenoidů a lykopenu. Bylo zjištěno, že oxidační stres ovlivňuje nejen infekčnost viru chřipky, ale i závažnost infekcí.

Chronické infekce mají zvýšený oxidační stres a mohou vyústit i ve vznik karcinomu. Chronické virové hepatitidy mají často souvislost s vyšším věkem, mužským pohlavím, opakovanými krevními transfuzemi a alkoholizmem. U chronické hepatitidy C je nízká sérová hladina zinku. Zinek je intracelulární kation, při nedostatku energie se vyplavuje z buněk a rychleji se vylučuje močí. Někteří pacienti s hepatitidou C mají vysokou sérovou koncentraci feritinu a zvýšené hodnoty železa v játrech, které podporují produkci ROS (Fentonova reakce). Oxidační stres usnadňuje a podporuje replikaci virů, zatím co antioxidanty jej inhibují. Zřejmě proto u progresse hepatitidy jsou periodické exacerbace. Podávání směsi celkem 11 antioxidantů způsobilo zlepšení stavu u 48 % pacientů, snížila se aktivita ALT i histologický obraz jaterní tkáně (účinek na nekro-zánětlivý stav).

U septického syndromu dochází k zánětlivé kaskádě, aktivované makrofágy uvolňují TNF α , IL-1, IL-2, IL-6 a IL-8. Dochází k deregulaci adhesivních receptorů na fagocytech a endotelu, uvolňují se toxické proteázy, vznikají volné radikály a ROS, které působí poškození, zvýšenou permeabilitu kapilár a plicní edém, progresivní dysfunkci dalších životně důležitých orgánů. Těžká malnutrice působí nedostatek antioxidantů.

Oxidační stres hraje významnou roli i u infekce HIV. U této nemoci je vysoká lipoperoxidace, nízký GSH, vitaminy E a C, nízké hladiny zinku a selenu. Imunitní buňky potřebují vyšší koncentraci antioxidantů než buňky jiné. Při nedostatku antioxidantů klesá jejich imunitní funkce. Další pokles antioxidantů působí progresi onemocnění na AIDS.

Choroby jater

U chorob jater je oxidační stres řádově vyšší než u zdravých lidí. Superoxid a peroxid vodíku snižují jak enzymový, tak neenzymový antioxidační systém. To nastává nejčastěji v reperfuční fázi po ischemii nebo po vysokém příjmu etanolu. Etanol je přednostně oxidován na acetaldehyd, takže může dojít až k určité hypoxii v játrech, dochází k lipoperoxidaci a poklesu GSH ve tkáni. Jaterní steatóza má příčinu ve více faktorech, jako zvýšeném příjmu tuků, uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně, v nedostatečné sekreci jaterních lipidů a v inzulinové rezistenci. Steatohepatitida může být progresivní, způsobit fibrózu až cirhózu a následným jaterním selháváním, případně s hepatocelulárním karcinomem. Antioxidanty mají příznivý účinek, snižují nekrozánětlivou aktivitu a/nebo fibrózu. Pro nealkoholickou steatózu je oxidační stres nezávislým rizikovým faktorem pro fibrózu.

Choroby ledvin

ROS se podílí na patogeneze ischemického, toxického a imunologického poškození ledvin. ROS jsou vysoké u chronické insuficience nebo po transplantaci ledvin. ROS působí

disrupci strukturální integrity, poškozují kapacitu buněčného transportu, produkci energie, zvláště v proximálních tubulech. Dochází k morfologickým poškozením a k modifikaci glomerulární permeability pro proteiny. Redukce průtoku krve glomerulem, ovlivnění glomerulární filtrace uvolněním vazokonstrikčních bioaktivních lipidů (prostaglandinů, tromboxanu a destičky aktivujícího faktoru) a zřejmě i inaktivaci oxidu dusnatého.

Poškození ledvin následkem ischemie s následnou reperfuzí

Akutní ischemie např. při okluzi renální arterie působí pokles glomerulární filtrace, po reperfuzi pak zvýšení produkce superoxidu, peroxidu vodíku a volného hydroxylového radikálu (OH.), vzestup lipoperoxidace. Infuze SOD zmenšuje poškození jak funkční tak histologické. Protektivní účinek má i kataláza, glutathion peroxidáza a scavengery (OH.).

Imunologické poškození glomerulů

U glomerulonefritidy k poškození glomerulů přispívá množství polymorfonukleárních leukocytů a makrofágů, je poškozena glomerulární hemodynamika a objeví se proteinurie. Na tom všem se podílí ROS, které snižují glomerulární filtraci a zvyšují rezistenci renální arterie. ROS pochází nejen z bílých krvinek, ale jsou produkovány i samotnými buňkami glomerulů. Antioxidační terapie je proto vhodná.

Transplantace ledvin i jiných orgánů

při nich dochází k ischemii a reperfuzi (orgány k transplantaci se promývají při dopravě antioxidačními roztoky).

Gastrointestinální choroby

V posledním století v gastroenterologii značně stoupl zátěž volnými radikály. Z exogenních příčin jsou to výfukové plyny aut, kouření, lipoperoxidy a AGE (advanced glycosylation products) v potravě, purinové látky (z masa), enzymatické a fotochemické pochody v potravě, ozáření UV sliznic a kůže. Z endogenních příčin vzniku ROS (reactive oxygen species) je to drčení potravy, postprandiální hyperglykemie, hypercholesterolemie, infiltrace leukocytů, ischemie/reperfuze, volné tranzitní kovy aj. Tepelné zpracování potravy v přítomnosti kyslíku pak snižuje antioxidační kapacitu. Poškození integrity GIT se projevuje hlavně lipoperoxidací, křížovými vazbami (cross-linking) a poškozením fosfolipidů buněčných membrán.

Refluxní esophagitis: dochází k uvolňování superoxidu, v esofageální mukóze je 10x vyšší lipoperoxidace. Podání SOD (superoxidodismutázy), katalázy a allopurinolu vede ke zlepšení stavu.

Colitis ulcerosa a Crohnova choroba: U obou těchto nemocí je nedostatek GSH v mukóze a svalovinně stěvních stěn. U colitis ulcerosa dochází k poklesu GSH účinkem volných radikálů. Při krvácení se uvolňuje železo (případně je ještě léčebně podáváno), což podporuje tvorbu (OH.). U Crohnovy choroby pak jde o poruchu syntézy GSH, následkem toho stoupá lipoperoxidace.

Akutní pankreatitida: v patogeneze se vyskytují ischemie následované reperfuzí, zvýšená lipoperoxidace, pokles vitamínu C a GSH. Cytokiny stimulují produkci (NO.), vzniká se

superoxidem peroxinitrit (ONOO^-), klesá ATP a dochází ke smrti β -buněk pankreatu. Tyto buňky též těžce poškozuje peroxid vodíku. Cyklooxygenáza a lipooxygenáza zvyšují permeabilitu kapilár, dochází k infiltraci leukocyty a k edému. Stoupá myeloperoxidáza, elastáza, kyselé a neutrální proteázy. Podání SOD a katalázy vede k snížení poškození acinárních buněk.

Cystická fibróza pankreatu: projevuje se poklesem Se, poklesem absorpce vitamínu C, β -karotenu a AOC (celkové antioxidační kapacity).

Alkohol: působí vzestup volných radikálů a pokles GSH i dalších antioxidantů, pokud nejsou dodávány spolu s alkoholem (např. fenolické látky a flavonoidy v červeném víně. Oxidací alkoholu pak může dojít k nedostatku kyslíku, hypoxii, tím k redukčnímu stavu spojenému se vzestupem laktátu a poklesem pH, poklesem vylučování kyseliny močové a jejím vzestupem v krvi. Poškození alkoholem se mj. projevuje poklesem Se, Zn, stoupá oxidabilita LDL-C. Z pozitivních účinků alkoholu lze zmínit vzestup HDL-C, vzestup absorpce polyfenolů ve střevě, metabolicky vzniklý NADH reaguje 100x rychleji s peroxynitridem než glutathion a tím brání nitraci bílkovin.

Helicobacter pylori: působí vzestup oxidačního stresu a tím podporuje gastroduodenální zánět.

Astma a alergie

Zánětlivé buňky produkují ROS. Akutní astma je provázeno oxidačním stresem, je vyšší tvorba superoxidu, klesá antioxidační kapacita v plazmě a tekutině z bronchoalveolární laváže. V průmyslových zemích lidé konzumují méně zeleniny a ovoce, takže mívají sníženou plicní antioxidační obranu a jsou méně chráněni před vdechovanými dráždivy a alergeny. U symptomatického astmatu se doporučuje alespoň 50g/den citrusového ovoce, vitamín C a mangan. Hypersensibilita typu I se zvýšenou hladinou IgE je charakterizována excesivní aktivací žírných buněk a bazofilů s lokální nebo systemickou zánětlivou odpovědí na alergeny (rýma, zánět spojivek, konstriktce bronchů, astmatické záchvaty, kožní projevy, ekzémy vedle život ohrožujícího anafylaktického šoku). Blokáda ROS zlepšuje stav u alergického zánětu v respiračním a intersticiálním traktu. Vitamin E (400 IU/den) snižuje produkci IgE, ale u alergické rýmy se toto nepotvrdilo.

Stomatologická onemocnění

Agresivní volné radikály a ROS látky se podílí na mnoha stomatologických onemocněních. V ústech vznikají nebo se tam dostávají při zánětech z bílých krvinek, v reperfuční fázi po předchozí ischemii, při nekróze buněk, při krvácení v přítomnosti některých kovů (Cu, Fe, Hg aj.), působením UV světla na sliznici, při vysoké hladině glukózy, při inhalaci škodlivin, kouření, účinkem bolesti, z osteoklastů, některými metabolickými pochody, při bělení zubů aj. Dochází k lipoperoxidaci, oxidaci bílkovin a DNA s případnými mutacemi, vznikají AGE látky aj. S volnými radikály je třeba počítat u periodontitidy, gingivitidy a dalších zánětů, zubního kazu, nádorů, stárnutí tkání aj. Ochranou před volnými radikály jsou antioxidanty, nejlépe jejich směs. Mezi nejdůležitější lze zařadit

polyfenolické látky, askorbát sodný, selen, glutathion, vitamin E, kyselinu nikotinovou a pyridoxamin. Užitečné by mohlo být sledování antioxidační kapacity slin u zubních kazů aj.

Plicní choroby

Do plic se dostává kyslík v nejvyšších koncentracích, proto mají plíce nejsilnější antioxidační ochranu. Dojde-li přesto ke zvýšení volných radikálů, působí i konstrikci art. pulmonalis a bronchokonstrikci.

Ozón: Stimuluje aktivitu SOD, ale volnými radikály spotřebovává antioxidanty v tekutině z bronchoalveolární laváže. Stoupají radikály, dochází k infiltraci neutrofilů, vzniku kancerogenních aldehydů, zvýšené aktivitě fosfolipáz, k hypersekreci hlenu aj.

Kouření: působí pokles AOC, vitaminu C a E, GSH a zvýšenou adhezivitou monocytů na cévní endotel. Zvýšení aktivity elastázy vede k poškození α_1 -antitrypsinu a ke vzniku emfyzému. Přestane-li se s kouřením, během krátké doby se zvyšuje hladina vitaminu C, γ -tokoferolu, β -karotenu, AOC, ale neupraví se hladina α -tokoferolu a zvýšená oxidovatelnost LDL-mědí.

Fibromuskulární plicní dysplazie: u ní je nutná korekce hypoxémie, kyslík však může poškodit bronchiální epitel a zvýší rezistenci dýchacích cest. U nedonošenců je nedokončený vývoj antioxidačního enzymového systému. U donošených před porodem stoupá aktivita těchto enzymů v plicích, což slouží jako příprava na prudký vzestup pO_2 .

Intersticiální plicní fibróza: zvyšuje depozici kolagenu. Oxidační stres a transitorické kovy a genová exprese fibrogenních cytokinů působí progresi fibrotické tkáňové degenerace. Intensita buněčného oxidačního stresu zvyšuje irreverzibilní buněčné poškození, zánět, fibrózu a buněčné modulace.

Cystická fibróza: chronická bakteriální infekce zvyšuje koncentraci polymorfonukleárních leukocytů v plicích. Při současné hyperinflaci, hemoptýze a atelektáze dochází k aktivaci proteáz volnými radikály, což vede k plicní fibróze a bronchiektáziím. Následkem je hypoxie, plicní hypertenze, dojde k respiračnímu poškození až ke smrti. Intensita buněčného oxidačního stresu působí postupně irreverzibilní buněčné poškození, zánět, fibrózu až buněčné modulace. Fibrózní změny vznikají i v pankreatu, tím dochází ke snížené absorpci v tukách rozpustných antioxidantů, čímž se zvyšuje účinek volných radikálů.

Transplantace plic: rejekcí aktivované leukocyty zvyšují hladinu volných radikálů. Zábranou lipoperoxidace nelze akutní rejekci zabránit.

Obezita

Významnou roli v problematice obezity hrají volné radikály. Obezita působí oxidační stres, který přispívá ke vzniku chorob spojených s obezitou. Zvláště obézní ženy mají vyšší oxidační stres. Problematika volných radikálů u obezity je též spojena zvláště s volným radikálem oxidu dusnatého (NO.). NO hraje klíčovou roli v kardiovaskulární homeostáze a v rovnováze glukózy. Erektilní poruchy korelují s BMI. Obezita je obvykle spojena s insulinovou resistencí, zvýšenou hladinou triacylglycerolů, s nízkým HDL-cholesterolem, se zvýšením malých hustých částic LDL, vysokým LDL-cholesterolem, zvýšeným krevním

tlakem, což vytváří tzv. metabolický syndrom. Komplikacemi obezity jsou karcinomy, spánková apnoe, deprese, infarkt myokardu, onemocnění periferních cév, vysoký krevní tlak a často diabetes II. typu. Nedostatek Zn podporuje vznik obezity, ale i karcinomů a alergií. Je třeba podávat jen malé dávky zinku, protože ten kromě antioxidačního účinku má i některé nepříznivé účinky jako zvýšení agregace destiček, nebo zhoršení lipidogramu.

Stárnutí

Stárnutí je multifaktoriální jev, který těžko může vysvětlit jedna teorie. Z více jak 300 teorií stárnutí patří volně radikálová teorie mezi nejlepší. Stárnutím klesá antioxidační kapacita, volné radikály tak mohou snáze poškozovat tkáně a orgány, klesá imunita, tvorba ATP, zhoršuje se kontrola apoptózy a schopnosti oprav biomolekul, klesá schopnost organismu bránit se oxidačnímu stresu. Oxidace proteinů poškozují paměť. Zvláště neurony jsou extrémně citlivé na volné radikály, deficit glutathionu vede k poklesu kognitivních funkcí mozku. Paměť pomáhá u lidí nad 65 let udržovat vitamin C a β -karoten. Důležité jsou mitochondrie („biologické hodiny stárnutí“) jako zdroj energie a volných radikálů – ty útočí na mitochondriální DNA. Prospěšné z hlediska této teorie je zvýšit enzymové antioxidanty, snížit zátěž volnými radikály, udržovat hladiny proteinů, zvýšit příjem vitaminu E, C, glutathionu, selenu aj. Nadějně jsou fytoestrogeny ze soji a vína. Volné radikály mají pak podíl na řadě nemocí. Zvýšená hladina FORT a snížená FORD zřejmě urychlují stárnutí.

Kriticky nemocní chirurgičtí pacienti

Oxidační stres je spojen s ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome). Pokles endogenních antioxidantů působí zvýšené riziko nosokomiálních infekcí. Suplementace antioxidantů u kriticky nemocných pacientů může snížit výskyt ARDS, zánětu plic a orgánových dysfunkcí. Mnohočetné orgánové selhání se vyskytlo signifikantně méně často u pacientů, kteří dostávali antioxidanty, kratší dobu byli na mechanické ventilaci a zkrátily se jejich pobyty na jednotce intenzivní péče. Oxidační stres negativně ovlivňuje i přežití pacientů. Markery malondialdehyd a F_2 -isoprostan byly vyšší u pacientů, kteří nepřežili. Oxidační stres asi bude možné považovat za prognostický indikátor.

Nádory

Volné radikály poškozují DNA, mohou vznikat mutace, které vedou ke zhoubnému nádorovému bujení. Tedy zvýšená hladina FORT ohrožuje pacienta i tímto onemocněním. NF- κ B při zánětu a imunitní reakci je aktivován oxidanty a cytokiny. Ze zánětlivých buněk je uvolňován oxid dusnatý, který zvyšuje aktivitu COX-2 (cyklooxygenáza), která se podílí na proliferaci buněk a karcinogenezi. Specifické inhibitory COX-2 snižují pravděpodobnost karcinomu plic. Významnou ochranou před zhoubným bujením je antioxidant selen, kterého je však v naší zemi v půdě nedostatek. Nádorová buňka ho podobně jako i jiné antioxidanty přednostně vstřebává z mimobuněčné tekutiny, selen reaguje s glutathionem v buňce a může vzniknout těžké poškození a smrt nádorové buňky. Udává se, že podávání 300 μ g selenu denně je prevence před vznikem karcinomu. Ovšem bezpečná dávka selenu je 250 μ g/den, takže je třeba pacienta kontrolovat. Nádorová buňka ve své membráně má málo

polynenasycených mastných kyselin, a proto málo podléhá pro ní zhoubné lipoperoxidaci. U anorexie až kachexie následkem karcinomu hraje jednu z klíčových rolí oxidační stres. V terapii kachektických pacientů došlo k určitému vzestupu BMI a poklesu prozánětlivých cytokinů a zlepšení kvality života následkem podávání polyfenolů, ω -3 mastných kyselin, medroxyprogesteron acetátu, kyseliny lipoové a karboxycystein lysinové soli s vitaminy E, C a inhibitory cyklooxygenázy-2 celecoxibu. Oxidační stres a anemie jsou významné u mnoha karcinomů, např. u epitelálního karcinomu vaječníků aj.

Glutathion-S-transferáza inaktivuje elektrofilní karcinogeny tím, že je konjuguje s glutathionem. Inducibilní NOS (nitroxid syntáza) může podporovat progresi tumorů, je jí např. více u karcinomu prostaty než u benigní hyperplazie prostaty

Revmatická artritida

působí invazi T-buněk do synoviálního prostoru, proliferaci aktivovaných makrofágů a fibroblastů. Zvyšuje se tvorba proteolytických enzymů a prozánětlivých cytokinů, stoupají ROS a působí destrukci chrupavky a kosti, zvyšuje se apoptóza buněk. I opakované stavy ischemie a reperfuze zvyšují oxidační stres v synoviální tekutině. Obranou reakcí je zvýšená aktivita antioxidačních enzymů v synovii, terapie antioxidanty pomáhá likvidovat zvláště superoxid.

Lymfedém

Chronický lymfedém je nejčastější komplikací po chirurgické nebo radiologické terapii. Obvykle k němu dochází po operaci karcinomu prsu, po jiných chirurgických operacích, u lymfatických komplikací apod. U pacientů s chronickým lymfedémem je snížená hladina redukovaného glutathionu (GSH) v erytrocytech asi o 20%, zvýšený je oxidovaný glutathion (GSSG) a produkty lipoperoxidace jako malondialdehyd (MDA) a 4 – hydroxynonenal (HNE). Hodnoty MDA jsou až trojnásobné oproti kontrolám. Zvýšená tvorba volných radikálů a lipoperoxidace v séru je i po manuální lymfodrenáži. Lipoperoxidy jsou normálně transportovány lymfou. U lymfostázy se ukládají do kůže, proto prokazujeme zvýšené hodnoty malondialdehydu v kůži. Neschopnost odstraňovat lipoperoxidy z kůže zřejmě přispívá k patogenezi a strukturálním poškozením kůže u chronického lymfedému. Nabízí se jako další terapie aplikace antioxidantů. Antioxidanty mohou zabránit sekundárnímu poškození tkání volnými radikály a to i na vzdálených místech od lymfedému. Intravenózní injekce vitaminů E, C, A a B-komplexu před revaskularizací končetin snižuje lipoperoxidaci a zmenšuje edém. Hypertermický systém používající radiofrekvenci stimuluje mikrocirkulaci i lymfatickou cirkulaci, zvyšuje se drenáž lymfy a venózní krve a perfuze. Elektromasáž o nízké frekvenci pak stimuluje svaly a tím i zvyšuje perfuzi. Inhibice lymfangiogeneze brání vzniku lymfatických karcinomatózních metastáz. Někteří autoři našli nepřímou úměru mezi závažností lymfedému a hladinou selénu v krvi a aktivitou selenoenzymu GPx (glutathionperoxidázy). Naopak pozitivní korelaci našli mezi velikostí lymfedému a hladinou ROS látek.

Porodnictví a gynekologie a andrologie

Oxidační stres je základní regulační funkce během těhotenství. Na jeho počátku je nutný určitý stupeň zánětu pro invazi trofoblastu. Závažnou redox rovnováhu pomáhají udržovat estrogeny. V pokročilém těhotenství však převaha oxidačního stresu může aktivovat zánětlivé změny, které mohou vést k předčasnému porodu i jiným komplikacím jako je zpomalení růstu plodu a preeklampsie.

Novorozenci mají signifikantně nižší hladiny ROS, ale těhotné ženy mají naopak vyšší ROS než netěhotné.

V menopauze stoupá oxidační stres některé fyziologicky-patologické účinky lze snížit pomocí antioxidantů. Signifikantní pokles FORT a vzestup FORD i pokles hladiny insulinu nastal po metyltetrahydrofolátu.

V těhotenství je zvýšená spotřeba kyslíku a tedy jsou i více produkovány ROS. Placenta ve svých mitochondriích vyrábí další ROS. Je bohatá i na makrofágy, rovněž zdroje ROS. V těhotenství jsou nižší hladiny kyseliny askorbové, thiolů a SOD, proto stoupá lipoperoxidace, nejvíce ve druhém trimestru. Dodávání železa může podpořit oxidační stres.

Preeklampsie

je charakterizována vzestupem krevního tlaku, edémy a proteinurií, je nejčastější příčinou předčasného porodu. Stanovení FORT a FORD určí ženy, které je třeba během těhotenství častěji monitorovat. Oxidační stres zde hraje významnou roli. Intervence antioxidanty může být efektivní v prevenci preeklampsie. Snížená perfuze jako výsledek abnormální placentace může vést k postischemické reperfuzi a oxidačnímu stresu se zvýšenou lipoperoxidací a sníženou antioxidační kapacitou.

Endometrióza

Při ní tkáň endometria se dostává mimo dělohu. Bolest lze zmírnit potlačováním produkce estrogenů. Zánět a oxidační stres patří do patofyziologie choroby. Endotheliální NOS (nitroxid syntáza) je zvýšená, snížené jsou SOD a GPx a vitamin E. Oxidační stres patří mezi faktory, které poškozují fertilitu u této nemoci. Peritoneální tekutina pacientek s endometriózou jsou toxické pro spermie. ROS a (NO.) též mohou poškodit ovulaci.

HRT

Kontraseptivní pilulky obsahují antioxidační estrogeny, ty však v přítomnosti kovů mohou působit i prooxidačně a v plazmě se to může projevit poklesem antioxidační kapacity a hyperagregabilitou. Vhodné je podávat vitamin E.

Poruchy v menopauze

Pokles estrogenů v menopauze působí redox nerovnováhu až oxidační stres. Estrogeny snižují oxidaci LDL-cholesterolu, působí jako scavengery volných radikálů. Důležitá je fenolická struktura v A kruhu. Antioxidační schopnost je potencionována, je-li vysoká hladina GSH.

Poruchy štítné žlázy

Pacienti s Gravesovou chorobou, folikulárním adenomem a papilárním nebo folikulárním karcinomem mají signifikantně zvýšenou xantin oxidázu, GPx, malondialdehyd, katalázu pak ve štítné žláze sniženou a u karcinomů i sniženou Cu,Zn SOD.

Oxidační stres a mužská infertility

Oxidační stres snižuje množství spermií, jejich motilitu a funkci, poškozuje jejich DNA. Infertilní muži mají více spermatozoí s poškozenou DNA. Oxidační stres působí častější výskyt genetických onemocnění u asistovaných reprodukcí. Rovněž antioxidační kapacita infertilních mužů je snižena. Přítomnost zánětu s leukocyty zvyšuje ROS. Ovšem malé množství ROS ve spermatu je nutné pro kapacitaci, reakci akrosomů a fúzi spermie-oocyt.

Vhodné je podávat antioxidanty, které jsou normálně přítomné hlavně v cytoplazmě spermatozoí. Spermatozoa jsou poměrně snadno napadnutelná ROS látkami, protože jejich membrána obsahuje hodně polyenasycených mastných kyselin, které podléhají lipoperoxidaci.

Muži s poškozením míchy mají zvýšené seminální hladiny ROS, což je provázeno špatnou pohyblivostí a morfologií spermií.

Varikokéle

Vysoká hladina (NO.) rozšíří spermatické veny, pacienti jsou subfertilní, mají nízkou hladinu plazmatické celkové antioxidační kapacity. Varikokelektomie stav zlepšuje.

Poškození následkem zevních faktorů

Cigaretový kouř, z něj některé alkaloidy, nitrosaminy, vzestup leukocytů, nikotin, kotinin – ty všechny podporují vznik ROS s následným poškozením biomolekul včetně DNA. Stejně působí znečištěné životní prostředí, methemoglobin, těžké a toxické kovy aj.

Umělé oplodnění

Pro asistovanou reprodukci jsou třeba spermatozoa s intaktní DNA. Muži se zvýšenými ROS mají 7x nižší pravděpodobnost, že se umělé oplodnění zdaří. Při zpracování spermatu pro ART (arteficial reproduction technic) zvyšují ROS centrifugace, resuspenze, promývání či protřepávání spermatozoí. Spermatozoa nemají schopnost napravit poškození způsobená oxidačním stresem, protože nemají příslušný cytoplazmatický enzymový systém pro reparaci. Jako preventivní antioxidanty lze považovat chelátory kovů a kovy vázající bílkoviny. Scavengerové antioxidanty podporují pak odstraňování již vzniklých ROS. Ovšem oxidační stres nelze považovat za jediný důvod mužské infertility u všech pacientů. DNA poškození spermií je častější u mužů nad 40 let. Též hypertermie (sauna) zvyšují poškození DNA, naopak orální antioxidanty působí zlepšení.

Nemoci nervové a duševní

Mozek je velmi ohrožen volnými radikály, protože obsahuje hodně PUFA, antioxidační kapacita je nízká, je tvořena hlavně SOD a vitamínem C (lipidové peroxidy působí spasmus mozkových cév s migrenózními bolestmi). Na některých místech v mozku je dosti Fe a Cu, mozek spotřebovává vzhledem k váze hodně kyslíku, s věkem stoupají oxidované bílkoviny a DNA, poškození neuronů volnými radikály je nevratné. Důvody oxidačního stresu jsou hlavně následující:

a) *nedostatek scavengerů volných radikálů*: sem patří např. stárnutí, amyotrofická laterální skleróza, Downův syndrom aj.

Deficit GPx (glutathion peroxidázy): se projevuje chronickými záchvaty, intolerancí vůči antikonvulzivům, opakovanými infekcemi aj.

Deficit vitamínu E: působí propriorecepční ztrátu, slabost, ataxii, areflexii, myopatii, lipoperoxidaci, demyelinizaci.

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.

Epilepsii: lze vyvolat injekcí FeCl₃ do mozku. Deplece Se v mozku zvyšuje počet záchvatů.

b) *zánětlivá onemocnění*: sem patří např. encephalitis, roztroušená skleróza mozkomíšní aj. Volné radikály působí demyelinizaci nervů.

c) *hemodynamické poruchy*: zde jde o apoplexii a subarachnoidální krvácení, které vedou ke zvýšené lipoperoxidaci, reperfúze poškozuje myelin, malondialdehyd působí cerebrální vazospasmus. Antioxidanty slouží k terapii, známý je např. Freedox.

Trauma CNS: při něm se uvolňuje Hb, Fe, stoupají volné radikály (bolest) zvyšuje se propustnost hematoencefalické bariéry, dochází k dilataci arteriol, edému, vzestupu prostaglandinů a k zánětu.

d) *degenerativní choroby*: k nim lze zařadit Parkinsonovu (drastický pokles GSH v cytoplazmě) a Alzheimerovu chorobu. U Alzheimerovy choroby snižuje hladinu ROS D-

penicilamin. Vyšší ROS mají i mnozí pacienti z neuropsychiatrie a s amylofrotickou laterální sklerózou.

Tardivní dyskineza: při ní dochází k motorické a emocionální dysfunkci po terapii neuroleptiky, k poklesu SOD a CAT, zvýšenému metabolismu katecholaminů.

Schizofrenie: U ní jsou zvýšené volné radikály, dopamin, neurotoxiny, fosfolipáza a SOD. Myotonická dystrofie zvyšuje volné radikály a snižuje antioxidační kapacitu.

Bolest: při ní stoupají volné radikály v mozku, antioxidanty snižují potřebu analgetik.

U depresivních stavů je v nervových synapsích nedostatek serotoninu. Malé molekuly antioxidantů by mohly snížit jeho oxidaci a tak podpořit terapii.

Oční onemocnění

Hlavním antioxidantem v oku je kyselina askorbová. Živočichové žijící převážně v noci jí mají mnohem méně.

Retinopatie: několik dní vysoká koncentrace kyslíku a nedostatek vitamínu 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.

Makulární degenerace: 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, podobně jako lipofuscin). Kuřáci mají méně pigmentu - u nich slepota následkem senilní makulární degenerace nastává v průměru v 64 letech, u nekuřáků v 71 letech. Podávání zeaxantinu, luteinu, karotenoidů vede k velmi pomalému vzestupu makulární pigmentace.

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

ORL

Význam volných radikálů v ORL je málo prozkoumaný, ačkoliv množství zánětů spojené s infiltrací leukocyty a tedy i volnými radikály se jeví nadějnými z hlediska terapie. Kromě obecných poznatků (záněty, nádory atd.) lze uvést:

Chronická sinusitida: u ní je snižena GSH, kyselina močová, AOC. Vitamin E se významně neliší.

Apoptóza kochleárních sensorických buněk: ztráta podpory trofických faktorů, ischemie-reperfuze, ototoxiny zvyšují intracelulární ROS. Mediátorem apoptózy je 4-hydroxynonenal. Prevence ztrát: snížení tvorby ROS, neutralizace produktů lipoperoxidace, blokáda apoptózy.

Ztráta sluchu po akutní bakteriální meningitidě (nejčastěji u komplikací pneumokokkové meningitidy) může být způsobena volnými hydroxylovými radikály (OH.). Obstrukce cirkulace mozkomíšního moku přes telu chorioides s následnou její rupturou vede k expozici sluchového nervu radikálovému poškození. Akutní podání lipofilních antioxidantů může zvýšit ochranu sluchového nervu, příznivě účinkuje i N-acetylcystein, vitamin E aj.

ROS hrají roli i u ztrát sluchu z důvodů stárnutí a vystavení hluku. V první linii ochrany je SOD. Snad je to proto, že mRNA exprese NADPH oxidázy, která produkuje superoxid, je ve vnitřním uchu cca 50x vyšší než v jiných tkáních.

Choroby kůže

UV paprsky s kyslíkem působí vznik volných radikálů. Proto nezakryté části kůže a sliznic rychleji stárnou. Kůže je alternativní zdroj kyslíku. Volné radikály vyčerpávají kožní antioxidanty, poškozují kožní kolagen, tvoří křížové vazby, oxidují sulfhydrylové skupiny, inaktivují některé enzymy, dochází k uvolnění proteáz, kolagenáz a elastáz. Ozón, ač neproniká hluboko do kůže, poškozuje architekturu kůže a její elasticitu. Významnými antioxidanty v kůži jsou vitaminy C a E (ten je dobře absorbován kůží), GSH a β -karoten inaktivují singletový kyslík (β -karoten při nižší tenzi kyslíku, tj. v hloubce kůže). Vzhledem k určité nestabilitě některých antioxidantů, je třeba v **kosmetice** volit vhodnou formu antioxidantů, aby bylo dosaženo kvalitního výsledku. Těž zbarvení – zvláště u flavonoidů – může činit problémy. Antioxidanty by měly být fotoprotektivní a redukovat erythém. V dietě se např. doporučuje konzumovat vitamin E s rajčatovou šťávou, která zlepšuje vzájemný účinek. Vitamin C bývá součástí mnoha kosmetických přípravků ze dvou důvodů. Jednak je nutný pro syntézu kolagenu (redukce vrásek a oživení kůže), jednak jako antioxidant. Vitamin C však se poměrně snadno oxiduje a tím ztrácí své příznivé vlastnosti, dokonce může podpořit tvorbu ROS. Vitamin C by měl být v koncentraci 10% a více a na přípravku by mělo být uvedeno datum expirace.

Fotodynamické poškození: podporuje vznik vrásek, stařeckých skvrn, suchost a hyperpigmentaci kůže, vznik pavoučkovitých kapilár, poškození kolagenu, elastinu melanocytů, poškození kožní bariéry až vznik kožních karcinomů. Kůže ztrácí schopnost vlastních oprav, a proto se poškození hromadí po řadu let. Dlouhotrvající ozáření kůže sluncem vytváří zánět se vzestupem zánětlivých buněk. Pak suchý vzduch, vítr a chlad kůži vysušují. Kouření snižuje produkci kolagenu a elastinu a též snižují zásobení kůže kyslíkem.

Stařecké skvrny: vznikají hlavně na rukou, v obličeji a na místech vystavených slunečnímu světlu. Je třeba je odlišit od skvrn jaterních, které obsahují ceroidní pigment. Vznikají pre-oxidací tuků v buňkách místo v játrech hlavně při špatné výživě obsahující mnoho nevhodných tuků, při nedostatku cvičení a pohybu, autointoxikací nebo porušenou funkcí jater.

Vitiligo (leukoderma): lokální ztráta pigmentu, v kůži je snížen koenzym Q₁₀, vitamin E, GSH a kataláza (lokální oxidační stres). Superoxid váže nitroxidový radikál a tím dochází k zúžení kožních kapilár. Uvažuje se i o tom, že v kůži je příliš mnoho peroxidu vodíku. V terapii se již zkouší mj. SOD a kataláza.

Seborrhoická dermatitida: dochází ke snížené aktivitě GPx,0 klesá vitamin E. Časté postischemické reperfuze zvyšují lipoperoxidaci, která při zvýšeném mazotoku poškozuje vlasové folikly.

Kožní vaskulitida: při ní je zvýšená tvorba (OH.), což působí nekrózy cévních stěn s neutrofilní infiltrací.

Systemický lupus erythematoses: se projevuje zvýšením ROS v séru, podílí se na fotosensitivitě pacientů.

Kožní infekce: (mykózy, houbové choroby, sporotrichóza) – fagocyty obsahují hodně volných radikálů, jde o oxidační stres.

Popáleniny kůže, chemické poškození kůže: při těchto stavech ihned klesá SOD, stoupají volné radikály, lipoperoxidace, dochází ke stimulaci syntézy kolagenu.

Kožní transplantáty: u nich postischemická reperfuze zvyšuje lipoperoxidaci, arginin (NO.) působí snížení ischemických nekrotéz.

Hojení kožních úrazů, ulcus cruris: u těchto případů klesají antioxidanty, normalizace (kromě GSH) trvá déle než 14 dní. Pro hojení je třeba pO_2 alespoň 1,4 - 2,7 kPa.

Psoriáza: je rovněž charakterizovaná oxidačním stresem, vzniká chronický zánět, zvýšená produkce superoxidu fagocyty, lipoperoxidace, uvolňují se cytokiny.

Hematologie a transfuzní lékařství

Thalassemia media: U chronické anemie je akumulace železa v játrech, vhodná je terapie cheláty. FORT je zvýšený u thalasemie a u srpkovité anemie.

Skladování krve: skladováním stoupá lipoperoxidace, Hb, K v séru a klesá Na v séru a antioxidační kapacita. Podávání antioxidantů dárčům po dobu 10 dnů před odběrem působí signifikantní zlepšení kvality krve.

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

Celulitida: poškození cirkulačního systému pod kůží významně zvyšuje hladinu volných radikálů, poškozeny jsou i tukové buňky, je vyznačena angiopresura, zánět a redukce metabolické aktivity. Zlepšením cirkulace se zvýší perfuze a sníží hladina hydroperoxidů.

Pracovní lékařství a toxikologie

U řady intoxikací dochází ke zvýšené produkci volných radikálů. Je to např. intoxikace paraquatem, oxidy dusíku, u radiační pneumonie, u pneumokonióz (silikóza, asbestóza), u polékových poškození plic (antracyklinová cytostatika, nitrofurantoin,

bleomycin). Olovo aktivuje proteinkinázu C a tím zvyšuje ROS, snižuje GSH a SH- skupiny v krvi atd. U expozice styrenu je pozitivní závislost aktivity SOD na délce expozice pracovníků se styrenem a hladiny lipoperoxidů na koncentraci Se v moči. Chronická expozice uhlému prachu působí aktivaci makrofágů, proteáz, remodelaci v plicích, stoupá SOD v erythrocytech a antioxidační kapacita, klesá GPx v plasmě. U havířů na odpočinku stoupá GPx asi jako reakce na zvýšenou tvorbu peroxidu vodíku následkem koniízy.

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

Tělesné a sportovní výkony

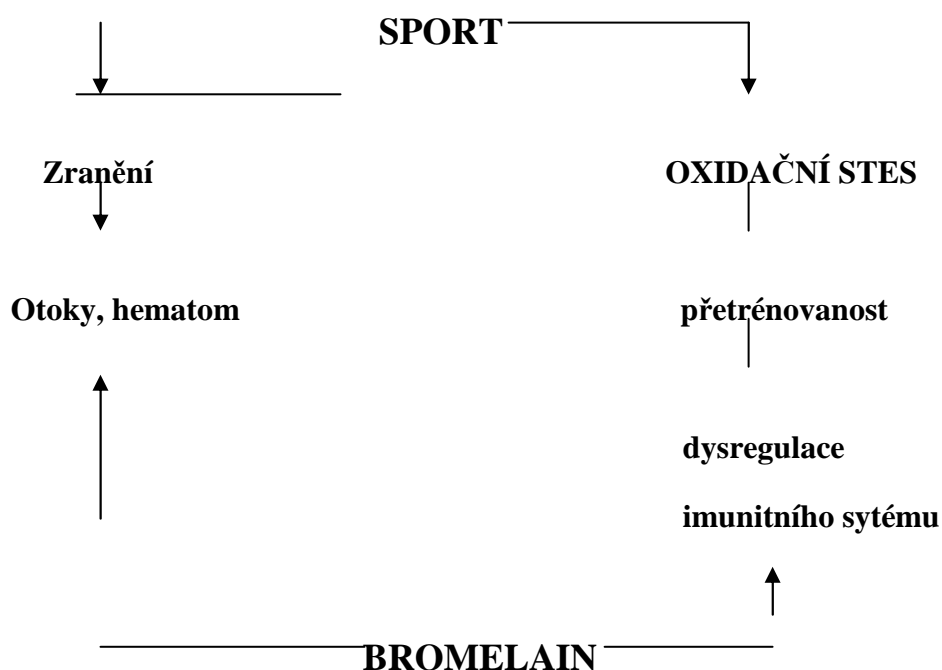
Poměrně málo je však známo, že při sportovní činnosti vzniká množství volných radikálů, které mohou negativně ovlivňovat sportovní výkon. Kosterní svalstvo při těžké práci vyprodukuje až 50x více ROS. ROS látky vznikají několika způsoby:

- v reperfuční fázi po předchozí ischemii (tj. v době zvýšeného prokrvení po předchozím nedostatku krve a tím kyslíku např. u sprinterských disciplín s kyslíkovým dluhem). Ischemie vede k zániku řady buněk, následkem je vznik ROS.
- zvýšená spotřeba energie vyžaduje vyšší spotřebu kyslíku a zvýšenou produkci ATP v mitochondriích, což zvyšuje produkci volných radikálů.
- následkem účinku volných radikálů na molekuly obsahující železo se uvolňuje volné železo, to se uvolňuje i následkem menší mechanické hemolýzy (např. v ploskách nohou při dlouhém běhu) do séra, což iniciuje tzv. Fentonovu reakci vzniku volných hydroxylových radikálů.
- těžce pracující sval se zahřívá až na teplotu 45° C, často dochází k jeho zánětu, což je další zdroj ROS.
- dále dochází k infiltraci namáhaného svalu leukocyty, případně makrofágy, které obsahují množství volných radikálů.

Další následky tělesné námahy:

Do extracelulárního prostoru se uvolňují intracelulární enzymy a proteázy, které poškozují kontraktilitu kosterního svalstva. Radikálové poškození vnitřních membrán působí i pokles tvorby ATP (snížení energie). Namáhavý výkon vede k poklesu GSH (redukovaného glutathionu) a GPx (glutathionperoxidázy), takže se zvyšuje hladina peroxidu vodíku a kyseliny chlorné, které snadno pronikají skrze membrány a působí oxidaci tkání. Kyselina chlorná zvyšuje lipoperoxidaci a aktivuje proteázy, což působí např. elastolýzu (ztrátu elastických vláken). Sportovní výkon znamená velkou zátěž volnými radikály, spotřebovává antioxidanty, a proto u vrcholových sportovců je nanejvýš třeba antioxidanty dodávat. Oxidační stres je po výkonu závislý na stupni trénovanosti, individuální schopnosti kompenzace, na dietě aj. Starší lidé mají nižší schopnost odstraňovat volné radikály.

V kosterním svalstvu jsou zvláště významné antioxidanty glutathion a karnosin vedle vitaminů C a E a bílkovin svalové tkáně. Nedostatek antioxidantů může snížit fyzický výkon až o 40%. Nedostatek glutathionu vede k nekróze svalových fibril a do svalu pronikají fagocytární buňky. Mitochondrie však neumí syntetizovat glutathion a tedy poškození mitochondriálních membrán vede k neschopnosti přenášet glutathion z cytoplazmy do mitochondrií. Karnosin odstraňuje peroxylové radikály a zachycuje singletový kyslík. Obsah vitaminu E v sarkoplasmatickém retikulu kosterního svalstva je 4 krát vyšší v červených (pomalých) svalových fibrilách než v rychlých bílých fibrilách. Proto bílé fibrily snáze podléhají únavě až nekróze spojené s nedostatkem vitaminu E po námaze a uvolňují i více enzymů do krve. Proto s věkem obvykle klesají sprintérské schopnosti lidí. Trénink zvyšuje aktivitu některých antioxidačních enzymů, ale zvyšuje i hladinu HDL-cholesterolu. GSH snižuje průnik leukocytů do svalů po výkonu (po intenzivním výkonu může klesnout GSH ve svalu až o 40%, v játrech až o 80%). Pro vysokou koncentraci glykoproteinů v buňkách je vhodné kromě proteinů dodávat i glycidy nejlépe jako polysacharidy, aby nestoupal příliš osmotický tlak. Tělesné bílkoviny s SH-skupinami chrání bromelain z ananasu. Urychluje i regeneraci po úraze a urychluje vstřebávání hematomu, viz následující obrázek:



LITERATURA

Palmieri B., Sblendorio V.: Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2007, 11:309-342.

Cocuzza M., Suresh C. Sikka, Kelly S. Athayde, Ashok Agarwal: Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. Int.Braz. J. Urol. 2007, 33:603-21.

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., Vlasák R.: Antioxidanty a jejich gastrointestinální absorpce a interference jejich účinků. Československá fyziologie, 57, 2008, č.1, 24-32.

Palmieri B., Sblendorio V.: Oxidative stress: what for? Eur.Rev.Med. Pharmacol. Sci 2007, 11:27-54.

Kde by bylo možno – kromě výše uvedených oborů – ještě metody FORT a FORD nabízet:

Farmaceutický průmysl

Veterinární medicína

Rostlinná výroba

Potravinářský průmysl (případně i pivo, víno apod.)

Praktičtí a dětské lékaři

Kosmetický průmysl

Sportovní kluby

Některé firmy, které prodávají antioxidanty, např. FINCLUB, NORD, MUCOS a jiné.