

Obsah

Seznam použitých zkratk	13
Předmluva (S. Štípek)	19
1 Co jsou volné radikály a co rozumíme reaktivními formami kyslíku a dusíku (S. Štípek)	21
1.1 Definice	21
1.1.1 Reaktivní formy kyslíku	25
1.1.1.1 Superoxid	26
1.1.1.2 Peroxid vodíku	26
1.1.1.3 Kyselina chlorná	27
1.1.2 Reaktivní formy dusíku	27
1.1.2.1 Oxid dusnatý	27
1.1.2.2 Peroxynitrit	30
1.2 Radikály postupně vstupovaly do popředí zájmu chemiků, biochemiků, biologů a nakonec lékařů	31
1.2.1 Nejdříve byly radikály výsadou teoretických chemiků	31
1.2.2 Objev antioxidační ochrany biologických systémů	31
1.2.3 Nástup biochemiků a biologů – objasnění zdrojů volných radikálů v organismu	32
1.2.4 Lékaře zajímá, jak reaktivní formy kyslíku a dusíku modifikují a poškozují biomolekuly	36
Literatura	37
2 Volné radikály – dobří sluhové a zlí páni (S. Štípek)	41
2.1 Funkce volných radikálů ve zdravém organismu	41
2.1.1 Volné radikály jako nástroj oxidáz a oxygenáz	41
2.1.2 Reaktivní formy kyslíku a dusíku jako účinná zbraň fagocytů proti bakteriím a cizím strukturám	42
2.1.3 Reaktivní formy kyslíku a dusíku jako signální molekuly	44
2.2 Antioxidační ochranný systém	54
2.2.1 Enzymové antioxidační systémy	55
2.2.1.1 Superoxiddizmutáza	55
2.2.1.2 Glutathionperoxidázy	56
2.2.1.3 Glutathiontransferázy	57
2.2.1.4 Kataláza	57
2.2.2 Vysokomolekulární endogenní antioxidanty	58
2.2.3 Nízkomolekulární endogenní antioxidanty	58
2.2.3.1 Askorbát (vitamin C)	58
2.2.3.2 Alfa-tokoferol a vitamin E	59
2.2.3.3 Ubichinon/ubichinol (koenzym Q)	62
2.2.3.4 Karotenoidy, β -karoten a vitamin A	62
2.2.3.5 Thioly a disulfidy	63

	2.2.3.6	Melatonin	65
	2.2.3.7	Kyselina močová (urát).	66
	2.2.3.8	Bilirubin	66
	2.2.4	Flavonoidy	66
	2.2.5	Vztahy mezi antioxidanty	67
2.3		Prolomení antioxidační ochrany (patobiochemie a patofyziologie radikálových reakcí)	69
2.3.1		Klíčová úloha železa a mědi v oxidačním poškození organismu	70
	2.3.1.1	Železo	70
	2.3.1.2	Měď	75
2.3.2		Poškození biomolekul	76
	2.3.2.1	Peroxidace lipidů	77
	2.3.2.2	Poškození proteinů	80
	2.3.2.3	Poškození DNA	82
2.3.3		Poškození enzymových komplexů a buněčné signalizace.	83
2.3.4		Volné radikály v patologických procesech	85
	2.3.4.1	Nekróza a apoptóza.	85
	2.3.4.2	Volné radikály při hypoxii, ischemii a oxygenaci	86
	2.3.4.3	Úloha reaktivních forem kyslíku a dusíku v zánětu (<i>V. Tesař</i>)	89
	2.3.4.4	Souboj s věkem (radikály a stárnutí)	92
		Literatura	98
3		Reaktivní formy kyslíku v patogenezi plicních onemocnění (<i>J. Homolka</i>)	109
3.1		Kouření	110
3.2		Hyperoxie	110
3.3		Syndrom dechové tísně dospělých	111
3.4		Kryptogenní fibrotizující alveolitida	112
3.5		Chronická bronchitida a chronická obstrukční plicní nemoc	112
3.6		Bronchiální astma	113
3.7		Inhalace minerálního prachu	113
3.8		Pneumotoxické látky	114
3.9		Bronchopulmonální dysplazie.	114
		Literatura	114
4		Oxidační stres a kardiovaskulární onemocnění (<i>A. Žák</i>).	117
4.1		Koncepce rizikových faktorů a oxidační stres.	117
4.2		Endotelová dysfunkce	117
4.3		Význam oxidu dusnatého v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění . .	119
4.4		Ateroskleróza a oxidační stres.	120
4.5		Oxidační stres a chemická modifikace lipoproteinů.	122
4.6		Mechanismy lipoperoxidace zúčastněné v procesu aterogeneze	126
4.7		Význam složení mastných kyselin lipoproteinů pro lipoperoxidaci	127
4.8		Hypercholesterolemie, malé denzní LDL a oxidační stres	128
4.9		Lipoproteiny o vysoké hustotě a oxidační stres	129
4.10		Hypertenze a oxidační stres	131
4.11		Kouření a oxidační stres	132

4.12	Hyperhomocysteinemie a oxidační stres	133
4.13	Antioxidanty a prevence aterosklerózy	135
	Literatura	137
5	Radikálové reakce při onemocnění gastrointestinálního traktu (M. Lukáš) . . .	145
5.1	Radikálové reakce u idiopatických střevních zánětů	145
5.1.1	Radikálové reakce u experimentálních modelů kolitid.	145
5.1.2	Radikálové reakce ve sliznici tlustého střeva u nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí.	146
5.1.3	Výsledky léčby idiopatických střevních zánětů antioxidanty	148
5.2	Radikálové reakce u gastropatie indukované nesteroidními antirevmatiky. . .	149
5.3	Radikálové reakce ve sliznici gastroduodena při infekci <i>Helicobacter pylori</i> .	149
5.4	Význam reaktivních forem kyslíku v patogenezi a chemoprevenci kolorektálního karcinomu	151
	Literatura	152
6	Poškození jater vyvolaná radikálovými reakcemi (T. Zima, S. Štípek)	155
6.1	Metabolismus xenobiotik	155
6.1.1	Halogenové deriváty uhlovodíků.	155
6.1.2	Redoxně aktivní sloučeniny	155
6.1.3	Etanol.	155
6.2	Hromadění železa a mědi v játrech	156
6.3	Ischemicko-reperfuzní poškození jater	157
	Literatura	157
7	Kyslíkové radikály v patogenezi akutní a chronické pankreatitidy (J. Špičák) .	159
7.1	Kyslíkové radikály v patogenezi akutní pankreatitidy	159
7.2	Kyslíkové radikály v patogenezi chronické pankreatitidy	163
7.3	Závěr.	163
	Literatura	164
8	Volné radikály a diabetes mellitus (M. Zeman)	167
8.1	Reaktivní formy kyslíku v patogenezi diabetu 1. typu	167
8.2	Úloha radikálových reakcí v patogenezi diabetu 2. typu, hyperinzulinemie a inzulinorezistence	168
8.3	Význam reaktivních forem kyslíku a dusíku při vzniku diabetických komplikací.	168
8.3.1	Hyperglykemie, glykace, glykoxidace a cévní komplikace diabetiků .	168
8.3.2	Diabetická retinopatie	171
8.3.3	Diabetická nefropatie.	171
8.3.4	Diabetická neuropatie	172
	Literatura	172
9	Volné radikály v patogenezi renálních onemocnění (V. Tesař)	175
9.1	Reaktivní formy dusíku v patogenezi renálních onemocnění	175
9.2	Reaktivní formy kyslíku v patogenezi renálních onemocnění	177
9.3	Volné radikály a glomerulonefritidy	177

9.4	Glomerulární účinky reaktivních forem kyslíku	179
9.5	Poškození ledvin při ischemii a reperfuzi	182
9.6	Volné radikály a diabetická nefropatie	183
9.7	Produkty pokročilé oxidace proteinů u chronického selhání ledvin.	184
9.8	Cyklosporinová nefrotoxicita	185
9.9	Volné radikály a hepatorenální syndrom	185
9.10	Volné radikály a hypertenze.	186
	Literatura	187
10	Neurodegenerativní onemocnění – volné radikály a smrt vybraných buněk (S. Štípek)	191
10.1	Glykace a glykoxidace	191
10.2	Excitotoxicita	191
10.3	Parkinsonova choroba – zásah do dopaminergního systému	195
10.4	Alzheimerova choroba – zásah do cholinergního systému?.	197
	Literatura	201
11	Radikály v kůži (J. Borovanský)	207
11.1	Fotobiologické působení světla	207
11.2	Ochranné systémy kůže proti fotochemickému oxidačnímu stresu	208
11.3	Úloha melaninů v reakcích volných radikálů v kůži	209
11.4	Akutní reakce vyvolané UV světlem – dermatitis solaris.	212
11.5	Chronická expozice UV světlu – procesy stárnutí kůže a karcinogeneze.	214
11.6	Úloha reaktivních forem kyslíku v dermatologických onemocněních	215
11.6.1	Procesy s primární úlohou reaktivních forem kyslíku	215
11.6.2	Onemocnění spojená s hromaděním leukocytů a jejich aktivací.	216
11.7	Fotodynamická terapie v dermatologii	217
11.8	Volné radikály a popálení	217
	Literatura	218
12	Reaktivní formy kyslíku a antioxidační ochrana oka (J. Čejková)	223
12.1	Zvláštnosti antioxidačního systému	223
12.2	Reaktivní kyslíkové produkty a stárnutí oka	224
12.3	Reaktivní kyslíkové produkty a UV záření	226
12.4	Reaktivní kyslíkové produkty, oční záněty, nehojící se defekty, ulcerace	226
12.5	Reaktivní produkty kyslíku a kontaktní čočky	227
12.6	Léčení krátkozrakosti očním laserem a reaktivní kyslíkové produkty	227
12.7	Vztah reaktivních forem kyslíku a přežívání rohovky při uchování tkáně pro transplantaci.	228
12.8	Toxické produkty dusíku	228
	Literatura	228
13	Volné radikály v patologii těhotenství a perinatálního vývoje dítěte (S. Štípek)	233
13.1	Preeklampsie.	233
13.2	Bronchopulmonální dysplazie.	236
13.3	Intraventrikulární hemoragie	238

13.4	Nekrotizující enterokolitida	238
13.5	Retinopatie z nezralosti (retrolentální fibroplazie)	239
13.6	Závěry pro terapii a prevenci onemocnění novorozence z nezralosti	239
	Literatura	240
14	Volné radikály v onkologii (P. Klener)	245
14.1	Nežádoucí účinky cytostatik způsobené kyslíkovými radikály	245
14.2	Možnosti profylaxe a léčby kardiotoxicity	247
14.3	Možnosti profylaxe a léčby pneumotoxicity	249
	Literatura	250
15	Laboratorní metody k posouzení oxidačního poškození	
	organismu (S. Štípek, T. Zima)	253
15.1	Detekce volných radikálů	253
15.1.1	Elektronová paramagnetická (neboli spinová) rezonanční spektrometrie	253
15.1.2	Pulzní radiolýza	254
15.1.3	Chemiluminiscence buněk a tkání	254
15.1.4	Fluorescenční sledování radikálů.	254
15.1.5	Stanovení superoxidu.	254
15.1.6	Stanovení peroxidu vodíku	255
15.1.7	Aromatická hydroxylace jako ukazatel tvorby hydroxylového radikálu	255
15.1.8	Přímé měření oxidu dusnatého	255
15.1.9	Stanovení peroxynitritu.	256
15.1.10	Nitrity a nitráty jako metabolity oxidu dusnatého	256
15.2	Měření produktů oxidačního stresu	256
15.2.1	Stanovení konjugovaných dienu a lipidových peroxidů	256
15.2.2	Stanovení malondialdehydu	257
15.2.3	Stanovení 4-hydroxy-2-nonenalu.	258
15.2.4	Stanovení F ₂ -izoprostanů	258
15.2.5	Stanovení oxidovaných lipoproteinů	259
15.2.6	Fluorescenční měření produktů lipoperoxidace	259
15.2.7	Stanovení vydechovaných těkavých uhlovodíků.	259
15.2.8	Stanovení karbonylových skupin proteinů	259
15.2.9	Stanovení proteinových hydroperoxidů	260
15.2.10	Stanovení dihydroxyfenylalaninu navázaného na proteiny	260
15.2.11	Stanovení oxidačního poškození sacharidů	260
15.2.12	Měření oxidačních derivátů nukleových kyselin.	260
15.2.13	Stanovení autoprotilátek proti oxidačně modifikovaným biomolekulám	261
15.2.14	Stanovení AGE – konečných produktů pokročilé glykace.	261
15.3	Měření antioxidantů	261
15.3.1	Stanovení glutathionu	261
15.3.2	Stanovení askorbátu	262

15.3.3	Stanovení tokoferolů, ubichinolu, karotenoidů a retinoidů	262
15.3.4	Stanovení superoxiddizmutázy	262
15.3.5	Stanovení glutathionperoxidázy	263
15.3.6	Stanovení katalázy	263
15.4	Stanovení stopových prvků	264
15.5	Testování antioxidační kapacity	264
15.5.1	Celková antioxidační kapacita	264
15.5.2	Peroxidovatelnost lipoproteinů	265
15.6	Aktivita zdrojů reaktivních forem kyslíku a dusíku v organismu	266
15.6.1	Stanovení xantinoxidoreduktázy	266
15.6.2	Stanovení aktivity syntáz oxidu dusnatého	266
	Literatura	267
16	Antioxidační terapie – elixír života, nebo komerční kampaň? (T. Zima)	273
16.1	Látky tělu vlastní	274
16.1.1	Metabolity, kofaktory a hormony	274
16.1.1.1	Koenzym Q	274
16.1.1.2	Nikotinamid	274
16.1.1.3	Melatonin	275
16.1.2	Antioxidační enzymy	275
16.1.2.1	Superoxiddizmutáza	275
16.1.2.2	Glutathionperoxidáza	276
16.1.2.3	Kataláza	276
16.1.2.4	Laktoperoxidáza	276
16.1.2.5	DT-diaforáza	277
16.1.3	Antioxidační vitaminy	277
16.1.3.1	Vitamin A (retinol) a karotenoidy	277
16.1.3.2	Vitamin C – kyselina askorbová	278
16.1.3.3	Vitamin E (tokoferoly)	279
16.1.3.4	Vedlejší účinky vitaminů	281
16.1.4	Antioxidační substráty	282
16.1.4.1	Thioly	282
16.1.4.2	Glutathion	282
16.1.4.3	Kyselina lipoová	283
16.1.4.4	Plazmalogeny	283
16.1.5	Stopové prvky	284
16.2	Léčiva s antioxidačními účinky	285
16.2.1	Probukol	285
16.2.2	Chelatační látky	285
16.2.2.1	Kyselina etylendiamintetraoctová	286
16.2.2.2	Deferoxamin	286
16.2.2.3	Dexrazoxan	286
16.2.2.4	Penicilamin	286
16.2.3	Inhibitory xantinoxidoreduktázy	287
16.2.4	N-acetylcystein	287

16.2.5	Lazaroidy (21-aminosteroidy)	288
16.2.6	5-aminosalicyláty	288
16.2.7	Látky modulující imunitní odpověď (inhibitory NADPH-oxidázy a antineutrofilní látky)	289
16.2.8	Komplexní přípravky	289
16.3	Syntetické antioxidanty	289
16.3.1	Stobandin	290
16.3.2	Nitekapon	290
16.3.3	Dimetylsulfoxid a dimetylthiourea	290
16.3.4	Ebselen	290
16.3.5	Oltipraz	291
16.3.6	BHA [2-(3)-terc-butyl-4-hydroxyanizol] a BHT [3,5-di-terc-butyl-4-hydroxytoluen]	291
16.3.7	Nitroxidy	291
16.3.8	N-(2-merkaptopropionyl)-glycin (thiopronin)	291
16.3.9	Nové syntetické antioxidační látky	292
16.4	Látky rostlinného původu	292
16.4.1	Flavonoidy	292
16.4.2	<i>Ginkgo biloba</i>	293
16.4.3	Silymarin	293
16.5	Současné problémy antioxidační terapie	293
	Literatura	296
	Doslov – kam jsme došli a kam směřujeme (S. Štípek)	307
	Rejstřík	309