

Antioxidanty v prevencii chronických ochorení

– 3. časť: Antioxidanty

Doc. MVDr. Tatiana Kimáková, PhD.

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, Ústav verejného zdravotníctva a hygieny, Košice

Nadmerná, nekontrolovaná produkcia voľných radikálov vedie v organizme k narušeniu rovnováhy radikál-antioxidant – až k oxidačnému stresu. Ten zohráva významnú úlohu pri vzniku rôznych chronických ochorení a pri starnutí. Pred účinkom voľných radikálov existuje ochrana – antioxidanty. Sú to všetky systémy a látky, ktoré inhibujú tvorbu voľných radikálov, alebo, ak sa už vytvorili, znižujú ich účinok. Antioxidanty majú schopnosť urýchliť oxidáciu buniek neutralizovaním voľných radikálov. K najúčinnjším antioxidantom patrí superoxid-dismutáza, glutatiónperoxidáza a kataláza. Medzi menej známe patria rôzne molekuly ako albumín, haptoglobín, hemopexín, transferrín, ceruloplazmín alebo produkty látkovej tvorby a premeny, napríklad bilirubín, kyselina močová. K účinným antioxidantom patrí kyselina askorbová, tokoferol, karotenoidy, koenzým Q, prírodné flavonoidy a iné. Ochrana antioxidantmi umožňuje organizmu čeliť degeneratívnym chorobám a dosiahnuť dlhý zdravý život. Dostatočné množstvo antioxidantov vo výžive spolu s vhodným životným štýlom môže výrazne ovplyvniť frekvenciu výskytu neinfekčných ochorení.

Kľúčové slová: antioxidanty, neinfekčné ochorenia, enzýmy, reťazové reakcie, vitamíny

Antioxidants in prevention of chronic diseases – part III: Antioxidants

Excessive and uncontrolled generation of free radicals leads to the oxidative stress in the human organism, arising as a result of an imbalance between free radical production and antioxidant defenses. This plays an important role in the occurrence of various chronic diseases and aging. Antioxidants are systems and substances which inhibit the formation of free radicals or reduce their effect. They help to protect the body from free radical damage. Antioxidants have the ability to accelerate cell oxidation by neutralizing free radicals. The most effective antioxidants are superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase. Less known are various molecules such as albumin, haptoglobin, hemopexin, transferrin, ceruloplasmin, bilirubin, uric acid, etc. The effective antioxidants are ascorbic acid, tocopherol, carotenoids, coenzyme Q, natural flavonoids and other substances. Antioxidant protection allows the body to deal with degenerative diseases and achieve a long and healthy life. The adequate amounts of antioxidants in nutrition along with appropriate lifestyle can significantly affect the incidence of noncommunicable diseases.

Key words: antioxidants, noncommunicable diseases, enzymes, chain reactions, vitamins

Prakt. lekár., 2018;8(4):187-190

Úvod

Voľné radikály a oxidačný stres sa priamo či nepriamo zúčastňujú na chorobných procesoch nielen chronických neinfekčných, tzv. civilizačných ochorení, ale i pri viac ako stovke ďalších ochorení (Downov syndróm, schizofrénia, maniodepresívna psychóza, cystická fibróza pľúc, hepatitída a ďalšie) (1).

Oxidačný stres, nerovnováha medzi tvorbou a odstraňovaním reaktívnych metabolitov kyslíka a dusíka v prospech ich tvorby, z ktorej vyplýva potenciálne poškodenie (2), sa považuje za hlavný faktor iniciácie a progresie aterosklerózy, kardiovaskulárnych ochorení a mozgovej mŕtvice. Zvyšuje sa s vekom a významne k nemu prispieva životný štýl (výživa, fajčenie) (3). V priebehu oxidačného stresu dochádza k poškodeniu biologicky významných

molekúl a buniek, čo môže mať význam v patogenéze mnohých ochorení (4). Oxidačný stres u ľudí môžu teda vyvolať voľné radikály a reaktívne metabolity tvoriace sa vo vnútri organizmu, ako aj účinky rôznych činiteľov životného prostredia, ako sú napríklad fajčenie, automobilové exhaláty, ultrafialové (UV) žiarenie atď. (5). K nadmernej tvorbe reaktívnych foriem kyslíka dochádza pri niektorých metabolických situáciách, pri reoxigenácii tkaniva po ischemii, po prijímaní oxidoredukčne aktívnych xenobiotík alebo uvoľnením železa, medi či iných tranzitných kovov do oxidoredukčne aktívnych foriem (6). Primárnou ochranou proti oxidačnému poškodeniu tkanív sú antioxidantné enzýmy, ako sú superoxid-dismutáza, kataláza, glutatiónperoxidáza, ale aj niektoré látky neenzýmovej povahy s antioxidantným účinkom (vitamíny C, E, β -karotén a pod.) (7).

Antioxidanty

Aeróbný metabolizmus predstavoval vo vývoji živých organizmov ďalší stupienok, keďže dovoľoval získať oveľa väčšie množstvo energie ako metabolizmus anaeróbný. Umožnil vývoj ďalších živých organizmov, ale súčasne im spôsobil ohrozenie voľnými radikálmi.

Proti toxickému vplyvu radikálov sa postupne vyvinuli účinné ochranné mechanizmy:

- mechanizmy zabraňujúce tvorbe voľných radikálov,
- mechanizmy odstraňujúce už vzniknuté voľné radikály,
- reparačné systémy, ktoré odstraňujú molekuly poškodené voľnými radikálmi.

Proti účinkom voľných radikálov existuje ochrana – antioxidanty. Sú to všetky systémy a látky, ktoré inhibujú tvorbu voľných radikálov, alebo, ak sa už vytvorili, znižujú ich účinok (8).

Tabuľka 1. Hydrofilné antioxidanty (2)

Intracelulárne
<i>Enzýmové:</i> superoxidodismutáza, kataláza, glutatiónpoxidáza
<i>Neenzýmové:</i> glutatión
Extracelulárne
<i>Vysokomolekulárne:</i> albumín a iné bielkoviny obsahujúce – SH skupiny, transferín, ceruloplazmín, haptoglobín, hemopexín
<i>Nízkomolekulárne:</i> kyselina askorbová (je i intracelulárna), kyselina močová (významný antioxidačný metabolit), bilirubín, polyfenoly (transresveratrol) a polyfenolové bioflavonoidy (cyanidín, kvercetín, rutín a iné)

Antioxidanty môžu bezpečne vstupovať do interakcie s voľnými radikálmi a ukončiť reťazovú reakciu skôr, než poškodia životne dôležité molekuly. Jedna molekula antioxidantu reaguje iba s jedným voľným radikálom, zdroje antioxidantov je teda potrebné neustále dopĺňať. Antioxidačný obranný mechanizmus možno rozdeliť na dve odlišné kategórie. Po prvé, v organizme sa syntetizuje celý rad enzýmov z bielkovín a iných zložiek. Druhá skupina antioxidantov sa získava zo stravy, organizmus ich sám syntetizovať nedokáže. Oxidačný stres súvisí s množstvom chronických ochorení, najmä s kardiovaskulárnymi a nádorovými. Viaceré štúdie poukazujú na vysoké riziko týchto ochorení dané nízkou hladinou antioxidantov v krvi (napríklad beta-karoténu, vitamínu E). V projektoch Európskej únie zameraných na antioxidanty sledujú odborníci vybrané ochorenia a vypracúvajú odporúčania, napríklad v „Prípadovej štúdii o interakcii výživy a genetickej predispozície pri výskyte rakoviny prsníka u mladých žien“ ako ochranu proti dedičnej rakovine prsníka navrhujú stravu bohatú na antioxidanty podobne ako v štúdii „Zdravotné účinky prírodných nenutričných antioxidantov (polyfenolov), biovyužitelnosť a karcinogenéza hrubého čreva“ (9).

Na antioxidačnej obrane tkanív sa okrem všeobecných reparačných mechanizmov poškodených biomolekúl podieľajú látky, ktoré sú schopné zachytiť a odstrániť vytvorené radikály. Antioxidant je definovaný ako substancia, ktorá, hoci je prítomná v nízkej koncentrácii v porovnaní s oxidovateľným substrátom, významne spomaľuje alebo inhibuje oxidáciu tohto substrátu (10).

Tabuľka 2. Príklady umelých antioxidantov (2)

Látky používané ako činidlá	Látky používané ako lieky	
Butylhydroxytoluén	N-acetylcystein	Indometacín
Dimetylsulfoxid	Alopurinol	Lokálne anestetiká
Dimetyltiourea	21-aminosteroidy (lazaroidy)	Manitol
	Blokátory kalciových kanálov	Probukol
	Kaptopril a ďalšie ACE inhibítory	Prometazín
	Deferoxamín, penicilamín	Propranolol
	a iné chelatačné látky	Statíny
	Fenylbutazón	

Existuje množstvo antioxidantov s rôznym, častokrát i neobjasneným významom pre ľudský organizmus. Pre naše poznanie majú zmysel najmä tie, ktoré sa v tele vyskytujú v najvyššej koncentrácii a ktorých účinok i miesto v antioxidačnej ochrane je dobre preštudované. Oprava oxidatívneho poškodenia organizmu nemusí byť stále efektívna. Vedie k nemu oveľa jednoduchšia cesta, ktorou je prevencia. Čiže minimalizovanie zdrojov voľných radikálov a posilnenie prirodzeného antioxidačného mechanizmu podávaním látok, ktoré pôsobia antioxidačne (7).

Delenie antioxidantov

Antioxidanty tvoria rôznorodú skupinu látok, z tohto dôvodu je problematické nájsť vhodné kritérium na ich delenie. Zjednodušene ich delíme na 2 skupiny:

- prirodzené antioxidanty,
- syntetické antioxidanty.

Medzi **prirodzené antioxidanty** zaraďujeme látky, ktoré vie človek produkovať alebo ich prijíma v potrave a ktoré sa zapájajú do metabolizmu (napríklad vitamíny). Podľa rozpustnosti ich rozdeľujeme na hydrofilné, lipofilné a amfofilné. Hydrofilné antioxidanty sú znázornené v tabuľke 1. Medzi lipofilné antioxidanty patria vitamín E (α -tokoferol), karotenoidy (β -karotén, lykopen), ubichinol (redukovaná forma koenzýmu Q10), estrogény a iné. Medzi amfofilné antioxidanty patria kyselina lipová, melatonín a niektoré polyfenolové bioflavonoidy.

Medzi **syntetické antioxidanty** radíme lieky, ktoré majú antioxidačný účinok rôznej intenzity. Ich príklady zobrazuje tabuľka 2 (2). Medzi syntetické antioxidanty zaraďujeme i prirodzené látky, ktoré sú chemicky modifikované, čím získavajú požadované vlastnosti. Napríklad zabudovaním vedľajšieho hydro-

fóbného reťazca vznikne z vitamínu C látka rozpustná v tukoch, a teda lepšie prenikajúca bunkovou membránou.

Charakteristika vybraných antioxidantov

Exogénne aj endogénne antioxidanty, ktoré zabraňujú poškodeniu bunkových komponentov vyvolanému voľnými radikálmi, rozdeľujú niektorí autori do troch hlavných skupín:

- antioxidačné enzýmy,
- antioxidanty prerušujúce reťazové reakcie,
- proteíny viažuce tranzitné kovy.

V **enzýmovom antioxidačnom systéme** pôsobí superoxidodismutáza v troch formách (zinkovo-mednatej, mitochondriálnej manganovej a mimobunkovej), pričom urýchľuje dismutáciu superoxidu na kyslík a peroxid vodíka. Hydroperoxydy a intracelulárne hydroperoxydy sú odstraňované dvoma glutatiónpoxidázami. Detoxikácie telu cudzích látok sa zúčastňujú glutatiónttransferázy. Kataláza predovšetkým katalyzuje dvojelektrónovú dismutáciu peroxidu na kyslík a vodu.

Antioxidanty **prerušujúce reťazové reakcie** sú malé molekuly, ktoré môžu radikálu buď odobrať, alebo pridať elektrón a tým formovať stabilné vedľajšie produkty. Tie už ďalší elektrón nepožadujú (ak im bol odobratý), ani pridaný neodovzdávajú ďalej, takže propagácia reťazovej reakcie sa zastaví. Tieto antioxidanty pôsobia buď v lipidovej, alebo vo vodnej fáze. Lipidové vychytávajú radikály v membránach a lipoproteínových časticiach a sú rozhodujúcimi faktormi v prevencii peroxidácie lipidov. Najdôležitejším antioxidantom tejto skupiny je pravdepodobne vitamín E, ktorý rýchlejšie ako nenasýtené mastné kyseliny reaguje s peroxylovými radikálmi a vytvára relatívne stabilný

tokoferoxylový radikál, čím prerušuje reťazovú reakciu peroxidácie lipidov. Ďalší z tejto skupiny, β -karotén, je účinným vychytávačom singletového kyslíka. Pri nízkom tlaku kyslíka môže vychytávať aj peroxylové radikály s rovnakou účinnosťou ako α -tokoferol. Podobné antioxidačné vlastnosti, ale bez závislosti od tlaku kyslíka má retinol.

Ubichinol-10, redukovaná forma koenzýmu Q10, je rovnako efektívnym antioxidantom v lipidovej fáze, ktorý je schopný prerušovať reťazové reakcie. Vyskytuje sa aj vo všetkých membránach, v ktorých tlmí radikálové reakcie v spolupráci s tokoferolom. Hoci sú jeho koncentrácie oveľa nižšie ako pri α -tokoferole, ubichinol-10 vychytáva lipidové peroxylové radikály oveľa účinnejšie než α -tokoferol alebo karotenoidy. V prípade, že sú plazma alebo LDL-cholesterol vystavené pôsobeniu radikálov vzniknutých v lipidovej fáze, ubichinol-10 je prvým antioxidantom, ktorý sa spotrebuje, a má teda osobitný význam v prevencii propagácie lipidovej peroxidácie. Taktiež prenáša elektróny v dýchacom reťazi v mitochondriách.

Ako ďalšie antioxidanty pôsobia flavonoidy, ktoré chelatujú železo a tlmia oxidačný stres tkaniva, ale tiež pôsobia protizápalovo, antikarcinogénne a zasahujú do bunkového signálneho systému.

Z antioxidantov blokujúcich reťazové reakcie vo vodnej fáze je kvantitatívne najdôležitejší vitamín C (askorban). Okrem známych funkcií, keď pôsobí ako kofaktor enzýmov, sa považuje za hlavný vychytávač, ktorý vo vodnej fáze prerušuje reťazové reakcie. Vychytáva superoxid, peroxid vodíka, hydroxylový radikál, kyselinu chlórnu, vodné peroxylové radikály aj singletový kyslík.

Ďalším antioxidantom vodnej fázy, ktorý je v plazme vo vysokej koncentrácii, je kyselina močová, ktorá vychytáva alkoxylové radikály a kyselinu chlórnu. Viaže železo a meď, takže nemôžu ďalej vstupovať do radikálových reakcií.

Do ochrany proti radikálovým reakciám môžu vo vodnej fáze významne zasahovať aj tioly (glutatión), disulfidy (oxidovaný glutatión) a ďalšie sírne zlúčeniny (lipoamid, taurín, homocysteinín). Ďalšími antioxidantmi blokujúcimi reťazové reakcie v plazme sú tiolové sku-

piny viazané na proteíny, ktoré sú schopné dodávať elektrón, a tak neutralizovať voľný radikál. Dominantnou bielkovinou v tejto skupine je albumín, v ktorého molekule sú obsiahnuté disulfidové mostíky a cysteinové reziduá, ktoré zabezpečujú potrebné množstvo albumínu pre reakciu a neutralizáciu peroxylových radikálov. Táto vlastnosť albumínu je dôležitá v súvislosti s jeho úlohou pri transporte voľných mastných kyselín v krvi. Je tiež schopný viazať ióny medi, a tak inhibovať peroxidáciu lipidov a tvorbu hydroxylových radikálov. Vychytáva aj kyselinu chlórnu ako produkt fagocytov a v plazme je hlavným obranným faktorom proti tejto kyseline. Pri svojom antioxidačnom pôsobení je samotná molekula albumínu poškodená, takže plní úlohu obeť, ktorá zabraňuje poškodeniam vyskytujúcim sa vo väčšine organizmov (1, 4, 10).

Antioxidačné pôsobenie sa pripisuje aj bilirubínu. Obe jeho formy inhibujú peroxidáciu lipidov tým, že regenerujú α -tokoferol v lipoproteínoch. Vo viazanej forme na albumín sa mení na biliverdín, ktorý je rozpustný vo vode, a exportuje tak radikálovú reakciu z LDL do vodnej fázy. Je schopný zhasť singletový kyslík. Do tejto skupiny sa radí aj melatonín, ktorý vo farmakologických hladinách vychytáva hydroxylové radikály.

Pôsobenie jednotlivých antioxidantov prerušujúcich reťazové reakcie neprebíha v živom organizme oddelene, ale vždy ide o komplexné interakcie. Funkcia jedného antioxidantu podmieňuje účinok iného článku obrannej sústavy. Takto askorbát recykluje tokoferolové radikály na rozhraní vodnej a lipidovej fázy a zabezpečuje udržanie koncentrácie tokoferolu v lipoproteínoch a membránach. Podobne glutatión regeneruje askorbát z dehydroaskorbátu. Vzájomné pôsobenie antioxidantov je ovplyvnené podmienkami existujúcimi v príslušnom prostredí a povahou oxidačného nebezpečenstva v ňom. V antioxidačnom systéme ďalej pôsobia vysokomolekulárne endogénne antioxidanty, ktoré majú schopnosť pevne **viazať prechodné kovy** (železo, meď) a tie následne nemôžu katalyzovať radikálové reakcie. Patria sem transferín v plazme a laktoferín polymorfonukleárných leukocytov, ktoré viažu železo v trojmocnej forme

a znemožňujú mu vstúpiť do Fentonovej reakcie.

Ochranu organizmu proti oxidačnému poškodeniu musíme hodnotiť ako systém, v ktorom funkcia jedného antioxidantu veľmi často podmieňuje účinok iného článku sústavy. Nielen nadmerná produkcia reaktívnych foriem kyslíka a dusíka, ale aj porušenie rovnováhy zložiek antioxidačnej sústavy môže byť buď primárnou príčinou základných patologických stavov (zápal, reoxygénácia, starnutie, karcinogéza), alebo môže mať za následok zhoršenie chorobných stavov vyvolaných inou príčinou než radikálovými reakciami. Uvedené skutočnosti sú veľmi dôležité na pochopenie porúch antioxidačnej ochrany a na účelné preventívne a terapeutické zásahy (1, 4, 10).

Prípravky s obsahom antioxidantov

Medzi vybrané voľnopredajné prípravky s obsahom antioxidantov dostupné na Slovensku patria koenzým Q10, melatonín, antioxidačné vitamíny (vitamín A – retinol, karotenoidy, vitamín C – kyselina askorbová, vitamín E – tokoferol), antioxidačné substráty (kyselina lipoová; stopové prvky zinok, selén), liečivá s antioxidačnými účinkami (N-acetylcysteín, nesteroidné antiflogistiká, ibuprofén, nimesulid), rastlinné výťažky (flavonoidy flavín a rutín, resveratrol, silymarín).

Medzi vybrané prípravky s obsahom antioxidantov viazané na lekárske predpis patria látky telu vlastné (melatonín), antioxidačné vitamíny (vitamín C, vitamín E, vitamín A, vitamín AD), antioxidačné substráty (kyselina lipoová), liečivá s antioxidačnými účinkami (inhibítory xantinoxidázy – alopurinol, blokátory kalciových kanálov – verapamil a amlodipín, kaptopril ACEI, NSAID, indometacín, ibuprofén, statíny – simvastatín, N-acetylcysteín), rastlinné výťažky (ginko biloba, silymarín).

Záver

Nepriaznivé účinky voľných radikálov je možné ovplyvniť najmä výživou alebo preventívnym užívaním niektorých voľne dostupných antioxidantov. Pokiaľ sa pôsobenie radikálov vymklo

spod kontroly organizmu, rozvinulo sa do oxidačného stresu a následne do vážneho ochorenia, je užívanie antioxidantov naordinované lekárom pri liečbe danej choroby namieste. Terapiu antioxidantmi viazanými na lekársky predpis musíme v záujme vlastného zdravia rešpektovať.

Literatúra

1. Kimáková T, Pavlík V. Antioxidanty a ich význam v prevencii chronických ochorení. Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach; 2017.
2. Racek J. Oxidační stres a možnosti jeho ovlivnění. Praha: Galén; 2003.
3. Hrubá D, Soška V, Fiala J, et al. Kouření a kardiovaskulární nemoci. Praktický lékař, časopis pro další vzdělávání lékařů v praxi. 2009;89(2):72-73.
4. Długašová K, Pšenaková I. Antioxidačné účinky vybraných sekundárnych metabolitov. Nova Biotechnologica. 2004;185-197.
5. Ďuračková Z, Bergendi L, Čársky J, et al. Voľné radikály a antioxidanty v medicíne II. (Význam voľných radikálov v etiológii niektorých ochorení). Bratislava: Slovak Academic Press; 1999.
6. Štípek S, et al. Antioxidanty a voľné radikály ve zdraví a v nemoci. Praha: Grada Publishing; 2000.
7. Mojžiš J, Mojžišová G. Polyfenolové zlúčeniny a ich vzťah ku kardiovaskulárnym a nádorovým ochoreniam. Vita Crystal Slovakia, s. r. o.; 2007.
8. Rovňáková D, Šašinka M, Podracká L. Voľné radikály a ich pôsobenie v organizme. Lek Obzor. 2001;50:143-148.
9. Pelli K, Lyly M. Antioxidanty vo výžive: Správa pre spotrebiteľov č. 3. Bratislava: Ústav vedecko-technických informácií pre pôdohospodárstvo. NOI; 2003: 26 s.
10. Ďuračková Z. Voľné radikály a antioxidanty v medicíne I. (Definícia, rozdelenie a biologický význam voľných radikálov a antioxidantov). Bratislava: Slovak Academic Press; 1998.

Doc. MVDr. Tatiana Kimáková, PhD.

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach,
Lekárska fakulta, Ústav verejného
zdravotníctva a hygieny
Šrobárova 2, 041 80 Košice
tatiana.kimakova@upjs.sk