

## LOKÁLNE IMUNODEFEKTY — PRODUKTY VOLNÝCH KYSLÍKOVÝCH RADIKÁLOV

DROBNÝ M., ŠVALEKOVÁ A., MICHALÍK J., KRAJŇÁK V., KRÁTKY M., KURČA E.

### LOCAL IMMUNODEFECTS — PRODUCTS OF OXYGEN RADICAL CREATION

The discussion about the supporting task of four main active oxygen dependent mechanisms mediating and modulating immune signals was included in the work, along with the discussion on antioxidants influencing these mechanisms. The former include xanthine-oxidase, cyclooxygenase, lipoxygenase, aldehyde oxygenase metabolic chains. Currently, we are just beginning to realize that active oxygen and antioxidants can modulate the induction of physiological signals, and that these effects are not limited to the immune system.

The effects of antioxidant treatment could represent neutralization of harmful radicals, albeit they can simply represent modulation of complex biochemical events which are essential parts of normal metabolism. Some natural antioxidants, e.g. alfa-tocopherol, ascorbic acid and beta-carotens are very good means of the primary prevention, but with acute failure of local antioxidants, they do not prevent the excessive production of proliferative inflammatory tissue. Tirilazad-mesylate has threefold beneficial influences: first as an inhibitor of the creation of oxygen radicals, second as a scavenger or quencher of free oxygen radicals, and finally in the arrangement of the defects in the phospholipid bilayer and possible receptors of macrophages, as well as T cells. The drug is suitable for active modulation of locally changed immune reactions and thus it rejects harmful proliferative inflammation in the subdural space. Until recently it has been eliminated by surgical procedure. The authors expel the thick (0.8 cm) subdural collection of the proliferative inflammatory product by tandem treatment which includes methylprednisolon + tirilazad-mesylate for three days, followed by fourteen days of methylprednisolon, which was gradually decreased in daily oral doses. This is a revolutionary change in the treatment of similar intracranial processes. (Fig. 4, Ref. 21.)

**Key words:** free oxygen radicals, antioxidants, Freedox, cellular immunity, humoral immunity, radical's scavenger, free radicals quencher.

*Bratisl Lek Listy 1997, 98: 204–208*

Diskusia o úlohe štyroch mechanizmov, pri ktorých sa tvoria reaktívne formy kyslíka (xantínoxygenázové, cyklooxygenázové, aldehydoxygenázové a lipoxygenázové) pri sprostredkovaní a modulácii imunologických signálov, ukázala, že ich môžu ovplyvňovať antioxidantia. Reaktívne formy kyslíka a antioxidantia môžu však modulovať aj iné fyziologické signály a ich účinky nie sú obmedzené iba na imunitný systém.

Účinky antioxidačnej liečby by mohli predstavovať neutralizáciu škodlivých radikálov, ale môžu jednoducho predstavovať aj moduláciu komplexných biochemických pochodov, ktoré sú podstatnými časťami normálneho metabolizmu. Prírodné antioxidantia, ako alfatokoferol, kyselina askorbová, betakarotény, sú dobrými prostriedkami primárnej prevencie, ale pri akútnom ochorení, pri zlyhaní antioxidantii lokálne — nezabránia tvorbe proliferatívneho tkaniva.

Tirilazad mesylat — lazaroid so svojím trojitým pôsobením — inhibícia tvorby radikálov, pohlcovanie voľných radikálov alebo ich zhášanie a schopnosť upraviť poškodenú fosfolipidovú dvojvrstvu je vhodný pre aktívnu moduláciu lokálne zmenenej imunitnej reakcie a je schopný odstrániť proliferatívny zápal v subdurálnom priestore, ktorý doteraz bolo treba odstraňovať chirurgicky. Tento účinok sa dosiahol tandemom metylprednizolón-tirilazad mesylat v 3-dňovom terapeutickom okne a pretrvávajúcou kortikoterapiou ďalších 14 dní (metylprednizolón) v postupne znižujúcich sa perorálnych dávkach. (Obr. 4, lit. 21.)

**Kľúčové slová:** kyslíkové radikály, antioxidantia, Freedox, celulórna imunita, humorálna imunita, pohlcovač voľných radikálov, zhášač voľných radikálov.

*Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 4, s. 204–208*

Neurologická klinika Jeseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine, a Pharmacia Upjohn v Bratislave  
Neurologic Clinic, Jessenius Faculty of Medicine and Martin Faculty Hospital, Martin, and Pharmacia Upjohn, Martin-Bratislava  
**Address for correspondence:** M. Drobný, MD, DSc, Neurologická klinika MFN, Kollárova 2, 036 01 Martin, Slovakia.  
Phone: +421.842.310 05

Celúrne a humorálne imunitné odpovede klesajú s narastajúcim vekom (Kay a Makinodan, 1976). Tento pokles je z 90 % vlastnosťou zmenených buniek imunitného systému a zvyšok (10 %) poklesu je vlastnosťou extracelulárneho prostredia.

Množstvo antioxidantii zvyšuje humorálnu a celulórna imunitnú odpoveď, čo poukazuje na to, že endogénne voľné radikály

majú aj škodlivý vplyv na imunitný systém. Voľné radikály modifikujú povrchové charakteristiky makrofágov, lymfocytov T a B a celulárne produkty — lymfokíny, ktoré zasahujú do imunity a do delenia buniek. Napríklad molekuly HLA-systému prítomné v membránach buniek slúžiace ako receptory sa môžu pohotovo zúčastňovať na reakciách voľných radikálov, a tým sa poškodia ich schopnosti rozpoznávať cudzorodý antigén od vlastného antigénu. So zvyšujúcim sa vekom vzrastá aktivita voľných radikálov v nadväznosti na vzrastajúcu sérovu hladinu medi (Harman, 1965), čo má za následok zníženie kapacity imunitného systému. Podobne supresia imunitného systému, často pozorovaná pri rakovine, môže byť časťou reakcie na zvýšenú hladinu medi. Pokles hladiny voľných radikálov spôsobený úpravou diéty alebo antioxidantami môže zmierniť útlm imunitného systému spôsobeného vekom alebo rakovinou.

Štúdie o pôvode života, mutáciách, o radiačnej biológii a starnutí, poskytujú plastický model degeneratívnych ochorení a reakcií voľných radikálov v biológii (Bliznakov, 1978). Zdá sa, že život sa začal ako výsledok náhodných reakcií voľných radikálov, neskôr sa zdokonaľoval pomocou vybraných reakcií voľných radikálov, ktoré mali veľkú úlohu v metabolizme a zabezpečili vývoj účasťou na metabolických pochodoch potrebných pre mutácie a smrť. Dĺžka života sa zreteľne stala atribútom schopnosti brániť sa pred nepriaznivými chemickými reakciami, vrátane reakcií voľných radikálov. Je pozoruhodné, že život so svojím prvotným usporiadaním mal by vďačiť za svoj pôvod a zachovanie skupine chemických reakcií, ktorých mimoriadna vlastnosť je ich nepravou podstatou (Harman a spol., 1977).

Proces starnutia je bez logickej pochybnosti sumou škodlivých reakcií voľných radikálov postupujúcich plynule cez bunky a tkanivá. Tento proces by sa nemal nikdy zmeniť. Na začiatku reakcií voľných radikálov bola iniciatíva ultrafialového žiarenia slnka a voľné radikály vznikali ako výsledok neenzýmových reakcií. Dĺžka života cicavcov je určená rýchlosťou reakcií voľných radikálov v mitochondriách, ktoré sa vďaka ich pôsobeniu degradujú.

Vzťahy medzi starnutím a chorobami zahrňujúcimi reakcie voľných radikálov sa zdajú priame. Choroby spôsobené voľnými radikálmi môžu modulovať genetické a vonkajšie faktory ovplyvňujúce distribúciu voľných radikálov. Ich reakcie indukujú škodlivé zmeny v celom tele. Tieto zmeny možno pozorovať najmä pri karcinogéze a ateroskleróze.

Právom očakávame, že potrava upravená podľa súčasných vedomostí, obohatená o antioxidantia môže predĺžiť priemernú dĺžku života o 5—10 rokov a možno aj viac. Je však možné, že priemernú dĺžku života možno zväčšiť cieľenou imunostimuláciou alebo imunomoduláciou, čím sa zvýši odolnosť oproti interkurentným nákazám, ktoré predstavujú oxidačný šok zvyšujúci hladiny voľných kyslíkových radikálov. Každá interkurentná nákaza približuje letálny koniec starnúceho jedinca rýchlym tempom a výrazne naruší prechodne sa stabilizujúcu rovnovahu medzi reakciami voľných radikálov a antioxidantnými systémami. Stabilizácia imunitných odpovedí je výrazným podporným faktorom pre predĺženie priemernej dĺžky života.

Reaktívne formy kyslíka vznikajú ako produkty reakcií katalyzovaných xantinoxidázou, cyklooxygenázou, lipoxigenázou, aldehydoxygenázou (Fábryová a Cagaň, 1995) a sú dôležité modulatory imunitných odpovedí (Goodin and Ceuppins, 1983, Kato a Murota, 1985). Antioxidancia môžu ovplyvňovať imunitné od-

povede čiastočne modulovaním týchto reakcií. Všetky — xantinoxidázové, cyklooxygenázové, lipoxigenázové a aldehydoxygenázové metabolické cesty závisia od hydroperoxidov, ktoré vyvolávajú autokatalytické reakcie, prebiehajúce prostredníctvom radikálových mechanizmov a samy sa inaktivujú inhibíciou, ktorá je samovražedná a závislá od kyslíka (Lands, 1984). Antioxidancia by mohli inhibovať aktiváciu xantinoxidázových, cyklooxygenázových, lipoxigenázových a aldehydoxygenázových ciest tak, že by znížovali celkovú koncentráciu hydroperoxidu v bunke, a tým aj tvorbu voľných kyslíkových radikálov, prípadne by mohli odstraňovať (zhášať) už vzniknuté voľné radikály alebo ich medzi-produkty. Rovnováha medzi reaktívnymi formami kyslíka a ich odstraňovačmi, či antioxidantami je súčasťou celkového fyziologického mechanizmu homeostázy.

Mohlo by byť chybou uvažovať o reaktívnych formách kyslíka prevažne ako o deštruktívnych vedľajších produktoch bunkového metabolizmu. Môžu mať napríklad dôležitú úlohu pri indukcii niektorých imunologických signálov. Fenolové antioxidantia (BHA, BHT, NDGA a kyselina kafeínová) sú inhibitory lipoxigenázy a môžu tlmiť imunitné odpovede, na ktorých sa zúčastňujú hydroperoxidy a leukotriény vznikajúce z kyseliny arachidónovej pôsobením lipoxigenázy.

Hoci metabolizmus kyseliny arachidónovej prostredníctvom cyklooxygenázovej a lipoxigenázových ciest prebieha prostredníctvom radikálových mechanizmov, produkty týchto reakcií sú priestorovo špecifické a pôsobia miestne.

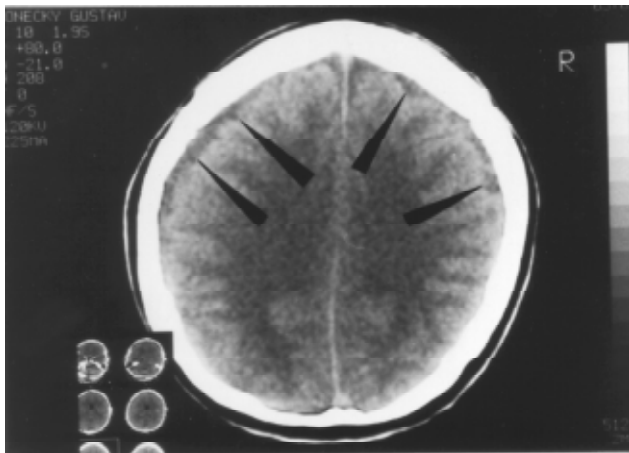
T-lymfocyty podliehajú množstvu metabolických zmien počas stimulácie, prostredníctvom antigénov alebo mitogénov (napr. PHA alebo Con A). Existuje dôkaz, že niektoré z týchto zmien indukujú aktivované formy kyslíka. Predpokladáme, že napr. 1,2-diacylglycerol spôsobuje zníženie intracelulárnych hladín endogénnych antioxidantov, zvýšenie koncentrácie hydroperoxidu, a pritom aktivuje lipoxigenázu a indukuje ornitín-dekarboxylázu. Podobne sa môže aktivovať cyklooxygenázová cesta metabolickej kaskády kyseliny arachidónovej. Jej produkty — prostaglandíny potom pôsobia modulačne aj na niektoré imunitné odpovede. Retinoidy by mohli čiastočne vplyvať na imunologickú odpoveď pri zhubných ochoreniach tým, že by modulovali cyklooxygenázovú reťaz.

Patologické účinky aktívnych foriem kyslíka netreba podceňovať a zanedbávať (Harman a spol., 1977). Mutácie, sesterské chromatidové výmeny, chromozómové aberácie, cytotoxicita, karcinogéza a možné degenerácie buniek, ktoré majú vzťah k starnutiu by mohli vyplývať z nadprodukcie aktivovaných foriem kyslíka (Cerutti, 1984).

Imunitné odpovede sa môžu mechanizmami modulácie, stimulácie alebo inhibície prostredníctvom reaktívneho kyslíka zmeniť buď systémovo alebo iba lokálne v mieste zápalového procesu. Všeobecné imunologické parametre môžu byť pritom normálne, ale lokálna reakcia je nadmerná buď vo forme proliferácie, alebo nadmerného tvorenia jazvovitého tkaniva. Takýto stav sme nedávno pozorovali, a preto o ňom krátko referujeme.

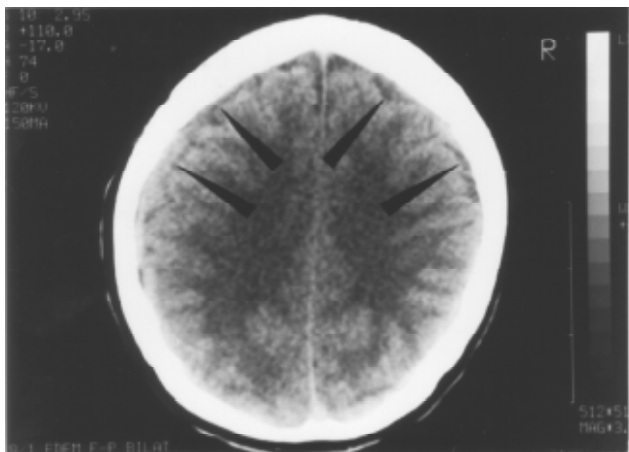
### Klinické pozorovanie

55-ročný pacient neurologickej kliniky podstúpil PMG vyšetrenie pre nejasný nález v lumbosakrálnej oblasti vertebrálneho kanála v júli 1995. Po aplikácii kontrastnej látky Iopamiro 370



**Obr. 1.** CT1 urobený začiatkom októbra 1995 ukazuje hypodenznú subdurálnu kolekciu vľavo hrubú do 0,8 mm, vpravo nesúvislú, hrubú do 0,4 mm.

**Fig. 1.** CT1 scan done in early October, 1995 shows a subdural collection of hypodense material layer with the thickness of 0.8 mm in the left and of 0.4 mm in the right discontinuous layer.



**Obr. 2.** CT2 urobený neskôr v októbri po liečbe dexazonom ukazuje hyperdenznú subdurálnu kolekciu vľavo hrubú až 0,8 mm.

**Fig. 2.** CT2 scan, done later in October 1995 after the treatment by Dexazon, shows hyperdense subdural material thick up to 0.8 mm to the left.

(Bracco) lumbálnou cestou a po „lege artis“ 24-hodinovom položení v horizontálnej polohe sa vyvinula postpunkčná hypotenzia cerebrospinálneho likvoru (CL), ktorá pretrvávala niekoľko dní (11 dní) s intenzívnou bolesťou hlavy v čelovej oblasti. Bolesť hlavy nastupovala hlavne vo vertikálnej polohe. V ležiacej polohe sa bolesť nevyskytovala. Po 14 dňoch pacient vycestoval na základe vlastného želania do Španielska na 14-dňovú dovolenku (Costa Brava). Keď sa vrátil, vyhľadal našu pomoc, pretože mal intenzívne bolesti hlavy a pri dlhodobej vertikálnej polohe aj pocit nauzey. Šija neoponovala. V priebehu augusta a septembra sa postupne rozvinul psychický hypodynamizmus, ktorý prešiel do hypobúlie,

apatie, výrazných defektov pamäti a logických intelektových operácií. Pacient bol prevažne vo vynútenej horizontálnej polohe, pretože pri vzpriamenom postoji udával neznesiteľné bolesti hlavy. Postupne s rozvojom apatie sa jeho ponosy stali chudobnými, až nakoniec sme nadobudli presvedčenie, že úbytok stažností je mierou jeho apatie. Pacient nadväzoval psychický kontakt len na dôrazné upozornenie. Pri CT-vyšetrení (október 1995) sme zistili, že biela hmota hemisfér parietálnej a frontálnej oblasti je ľahko opuchnutá (obr. 1) a že v subdurálnom priestore sa usadil hypodenzný materiál, ktorý odtláča hemisférové štruktúry v hrúbke 0,8 mm vľavo a 0,4 mm vpravo. Pre tento nález sme začali s liečbou Dexazon 32 mg/24 hodín počas 10 dní. Kontrolný CT (obr. 2) ukázal zmiernenie intenzity edému bielej hmoty (podľa opisu). Epidurálne kolekcie nadobudli izodenzný až hyperdenzný charakter, ale ich hrúbka sa nezmenila. V tomto čase a niekoľko týždňov po liečbe Dexazonom sa degradácia osobnosti pacienta zvyrazňovala a vrcholila 18. decembra 1995. Pacient prestal kontrolovať močový mechúr a vymočil sa v spoločensky neprimeranej dobe a na neprimeranom mieste. Z toho dôvodu sme 19. decembra začali nárazovú terapiu metylprednizolónom firmy Upjohn v dávke 1000 mg/24 hodín i.v. Začiatkový pozitívny efekt bol výrazný. Pacient ožil, dostal prirodzenú farbu v tvári (predtým bol bledosivý), začal sa zaujímať o okolie, ale to všetko iba počas prvých 12 hodín po začiatku liečby metylprednizolónom. Po 12 hodinách sa začal vytrácať začiatkový pozitívny účinok lieku a ku koncu 24. hodiny kúry metylprednizolónom bol pacient prakticky v tom istom stave ako na začiatku, t.j. 19. decembra. Preto sme na 2. deň po začiatku kortikoterapie začali aplikovať Freedox firmy Upjohn v dávke 1,5 mg/kg na jednu dávku, pričom dávka sa opakovala 4-krát za 24 hodín a liečba trvala 3 dni. Po začiatku liečby Freedoxom, ktorý bol kombinovaný s metylprednizolónom v dávke 500 mg/24 hodín intravenózne nastalo postupné, zreteľné zlepšovanie psychických funkcií, spojené s nadväzovaním živých kontaktov a zmenšovaním intenzity bolesti hlavy. Kortikoterapia pokračovala po ukončení liečby Freedoxom Upjohn ďalej perorálne Medrolom Upjohn tbl. po 16 mg 3x1 denne s postupným znižovaním až ukončením liečby počas 14 dní. Sekundárny nepriaznivý účinok bol steroidný diabetes mellitus, opuchy dolných končatín. Kontrolné CT-vyšetrenie ukázalo (obr. 3, 4) zmiernenie edému bielej hmoty, rozvinutie postranných komôr, ktoré sa na prvých 2 obrazoch počítačovej tomografie neznázornili (charakteristický znak CL hypotenzie) a vytratila sa subdurálna kolekcia parietofrontálne obojstranne. Pacient sa v priebehu decembra 1995 a januára 1996 zreštituoval do pôvodného stavu psychických funkcií a výrazne sa zlepšila jeho somatická kondícia.

Pred začatím kortikoterapie sme urobili kompletne imunologické vyšetrenie zamerané na hodnotenie celúľárnej zložky imunity s negatívnym nálezom v zložkách špecifickej imunity. Vyskytovala sa ľahká lymfopénia. Hladiny imunoglobulínov, aj oligoklonových, boli normálne. V súčasnosti pacient pokračuje v pôvodnom zamestnaní. Pracuje ako ústavný fotograf. Motívom nášho rozhodnutia v liečbe bol teoretický predpoklad uvoľnenia lokálnych imunitných bŕzd, čo spôsobilo hypertrofický proliferatívny subdurálny chronický zápal. Toto uvoľnenie imunitných bŕzd sme považovali za aktivity reaktívnych foriem kyslíka, a preto sme zvolili tandem — metylprednizolón + Freedox (Upjohn). Pozitívny dlhotrvajúci účinok po pridaní Freedoxu nás utvrdil o správnosti nášho predpokladu.

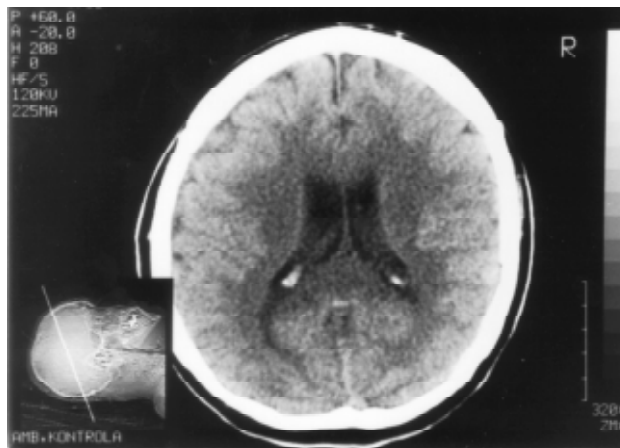
## Diskusia

V uvedenom prípade sme predpokladali nadmernú lokálnu zápalovú proliferáciu spôsobenú mechanickým podnetom, ktorý predstavoval podtlak vyvolaný likvorovou hypotenziou s chronickou trakciou hemisfér, smerom nadol a možno aj miestne pôsobenie kontrastnej látky použitej pre PMG-vyšetrenie. Tieto fyzikálno-chemické podnety mohli vyvolať nadmerné lokálne chemické procesy podmienené tým, že reaktívne formy kyslíka na miestach nešpecifického zápalu pravdepodobne zmenili povrchové kvality T-lymfocytov a tie svoju funkciu pri imunostimulácii a imunomodulácii. Výsledkom bola hypertrofická proliferácia a neprimerané vyplňanie virtuálneho subdurálneho priestoru granulačným tkanivom. Okrem toho sa vyvinul vazogénny prstovitý edém bielej hmoty, ktorý nezareagoval na vysoké dávky dexazonu. Jeho pozitívna reakcia na metylprednizolón bola veľmi krátkodobá. Reštitúcia somatických a psychických funkcií počas liečby metylprednizolónom + Freedoxom v tandeme bola taká prekvapivá, že sme sa utvrdili v názore, že rozhodujúci lokálny faktor determinujúci hypertrofickú proliferáciu bol vplyv reaktívnych foriem kyslíka, ktoré špecificky vychytáva 21-aminosteroid (lazaroid) (Sániová, 1996). Túto úlohu nesplnil ani jeden z dvoch aplikovaných kortikoidov. Freedox s metylprednizolónom odstránil úplne hypertrofickú proliferáciu a edém bielej hmoty hemisfér a vrátil pacienta do pôvodného stavu mentálneho zdravia. Skupina 21-aminosteroidov, ktorá od roku 1985 priniesla novú stratégiu liečby blokády peroxidácie lipidov bunkových membrán, subcelulárnych organizovaných štruktúr — receptorov a organel, predstavuje optimálny antioxidačný prípravok. Tiriliazad-mesyate 21-aminosteroid (Freedox) okrem svojho trojitého pôsobenia:

- inhibícia tvorby radikálov,
- pohlcovanie voľných radikálov a ich zhasávanie,
- schopnosť upraviť poškodenú fosfolipidovú dvojvrstvu, stabilizuje homeostázu intracelulárneho kalcia a chráni vitamín E.

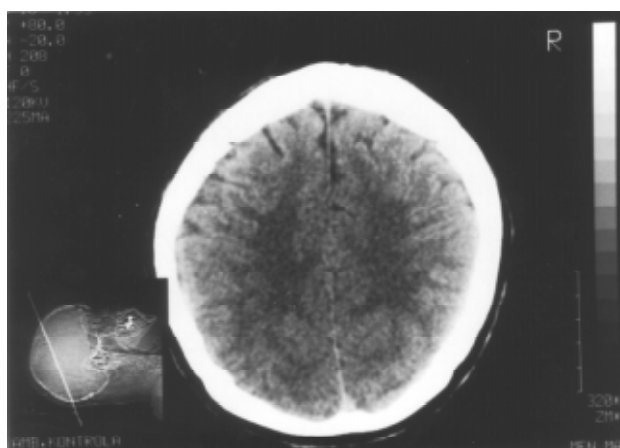
Je však vhodné, ako sa ukázalo, aj pre aktívnu moduláciu lokálne zmenenej imunitnej reakcie a je schopný odstrániť proliferatívny zápal v subdurálnom priestore, ktorý doteraz bolo treba odstraňovať chirurgicky. Tento účinok sme dosiahli tandemom metylprednizolón — Freedox v 3-dňovom terapeutickom okne a následnou kortikoterapiou počas ďalších 14 dní metylprednizolónom v postupne znižujúcich sa perorálnych dávkach. Terapeutické použitie Freedoxu a jeho stratégia sa nezameriava na momentálne agresívne poškodenia počas infarktu, ale na predpokladaný model následného manifestného poškodenia po zápale, ischemii a pri reperfúzii. Freedox svojim účinkom na cievny endotel a cievnu stenu je vhodným liekom aj na akútne stavy mikrovaskulárnej traumy.

V literatúre opísané podobné stavy sa riešili chirurgickými výkonmi, cieľom ktorých bolo odstrániť epidurálnu kolekciu pre histologické vyšetrenie a zachovanie života (Mokri a spol., 1995). Ani v jednom prípade sa však nepodarilo dosiahnuť takú významnú reštauráciu psychických funkcií. Z uvedeného vyplýva, že Freedoxom navodená úprava svedčí o dominantnom postavení reaktívnych foriem kyslíka pri lokálnom proliferatívnom zápale, ktorý bol vyvolaný pravdepodobne kombinovaným mechanickým a chemickým dráždením.



Obr. 3. CT3 kontrolný CT obraz urobenej po liečbe metylprednizolónom + Freedoxom ukazuje prázdny subdurálny priestor a rozvinuté postranné mozgové komory.

Fig. 3. CT3 scan follow-up CT scan, done after Methylprednisolone + Freedox treatment, shows an empty subdural space with extended lateral brain ventricles.



Obr. 4. CT4 posledná CT kontrolná snímka s prázdny subdurálnymi priestormi.

Fig. 4. CT4 — the last follow-up CT scan with empty subdural spaces.

*Prírodné antioxidanty ovplyvňujú imunitu nasledovne:*

**Vitamín E** — zvyšuje hladinu PGE<sub>2</sub>, ukončuje aktivitu kyslíkových radikálov ako ich pohlčovač, upravuje defekty reakcií mastných kyselín. V tele je vitamín E prevažne uložený v spojení s lipidmi membrán, čiastočne v endoplazmovom retikule (33 %) a v mitochondriách (60 %).

**Selén** — účinkuje prostredníctvom glutatiónperoxidázy (GSH-Px) ako selénocysteín. Inhibuje tvorbu LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub> a iných leukotriénov. Ovpľyňuje imunitné funkcie vtedy, keď sú dietetické hladiny normálne alebo keď sú prekročené (Crary a spol., 1984). Štúdie defektu imunity ukazujú, že selén a vitamín E sú potrebné pre normálne zdravie a odolnosť (Van Vleet a Watson, 1984). Selén zvyšuje humorálnu aj bunkovú odolnosť experimentálnych zvierat.

*Kyselina askorbová* — môže modulať cyklooxygenázu a lipooxygenázu. Zvyšuje produkciu PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> a PGF<sub>2α</sub> (Strivastava, 1985). Kyselina askorbová zabezpečuje recykláciu vitamínu E, stimuluje bunkovú zložku imunity, ale nemá žiadne účinky na aktivitu NK-buniek.

*Retinoidy* — vitamín A a betakarotény môžu pôsobiť prostredníctvom inhibície PGE<sub>2</sub>. Betakarotény sú účinnými odstraňovačmi kyslíkových radikálov a inhibujú peroxidáciu fosfolipidov iniciovanú xantinoxidázou. Sú aj protektívnym faktorom proti rakovine.

*Ubichinón* -- jeho antioxidačné vlastnosti prvý raz opisali Mellors a Tappel (1966) a potvrdil ich Lands (1984). Súčasne chápanie úlohy ubichinónu v imunite hodavcov pochádza z práce Bliznakova (1978). Nepoznáme žiadny účinok ubichinónu na cyklooxygenázové a lipooxygenázové mechanizmy.

*Karnoizin* -- je prirodzený dipeptid (α-alanyl-histidín) vyskytujúci sa v relatívne značnom množstve vo svaloch a v menšom množstve v mozgu. Je známe, že dipeptidy obsahujúce histidín majú potenciálne antioxidačné efekty, pôsobia ako látky s tlmivými schopnosťami a zúčastňujú sa na stabilizácii membrán (Stvolinsky a spol., 1992, 1995; Dobrota a spol., 1993, 1995 a, b).

*Fenolové antioxidanty* -- okrem funkcie odstraňovačov voľných kyslíkových radikálov tieto zložky pôsobia ako inhibitory lipooxygenázových mechanizmov. Kyselina kafeínová a AA861 znižujú mitogénu splenocytov experimentálnych zvierat stimulovaných ConA (Kato a Murota, 1985).

Zdá sa, že ďalšie rozličné antioxidanty majú priaznivý účinok na bunkovú a humorálnu imunitu (Ferenčík a spol., 1997). O levamizole a kataláze sa diskutuje v spojení s 2-merkaptotetanom. Peroxidom indukovaná produkcia interferónu – gama prostredníctvom NK-buniek a jej inhibícia katalázou poskytuje ďalšie príklady aktívneho kyslíka sprostredkujúceho imunologický signál. Suthanthiran a spol. (1984) dokázali, že pohlčovače hydroxylových radikálov inhibujú aktivitu NK-buniek.

Abnormality imunitnej odpovede vyvolané voľnými radikálmi kyslíka môžu pôsobiť lokálne a modulujú zápalový proces vyprovokovaný mechanicky alebo chemicky. Výsledkom môže byť neprimeraná produkcia proliferatívneho tkaniva, ktoré lokálnym vplyvom pôsobí nepriaznivo na okolité tkanivá mozgu. Modulácia alebo odstránenie tohto vplyvu je predmetom úvah nášho unikátneho pozorovania.

## Literatúra

**Bliznakov E.G.:** Immunological senescence in mice and its reversal by coenzyme Q10. *Mech. Ageing Dev.*, 7, 1978, s. 189–197.

**Cerutti P.A.:** Prooxidant states and tumor promotion. *Science*, 227, 1984, s. 375–381.

**Clark W.M.:** Lazaroids. *CNS Pharmacology and Current Research. Drugs*, 50, 1995, č. 6, s. 971–983.

**Crary E.J., Smyrna G., McCarty M.F.:** Potencial clinical applications for high-dose nutritional antioxidants. *Med. Hypoth.*, 13, 1984, s. 77–98.

**Dobrota D., Matejovičová (Vachová) M., Kurella E.G., Boldyrev A.A.:** Na/K ATP-ase under oxidative stress: molecular mechanisms of injury. *Cell. Mol. Neurobiol. Jpn.*, 1995 a, v tlači.

**Dobrota D., Mézešová V., Saloň F., Stvolinsky S.L., Boldyrev A.A., Liptaj T., Zalibera L., Pronayová N.:** Bioenergetics of muscle and nervous tissue under hypoxia loading. S. 62. In: Abstracts of 6th International Symposium, August 1993, Martin, Slovakia.

**Dobrota D., Stvolinsky S.L., Jakus J., Baráni H., Pěč M., Tkáč I., Kašparová S., Mierisová Š.:** Sledovanie protektívneho vplyvu karnoizínu na mozog počas celkovej ischémie pomocou 1H spektroskopie nukleárnej magnetickej rezonancie. S. 112. In: Zborník abstraktov XIV. biochemických dní v Bratislave, 1995 b.

**Fábryová L., Cagán S.:** Voľné kyslíkové radikály vo vzťahu k artérioskleróze a diabetes mellitus. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, č. 1, s. 23–29.

**Ferenčík M., Štvrtinová V., Bernadič M., Jakubovský J., Hulín I.:** Zápal – horúčka – bolesť. Bratislava, Slovart – SAP 1997, 216 s.

**Goodwin J.S., Ceuppens J.:** Regulation of the immune response by prostaglandins. *J. Clin. Immunol.*, 3, 1983, s. 295–315.

**Harman D., Heidrick M.L., Eddy D.E.:** Free radical theory of aging: effect of free-radical-reaction inhibitors on the immune response. *J. Amer. Geriat. Soc.*, 25, 1977, s. 400–407.

**Harman D.:** The free radical theory of aging: Effect of age on serum copper level. *J. Gerontol.*, 20, 1965, s. 151–153.

**Kato K., Murota S.:** Lipooxygenase specific inhibitors inhibit murine lymphocyte reactivity to Con A by reducing IL-2 production and action. *Prostagland. Leukotr. Med.*, 18, 1985, s. 39–52.

**Kay M.M.B., Makinodan T.:** Immunobiology of aging: Evaluation of current status. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 6, 1976, s. 394–413.

**Lands W.E.M.:** Biological consequences of fatty acid oxygenase reaction mechanisms. *Prostagland. Leukotr. Med.*, 13, 1984, s. 35–46.

**Mellors A., Tappel A.L.:** The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J. Biol. Chem.*, 241, 1966, s. 4353–4356.

**Mokri B.:** Meningeal biopsy in intracranial hypotension: Meningeal enhancement on MRI. *Neurology*, 45, 1995, s. 1801–1807.

**Sániová B.:** Tirilazad mesylate (Freedox) — a potent inhibitor lipid membrane peroxidation. S. 144. In: Abstract of 8th Intern Congress of the Czech and Slovak Neurochemical Society, Martin Sept. 4–7, 1996.

**Strivastava K.C.:** Ascorbic acid enhances the formation of prostaglandin E1 in washed human platelets and prostacyclin in rat aortic rings. *Prostagland. Leukotr. Med.*, 18, 1985, s. 227–233.

**Stvolinsky S.L., Dobrota D., Mézešová V., Liptaj T., Pronayová N., Zalibera L., Boldyrev A.A.:** Carnosine and anserine in active muscle: a proton NMR spectroscopic study. *Biochimija*, 57, 1992, č. 9, s. 1317–1323.

**Stvolinsky S.L., Kukley M.L., Matejovičová (Vachová) M., Dobrota D., Tkáč I., Boldyrev A.A.:** Carnosine: An endogenous neuroprotector in ischemic brain. *Cell. Mol. Neurobiol. Jpn.*, 1995, v tlači.

**Suthanthiran M., Soloman S.D., Williams P.S., Rubin A.L., Novogrodsky A., Stenzel K.H.:** Hydroxyl radical scavengers inhibit human natural killer cell activity. *Nature*, 307, 1984, s. 276–278.

**Van Vleet J.F., Watson R.R.:** Effects of selenium and vitamin E on resistance to infectious disease. S. 299–312. In: Watson R.R. (Ed.): *Nutrition, Disease, Resistance, and Immune Function*. New York, Marcel Dekker 1984. *Clin. Exp. Nutrition (New York)*, 1, 1984.

Do redakcie došlo 22.10.1996.