

## TIRILAZAD MESYLATE (FREEDOX) ÚČINNÝ INHIBÍTOR PEROXIDÁCIE LIPIDOV BUNKOVEJ MEMBRÁNY

SÁNIOVÁ B.

### TIRILAZAD MESYLATE (FREEDOX)- A POTENT INHIBITOR OF LIPID MEMBRANE PEROXIDATION

The 21-aminosteroids (lazaroids) are inhibitors of lipid membrane peroxidation and appear to function as reactive free radical scavengers (RFRS). Freedox — a multimechanistic cytoprotective inhibitor of lipid peroxidation has been developed specifically to minimize secondary tissue damage.

It is the first lazaroid compound used in clinical practice for critical care indications. Structurally described as a 21-aminosteroid, it has no glucocorticoid, mineralocorticoid, or other hormonal effects. Cytoprotective pathways of Freedox after its insertion into the lipid bi-layer of cell membrane include: scavenging reactive oxygen intermediates (ROI), stabilizing cell membrane by decreasing fluidity, preserving vitamin E content in membrane, increasing surface viscosity, preserving of post injury  $Ca^{+2}$  homeostasis. There was shown its efficacy in improving neurologic outcome following CNS trauma, subarachnoid hemorrhage, and ischemia. The therapeutic potential of the lazaroid Freedox has been extensively studied in several CNS disorders. There is an increasing experimental and clinical evidence about the oxygen free radical formation and cell membrane lipid peroxidation which play an important role in the pathogenesis of subarachnoid hemorrhage, spinal cord trauma, head injury and inflammatory processes of the NS. Freedox has also been tested in a variety of stroke models. (Fig. 1, Ref. 19.)

**Key words:** lazaroids, reactive oxygen intermediates, cell membrane lipid peroxidation, antioxidants, Tirilazad mesylate, nervous system, trauma, ischemia, hemorrhage.

*Bratis Lek Listy 1997; 98: 339–342*

Život ako proces oxidačného spaľovania vznikol pravdepodobne následkom reakcií reaktívnych foriem kyslíka (ROI — reactive oxygen intermediates). ROI sa vytvárali pôsobením ultrafialového žiarenia slnka v neenzýmových reakciách pred 3,5 miliónoch rokov (Harman, 1986).

Anestéziologicko-resuscitačná klinika Martinskej fakultnej nemocnice a Jeseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine  
Clinic of Anesthesiology and Resuscitation, Martinus Faculty Hospital and Jessenius Medical School, Comenius University, Martin

**Address for correspondence:** B. Sániová, MD, PhD, Anestéziologicko-resuscitačná klinika MFN, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovakia.  
Phone: +421.842.35001, Fax: +421.842.35386

21-aminosteroidy (lazaroidy) sú inhibítory peroxidácie lipidovej dvojvrstvy membrán buniek a účinkujú ako zhášače reaktívnych intermediátov kyslíku (ROI). Freedox — látka s mnohými cytoprotektívnymi účinkami je prvým lazaroidom, ktorý sa uplatňuje v klinickej praxi pri indikáciách akútnej medicíny. Štruktúrne sa uvádza ako 21-aminosteroid bez glukokortikoidového, mineralokortikoidového alebo iných hormónových účinkov. Cytoprotektívne mechanizmy pôsobenia Freedoxu po inzercii do lipidovej dvojvrstvy membrány bunky sú nasledovné: odpratávanie ROI, stabilizácia membrány bunky mechanizmom zníženia jej fluidity, udržiavanie hladiny vitamínu E v bunkovej membráne, zvyšovanie povrchovej viskozity, udržiavanie potraumatickej homeostázy  $Ca^{+2}$ . Dokázala sa účinnosť v zmysle zlepšenia neurologického výstupného defektu po traume CNS, subarachnoidálnej hemorágii a ischémii. Terapeutický potenciál Freedoxu sa odhalil po rozsiahlych štúdiách pri ťažkých CNS poruchách. Je už známy experimentálny a klinický dôkaz, že tvorba ROI a lipidová peroxidácia membrány buniek má dôležitú úlohu v patogenéze subarachnoidálnej hemorágie, traumy miechy, poranenia mozgu a pri zápalových afekciách NS. Freedox sa použil na modeloch cievnych mozgových príhod. (Obr. 1, lit. 19.)

**Kľúčové slová:** lazaroidy, voľné kyslíkové radikály, peroxidácia lipidov, antioxidantá, Tirilazad mesylate, nervový systém, trauma, ischémia, krvácanie.

*Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 6, s. 339–342*

Medzi látky, ktoré sa uplatňujú v patogenéze určitej skupiny chorobných procesov tým, že nepriaznivo pôsobia na jednotlivé enzýmy, metabolické dráhy a tkanivá organizmu, zaraďujeme niektoré peptidy, aminokyseliny (glutamát), anafylatoxíny, cytokíny, proteolytické enzýmy, biogénne amíny (histamín), radikál oxidu dusnatého ( $NO^{\cdot}$ ) a ROI (Solyakov, 1995, 1996). V poslednom období sa veľká pozornosť venuje pochopeniu mechanizmu pôsobenia ROI, pretože sa predpokladá ich významný podiel na patogenéze niektorých ochorení. Reaktívne formy kyslíka predstavujú pomerne rôznorodú skupinu látok (superoxidový radikál ( $O_2^{\cdot-}$ ), peroxidový dianión ( $O_2^{2-}$ ), hydroxylový radikál ( $\cdot OH$ ), singletový

kyslík ( $\text{O}_2$ ), perhydroxylový radikál ( $\text{O}_2\text{H}$ ), N-chloramíny a kyselina chlórna, pre ktorú je charakteristické, že kyslíkový atóm nesie nespárovaný elektrón na valenčnej vrstve, čo zapríčiňuje jeho vysokú reaktivnosť (Bergendi, 1988). Hlavnými zdrojmi ROI sú bunky endotelu, polymorfonukleárne leukocyty, monocyty, makrofágy, poškodené tkanivo, voľný hemoglobín a myoglobín (Lamy a spol., 1992). Výsledkom pôsobenia menovaných zdrojov je tvorba ROI, deštrukcia proteínov v tkanivách, peroxidácia lipidov, aktivácia latentných enzýmov a inaktivácia antiproteáz. Rovnováha medzi fyziologicky prebiehajúcimi procesmi a antioxidantnými ochrannými systémami je garantom integrity bunky a energetickej homeostázy. Zásah do tejto vyváženosti rôznymi škodlivinami vedie k nadprodukcii ROI a k peroxidácii lipidov membrán, teda k procesom, ktoré vytvoria významné alterácie fyziologických vlastností membrány bunky. Do celého tohto procesu vstupuje ešte vzostup voľného intracelulárneho kalcia, ktorý vedie k aktivácii proteáz a nukleáz. Štruktúra steny buniek sa poškodzuje a enzýmy viazané na membránu, ako sú Na-K-ATPáza, adenylátcykláza a cytochrómoxidáza, sa inaktivujú (Dobrota a spol., 1997; Stvolinsky a spol., 1997). Fluidita membrány klesá, podporuje sa adhérenca trombocytov a leukocytov na povrch endotelu. Strata funkčnej integrity má za následok zvyšovanie permeability. Pôsobením lipoxygenáz alebo v priebehu peroxidácie lipidov môžu vzniknúť hydroperoxydy lipidov (LOOH). Tieto veľmi rýchlo reagujú s  $\text{Fe}^{2+}$  a vytvoria veľmi reaktívne alkoxyradikály ( $\text{LO}^\bullet$ ) a môžu začať kaskádu peroxidácie lipidov, ktorá vedie k ďalšiemu poškodeniu štruktúr membrány bunky. Intracelulárne lysozómové enzýmy sa uvoľňujú do extracelulárneho priestoru s následnou deštrukciou ďalších buniek. Oxidačný šok urýchľuje tento proces. Dĺžka života cicavcov je teda okrem iného určená aj rýchlosťou reakcií voľných radikálov v mitochondriách, ktoré sa vďaka ich pôsobeniu degradujú (Williams, 1995). Počas fyziologických pochodov sú ROI neškodné, pretože sa veľmi rýchlo neutralizujú endogénnym obranným systémom, ktorý ochraňuje integritu buniek a tkanív. Takými obrannými systémami sú superoxidodismutáza, ktorá katalyzuje konverziu superoxidových radikálov na peroxid vodíka. Peroxid vodíka, ktorý vzniká zo superoxidu, sa zúčastňuje na tvorbe hydroxylového radikálu, a preto sa musí jeho hladina v organizme presne kontrolovať. Organizmus a bunky používajú niekoľko ochranných mechanizmov na regulovanie hladiny reaktívnych foriem kyslíka a produktov ich pôsobenia. V prvom rade sú to detoxikačné enzýmy, ako kataláza (detoxikuje  $\text{H}_2\text{O}_2$  na vodu a  $\text{O}_2$ ), glutatiónpoxidáza, glutatiónereduktáza a niektoré nešpecifické peroxidázy (vyskytujú sa v rastlinách a baktériách), ceruloplazmín (má ferooxidázovú aktivitu). Ďalšou skupinou sú nízkomolekulové látky (odpratávače, zhášiče), ako napr. kyselina L-askorbová, vitamín E, glutatión, kyselina močová, ktoré potláčajú celú vnímavosť na ROI (Bergendi, 1988). Takto na celulárnej úrovni v dôsledku nepretržitej tvorby ROI sa neprestajne udržiava určitá bazálna aktivita antioxidantných enzýmov (Volkovová a spol., 1996). Ak sa kyslíkové radikály uvoľňujú vo veľkom počte, intracelulárne obranné systémy sa vyčerpávajú a radikály vystupujú do extracelulárneho priestoru, kde je slabá obrana a výsledkom je rozsiahle poškodenie tkaniva. NADPH oxidáza, ktorá je v membráne profesionálnych fagocytov, sa tiež aktivuje, ak sú tieto stimulované. Reaktívne produkty sa potom uvoľňujú priamo do extracelulárneho prostredia. Kyslík

sa môže teda aktivovať rôznymi mechanizmami. Všetky tieto mechanizmy možno zistiť aj za fyziologických okolností a ovládajú ich obranné systémy organizmu. Najúčinnjším oxidantom je voľný hydroxylový radikál ( $\text{OH}^\bullet$ ).

Peroxidáciu lipidov však môže podmieniť aj voľný oxid dusnatý v radikálovej podobe ( $\text{NO}^\bullet$ ), ktorý sa vyskytuje v endoteli, fagocytoch, makrofágoch a v mozgu. Pri nadprodukcii  $\text{NO}^\bullet$ , počas ischémie a vplyvom superoxidu sa zmení na silno účinný peroxynitrit, ktorý nemá vplyv na cievný tonus, ale pôsobí stimulačne aj na peroxidáciu lipidov šíriacu sa ako reťazový proces postihujúci polynenasýtené mastné kyseliny (poly-NMK). Hlavnou kinetickou reakciou je tvorba lipid-peroxylových radikálov:  $\text{L}^\bullet + \text{O}_2 = \text{LOO}^\bullet$ , vo fosfolipidovej dvojvrstve bunkových membrán priamo vplyvom aktivovaného kyslíka alebo nepriamo pôsobením Fe-oxokomplexu. Tento mechanizmus sa vyskytuje v tkanive s voľným hemoglobínom. Hlavným prirodzeným blokátorom týchto procesov je alfatokoferol. Mnohé ochorenia majú svoj pôvod v poškodení organizmu ROI. Experimentálne dôkazy sa zistili počas ischémie srdca, mozgu, pečene, pankreasu a podobne. Toxické účinky ROI sa dávajú do súvislosti aj s patogenézou niektorých nádorových ochorení, poruchami imunitného systému, ako aj chronickými ochoreniami (Alzheimerova choroba, diabetes mellitus). Podarilo sa dokázať, že aj v takom zložitom a komplexnom deji, ako je proces starnutia, ROI majú veľmi dôležitú úlohu.

V rôznych orgánoch a tkanivách pôsobenie ROI a pochodov peroxidácie má rôznu intenzitu. Mozog je orgán, v ktorom peroxidácia lipidov obzvlášť ľahko vzniká. Obsahuje veľké množstvo poly-NMK, v určitých zónach aj veľké množstvo železa a askorbátu. Obsah prirodzených antioxidantov je však nízky. Primárnym cieľom ROI v CNS sú poly-NMK uložené v membránach neurónov, gliových buniek a endotelu ciev. Ničenie týchto poly-NMK voľnými radikálmi sa nazýva peroxidácia bunkovej membrány (Broughler, 1989).

Efektívnu antioxidantnú liečbu nebolo možné plánovať a používať dovtedy, kým sa nevyrobili účinné, ale aj potentné antioxidanty. Všetky donedávna známe sú vhodné iba na primárnu prevenciu, ale nie sú dostatočne účinné pri sekundárnej prevencii a ich liečebný účinok neznamena zásadnú zmenu kvality výsledného stavu. Možnosti liečebného ovplyvnenia vychádzali z výskumu, ktorý sa zamerával na vyšetrenie aterosklerotických lézií, t.j. na dlhotrvajúce a pomaly sa vyvíjajúce poškodenia v rámci procesu starnutia jedinca. Peroxidácia lipidov a agresivita jednotlivých foriem ROI voči systémom biologických membrán buniek sú známe už veľa rokov. Na toto poznanie nadväzuje aj výskum a zavádzanie nových farmák, ktoré dokážu včas a účinne zabrániť rozsiahlemu poškodeniu. Názov „peroxidácia“ lipidov vznikol už v 40. rokoch tohto storočia, a to mimo oblasti medicínskych vied. Pôvodne totiž vyjadroval mechanizmy reakcie nenasýtených lipidov s molekulovým kyslíkom, nežiaduci nielen v potravinárstve, ale napríklad aj znehodnocujúci historické olejomalby. Až v 50. rokoch sa myšlienka peroxidácie preniesla do biológie a do medicíny. Výskumy ukázali, že peroxidácia lipidov v membránach má vplyv na starnutie, môže byť dôsledkom radiačného poškodenia a môže sa kaskádovo šíriť z miesta primárneho poškodenia na vzdialené orgány, a tým viesť k propagácii toxického poškodenia (Lands, 1984).

Začiatkom 90. rokov sa v oblasti akútnej a kritickej medicíny objavili nové trendy, ktoré spočívajú v tom, že záchrana jedinca nie je iba biologický, ale aj spoločenský problém. Teda výsledok intenzívnej liečby musí byť aj zachovanie funkcií mozgu, ktorý je substrátom intelektu a osobnosti človeka. Na farmaceutický trh na Slovensku sa dostal prípravok zo skupiny lazaroidov pod menom Freedox (Tirilazad mesylate) zatiaľ v jedinej indikácii, ktorú odporúča výrobca, a to subarachnoidálne krvácanie mužov v terapeutickú dávku 1,5 mg/kg/á 6 h i.v. (Jakobson, 1995). Tento dlhočakávaný 21-aminosteroid na základe klinických multicentrických skúšok prichádza na Slovensko, štvrtú krajinu v Európe.

Prvá látka tohto nového druhu substancií sa objavila roku 1985 a z nasledujúcich 400 podobných derivátov do klinického vývoja postúpil Freedox a U-74500A. Obidve látky majú spoločnú aminoskupinu na 21-N pozícii. Vo vnútri skupiny sa líšia zásadou, ktorá je pre Freedox pyrimidín, a pre U74500A pyridín. V porovnaní so 6-metylprednizolónom chýba hydroxylová skupina na C11 a na C17 (obr. 1).

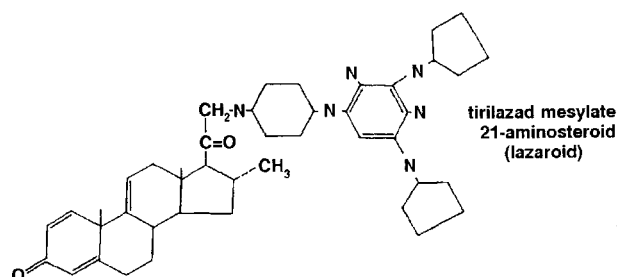
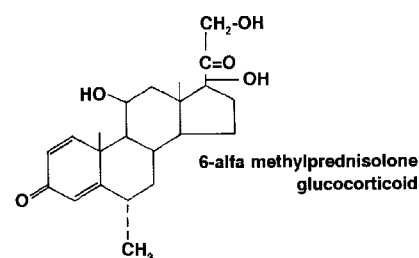
Skupina 21-aminosteroidov, s ktorou sa od roku 1985 objavila aj nová stratégia liečby, spočívajúca v blokáde peroxidácie lipidov bunkových membrán, subcelulárnych štruktúr, receptorov a organel predstavuje optimálny antioxidantný prípravok (Clark, 1995). Freedox má schopnosť inhibovať postupujúce sekundárne poškodenie tkaniva. Farmakodynamicky patrí do skupiny antioxidantov s vlastnosťou potentného selektívneho antioxidantu. Jeho patofyziologickú charakteristiku určuje predovšetkým schopnosť blokovat peroxidáciu lipidov bunkovej membrány. Zabraňuje šíreniu poškodenia bunkových membrán pri poischemickej reperfúzii a zasahuje aj do zdravého tkaniva v okolí primárneho ložiska. Právom mu patrí názov „potentného selektívneho antioxidantu“.

Z pohľadu účinnosti ho charakterizuje dôležitá vlastnosť, a to je prestup cez hematoencefalickú bariéru. Viazu sa pevne na bunkovú membránu. V bunkách endotelu dosahuje významne vyššiu koncentráciu. Terapeutické okno Freedoxu je dostatočne dlhé (48 hodín), čím sa umožní jeho aplikácia po určení diagnózy v akútnej medicíne. Z farmakoterapeutického hľadiska ho právom zaraďujeme do skupiny cytoprotektív, je to teda neurocytoprotektívum, chráni však aj gliu a endotel mozgovnej bariéry a cievneho systému mozgu. Freedox sa vyznačuje svojím trojakým pôsobením:

- inhibíciou tvorby radikálov,
- odpratávaním voľných radikálov a ich zhášaním,
- schopnosťou upraviť poškodenú dvojvrstvu fosfolipidov.

Okrem toho stabilizuje homeostázu intracelulárneho kalcia a chráni vitamín E. Hodí sa pre aktívnu moduláciu lokálne zmenenej imunitnej reakcie a je schopný odstrániť proliferatívny zápal (Drobný a spol., 1997). Terapeutické použitie sa zameriava na včasné agresívne poškodenie počas infarktu, ale najmä na následné manifestné poškodenie pri pichemickej reperfúzii alebo zápale. Freedox je vhodným liekom pri akútnych stavoch mikrovaskulárnej traumy pre svoj účinok na cievny endotel a cievnu stenu (Haley a spol., 1994). V porovnaní s metylprednizolónom má výhodnejšie vlastnosti, a to najmä:

1. primárne sa viaže na membránu bunky a účinne zabraňuje jej peroxidácii znížením fluidity;
2. pomáha zachovať obsah alfatokoferolu v membráne ako najdôležitejšieho endogénneho antioxidantu rozpusteného v tukoch;



**Obr. 1.** Štruktúra chemického vzorca steroidového glukokortikoidu (Methylprednisolon succinate) a neglukokortikoidového steroidu Tirilazad mesylate (Freedox)

**Fig. 1.** Chemical structures of the glucocorticoid steroid Methylprednisolon succinate and the nonglucocorticoid steroid Tirilazad mesylate (Freedox).

3. udržuje homeostázu kalcia ovplyvnením vtoku kalcia do buniek, ktorý sprostredkujú aktivované kanály ovládané NMDA receptorom;

4. má vysokú afinitu k bunkám endotelu a priaznivo ovplyvňuje poškodenie endotelu, ktoré sú časté pri rozličných kritických stavoch;

5. nevstupuje do kompetitívnych väzieb s rôznymi druhmi receptorov v CNS — cholinergických, adrenergických, serotonínových, dopamínových, ale ani s receptormi pre opiáty a benzodiazepíny;

6. má veľké terapeutické okno, dlhý biologický polčas (36—128 h) a v porovnaní s glukokortikoidmi nemá dvojfázový účinok;

7. znižuje železom indukované poškodenie v kultúrach kôrových neurónov, zároveň je potentným inhibítorom lipidovej peroxidácie membrán buniek;

8. viaže sa v hydrofóbnej časti membrány bunky a usporadúva lipidy tým, že znižuje fluiditu fosfolipidovej dvojvrstvy membrány bunky.

Výskumné práce v mnohých experimentoch potvrdzujú, že Freedox redukuje potraumatické otvorenie hematoencefalickej bariéry. Jeho včasná akútna dávka normalizuje permeabilitu bariéry pre <sup>14</sup>C-albumín, ktorý prestane prenikať do mozgového tkaniva. Tento efekt jednorazovej dávky Freedoxu perzistuje hodinu po úraze. Schopnosť uzavrieť bariéru mozgu by mohla mať vzťah k zníženiu hladín hydroxylových radikálov alebo k opačnému účinku ROI na endotel hematoencefalickej bariéry. Týmto mechanizmom znižuje vazogénny edém mozgu, redukuje obsah vody v kontralaterálnom hipokampe s úrazom, významne zabraňuje porazovému zvýšeniu Na<sup>+</sup> v hipokampe a talame ipsilaterálne s úrazom, a pritom jeho liečba nemení regionálne koncentrácie draslíka. Signifi-

kantne redukuje poúrazovú mortalitu z 28 % kontroly na 0 % liečených jedincov ( $p < 0.01$ ) (Hall a spol., 1992). Závěry predbežných štúdií svedčia o tom, že preferenčné pôsobenie Freedoxu sa neobmedzuje len do endotelových buniek CNS, ale Freedox sa ukladá aj do buniek endotelu pľúc, pečene, obličiek, čriev, kože. Na základe týchto zistení výskumní pracovníci hľadajú nové indikácie, pre ktoré bude Freedox prínosom. Sú to najmä ochorenia, pri ktorých dochádza k lipidovej peroxidácii. Výsledky výskumných štúdií Freedoxu ukázali, že možno očakávať priaznivé pôsobenie pri liečbe ischemických príhod mozgu, kraniocerebrálnych poranení, subarahnoidálneho krvácania, traumatického poškodenia miechy (Hall a spol., 1994), zápalových (Drobný a spol., 1997) a neurodegeneratívnych ochorení nervového systému, stavov po KPCR a v neonatológii (RDS). Predpokladá sa, že k indikáciám sa zaradi aj transplantácia orgánov, črevná sliznicová trauma pri šoku, ischemie pri rozsiahlych cievnych výkonoch. Skupina 21-aminosteroidov s antioxidantným účinkom sa bude uplatňovať aj pri ovplyvňovaní vplyvosových procesov starnutia. Preto siit základné poznatky o úlohe ROI a peroxidácii lipidov, aby sme mohli použiť vysoko účinné prípravky pre akútne indikácie, ale aj dlhodobú liečbu.

#### Záver

V stručnom prehľade sa poukazuje na význam ROI pri vzniku niektorých ochorení. Treba zdôrazniť hlavne ich úlohu pri ischemicko-reperúznom poškodení CNS a srdca, zápalových ochoreniach, ARDS, stavoch po kardiopulmonálnej resuscitácii, ale aj pri chronických neurologických procesoch a nádorových ochoreniach. Význam ROI na vznik a rozvoj vaskulárnych komplikácií diabetikov ako následok zvýšeného oxidačného stresu je tiež známy (Fábryová a spol., 1995).

Účinný arteficiálne pripravený antioxidant Freedox je dlho očakávaným antioxidantom, ktorý je svojou liečebnou potenciou vhodný pre liečbu akútnych a subakútnych stavov a je schopný zabezpečiť optimálny výstup rozhodujúcich životných funkcií a vysokú kvalitu života po ťažkých kraniocerebrálnych afekciách.

#### Literatúra

- Bergendi L.:** Superoxid a iné bioreaktívne formy kyslíka. Bratislava, Veda 1988, 198 strán.
- Braugher J.M. a spol.:** The 21-aminosteroids: potent inhibitors of lipid peroxidation for the treatment of central nervous system trauma and ischemia. *Drugs Future*, 14, 1989, s. 143–152.
- Clark W.M.:** Lazaroids. *CNS Pharmacol. Curr. Res. Drugs*, 50, 1995, č. 6 s. 971–983.
- Dobrota D., Matejovičová (Váchová) M., Kurella, E., Boldyrev A.A.:** Na/K-ATPase under oxidative stress: Molecular mechanism of injury. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1997, v tlači.
- Drobný M., Švaleková A., Michalík J., Krajňák V., Krátky M., Kurča E.:** Lokálne imunodefekty — produkty voľných kyslíkových radikálov. *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, č. 4, s. 204–208.
- Fábryová L., Cagaň S.:** Voľné kyslíkové radikály vo vzťahu k ateroskleróze a diabetu mellitus. *Bratisl. lek. Listy*, 96, 1995, s. 23–29.
- Ferenčík M., Štvrtinová V., Bernadič M., Jakubovský J., Hulín I.:** Zápal, horúčka, bolesť. Bratislava, Slovak Academic Press 1997, 215 s.
- Haley E.C.:** Safety Study of Tirilazad mesylate in Patients with Acute Ischemic Stroke (STIPAS). *Stroke*, 25, 1994, č. 2, s. 418–423.
- Hall E.D., Yonkers P.A., Andrus P.K., Cox J.W., Andersom D.K.:** Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidants in acute brain and spinal cord injury. *J. Neurotrauma*, 9, 1992, Suppl. 2, s. 425–441.
- Hall E.D., McCall J.M., Means E.D.:** Therapeutic potential of the lazaroids (21-aminosteroids) in acute central nervous system trauma, ischemia and subarachnoid hemorrhage. *Adv. Pharmacol.*, 28, 1994, s. 221–268.
- Harman D.:** Free radical theory of aging: role of free radicals in the origination and evolution of life, aging, and disease processes. S. 3–49. In: Alan: Free radicals, aging, and degenerative diseases. Rio Liss, Inc., 1986.
- Jakobsen M.:** Nové liečebné postupy pri subarahnoidálnom krvácaní. Klinické skúsenosti s Tirilazátom. Sborník ze symposia. Freedox. Prúdom v terapii subarahnoidálneho krvácaní. Praha, Upjohn 1995, s. 1–14.
- Kay M.M.B., Makinodan T.:** Immunobiology of aging: Evaluation of current status. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 6, 1976, s. 394–413.
- Lamy M., Deby C., Faymonville M., Damas P.:** Why is our present therapy for adult respiratory distress syndrome so ineffective? *Intensive Care Digest*, 11, 1992, 1, s. 6–12.
- Lands W.E.M.:** Biological consequences of fatty acid oxygenase reaction mechanisms. *Prostagland. Leukotr. Med.*, 13, 1984, s. 35–46.
- Solyakov L., Dobrota D., Drany O., Váchová M., Macháč S., Mézešová V., Bachurin S., Lombardi V.:** Transport mechanism of L-[14C]glutamate in cortical slices and synaptosomes of rabbit exposed to brain ischemia and reperfusion. *Molec. Chem. Neurobiol.*, 25, 1995, s. 123–134.
- Solyakov L.S., Drany O.A., Dobrota D., Mézešová V., Macháč S., Váchová M., Bachurin S.O.:** Action of Stobadin on glutamateric system in rat brain after local ischemia. *Membr. Cell. Biol.*, 9, 1996, č. 5, s. 509–514.
- Stvolinsky S.L., Kukley M.L., Dobrota D., Matejovičová (Váchová) M., Tkáč I., Boldyrev A.A.:** Carnosine: an endogenous neuroprotector of ischemic brain. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1997, v tlači.
- Volkovová K., Beňo I., Staruchová M., Bobek P., Mekiňová D., Tatara M.:** Aktivita antioxidantných enzýmov v krvi zdravých osôb. *Bratisl. lek. Listy*, 97, 1996, č. 3, s. 134–138.
- Williams L.R.:** Oxidative stress, age-related neurodegeneration, and the potential for neurotrophic treatment, cerebrovascular and brain metabolism. *Reviews*, 7, 1995, s. 55–73.