

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra kvality a bezpečnosti potravin (FAPPZ)**



**Fakulta agrobiologie,  
potravinových a přírodních zdrojů**

**Syntetické antioxidanty a jejich klinická relevance  
v potravinářském a farmaceutickém průmyslu**

**Bakalářská práce**

**Marie Váňová**

**Kvalita potravin a zpracování zemědělských produktů  
B-QUALIB**

**Ing. Jan Tauchen, Ph.D.**

© 2023, ČZU v Praze

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Syntetické antioxidanty a jejich klinická relevance v potravinářském a farmaceutickém průmyslu" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 21.4.2023

---

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Janu Tauchenovi Ph.D. za trpělivost, věnovaný čas, odborné vedení a cenné rady pro vytvoření mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu po celou dobu studia.

# Syntetické antioxidanty a jejich klinická relevance v potravinářském a farmaceutickém průmyslu

## Souhrn

Oxidační stres je považován za příčinu vzniku sekundární patologie mnoha onemocnění, (avšak jen u některých byl prokázán v dostačující míře) a také hraje důležitou roli v procesu žluknutí v potravinách.

Bylo věnováno značné úsilí objevování a vývoji antioxidantů pro farmaceutický (jako léčiva) a potravinářský průmysl (jako konzervační látky a složky funkčních potravin), protože se obecně uznává, že (polo)syntetické a zcela syntetické analogy mohou vykazovat lepší výsledky v porovnání s jejich přírodními předlohami, a z tohoto důvodu byla především značná pozornost zaměřena na (polo)syntetické antioxidanty.

Doposud bylo vyvinuto mnoho (polo)syntetických antioxidantů, avšak do klinických studií se jich dostalo velmi málo. Pokud se však prokázala jejich terapeutická účinnost, ve většině případů bylo zjištěno, že jejich pozorovaný přínos byl způsoben jinou biologickou aktivitou než jejich antioxidačním mechanismem (jako např. u alfa-fenyl-terc-butylnitron (PBN)). U některých látek však může být jejich terapeutická účinnost skutečně spojená s antioxidační aktivitou. Ve valné většině případů je však jejich terapeutická dávka velmi nízká k dosažení antioxidačního účinku. Klinická účinnost u mnoha syntetických látek je často doprovázena problémy jako je nedostatečná propustnost přes hematoencefalickou bariéru (BBB), špatná rozpustnost, nedostatečná biologická dostupnost, nízká perorální aktivita a další. Antioxidanty v potravinářském průmyslu dosáhly většího úspěchu, i když i v této oblasti některé látky vykazují určitou toxicitu, a proto se přestaly používat nebo se uvažuje o jejich vyřazení.

Zdá se, že antioxidanty (ať už se jedná o přírodní nebo (polo)syntetické) nepřinášejí terapeutický přínos u onemocnění, které souvisejí s oxidačním stresem. Je možné, že objev nových cílů v antioxidační terapii otevře nové možnosti, a to jak pro nové látky, tak pro sloučeniny, které dříve v klinických studiích selhaly jako potenciální antioxidanty. Teprve nedávno byla v antioxidační terapii identifikována potenciálně slibná selektivní inhibice různých izoform enzymů NOX (neboli NADPH oxidáza). Jedná se o látky jako je ebselen, S17834 nebo GKT137831. Tyto sloučeniny se zatím ukazují u různých lidských onemocnění jako slibné. K lepšímu pochopení jejich antioxidačního působení a k potvrzení jejich účinnosti a bezpečnosti v klinických případech, je však zapotřebí dalších studií. Dosud

žádná antioxidační látka, a to i přes to, že je na jejich výzkum vynakládáno obrovské úsilí, nebyla schválena pro léčebné použití a je velmi pravděpodobné, že i tyto slibné látky selžou. Zdá se, že k objevu klinicky účinného antioxidantu povede ještě velmi dlouhá cesta.

**Klíčová slova:** endogenní antioxidanty, oxidační stres, nemoci způsobené oxidačním stresem, skladovatelnost potravin, volný radikál

# **Synthetic antioxidants and their clinical relevance in food and pharmaceutical industry**

## **Summary**

Oxidative stress is thought to be a cause of secondary pathology in many diseases (but only some have been sufficiently demonstrated) and also plays an important role in the process of rancidity in foods.

Considerable effort has been devoted to the discovery and development of antioxidants for the pharmaceutical (as pharmaceuticals) and food industries (as preservatives and functional food ingredients), as it is generally accepted that (semi)synthetic and fully synthetic analogues may perform better than their natural counterparts, and for this reason considerable attention has been focused in particular on (semi)synthetic antioxidants.

To date, many (semi)synthetic antioxidants have been developed, but very few have made it into clinical trials. However, when they have been shown to be therapeutically effective, in most cases the observed benefit has been found to be due to a biological activity other than their antioxidant mechanism (such as alpha-phenyl-tert-butyl nitron (PBN)). For some agents, however, their therapeutic efficacy may indeed be linked to antioxidant activity. In the vast majority of cases, however, their therapeutic dose is very low to achieve an antioxidant effect. The clinical efficacy of many synthetic agents is often accompanied by problems such as insufficient permeability across the blood-brain barrier (BBB), poor solubility, poor bioavailability, low oral activity and others. Antioxidants have achieved greater success in the food industry, although even in this area some substances have shown some toxicity and have therefore been discontinued or are being considered for phasing out.

Antioxidants (whether natural or (semi)synthetic) do not seem to be of therapeutic benefit in diseases related to oxidative stress. It is possible that the discovery of new targets in antioxidant therapy will open up new possibilities, both for new agents and for compounds that have previously failed as potential antioxidants in clinical trials. Only recently, potentially promising selective inhibition of various NOX (or NADPH oxidase) enzyme isoforms has been identified in antioxidant therapy. These are compounds such as ebselen, S17834 or GKT137831. These compounds have so far shown promise in various human diseases. However, further studies are needed to better understand their antioxidant action and to confirm their efficacy and safety in clinical cases. To date, no antioxidant compounds, despite the enormous effort being put into their research, have been approved for therapeutic

use and it is very likely that even these promising compounds will fail. It seems that there is still a very long way to go to discover a clinically effective antioxidant.

**Keywords:** endogenous antioxidants, oxidative stress, oxidative stress diseases, food shelf life, free radical

# Obsah

<b>1 Úvod</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Cíl práce</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Literární rešerše</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Oxidační stres</b> .....	<b>13</b>
3.1.1.1 Nemoci způsobené oxidačním stresem .....	14
3.1.2 Volné radikály .....	20
<b>3.2 Antioxidanty</b> .....	<b>22</b>
3.2.1 Endogenní antioxidanty .....	23
3.2.1.1 Enzymatické primární enzymy .....	23
3.2.1.2 Enzymatické sekundární enzymy .....	25
3.2.1.3 Neenzymatické .....	25
3.2.2 Dietární antioxidanty .....	26
3.2.3 Flavonoidy .....	29
3.2.4 Ergothionein .....	31
<b>3.3 Syntetické antioxidanty</b> .....	<b>31</b>
3.3.1 SOD/CAT mimetika .....	32
3.3.2 Spinové pasti/Nitroxidy .....	36
3.3.3 Syntetické varianty vitamínu E a C .....	39
3.3.4 Ostatní syntetické antioxidanty inhibující řetězové reakce .....	45
3.3.4.1 BHA, BHT, TBHQ .....	50
3.3.4.2 Galláty .....	51
3.3.5 Glutathion peroxidáza (GPx) inhibiční látky .....	53
3.3.6 Lazaroidy v (21 – aminosteroidy).....	54
3.3.7 Thioly.....	56
3.3.7.1 Ostatní thioly .....	58
3.3.8 Antioxidanty cílené na mitochondrie.....	62
3.3.9 Chelatační látky .....	63
3.3.9.1 Ostatní chelatační látky.....	65
3.3.10 Inhibitory produkce volných radikálů .....	68
3.3.10.1 Inhibitory xanthin oxidázy.....	68
3.3.10.2 Inhibitory NOX (NADPH oxidáza).....	69
<b>4 Závěr</b> .....	<b>73</b>
<b>5 Literatura</b> .....	<b>75</b>
<b>6 Seznam obrázků</b> .....	<b>101</b>



<b>7 Seznam zkratek a použitých symbolů .....</b>	<b>102</b>
---	------------

# 1 Úvod

Stále se předpokládá, že oxidační stres, který je způsobený nadprodukcí volných radikálů je hlavní příčinou vzniku nebo nositelem sekundární patologie u lidských onemocnění (Gulcin 2020). Navzdory tomuto tvrzení byla role oxidačního stresu uspokojivě prokázána pouze v případě některých typů rakoviny, neurodegenerativních onemocnění (např. Alzheimerova choroba (AD)) a u stavů s chronickým zánětem. V případě kardiovaskulárních onemocnění (např. aterosklerózy) a očních poruch je role oxidačního stresu stále diskutabilní (Carocho & Ferreira 2013). U ostatních lidských onemocnění, včetně diabetu, se zdá, že role oxidačního stresu při vzniku a sekundární patologii není tak významná (nebo jsou výsledky rozporuplné) (Halliwell 2012).

Volné radikály jsou definované jako jakákoliv chemická entita, která má ve své valenční vrstvě jeden nebo více nepárových elektronů. Z tohoto vyplývá, že se jedná o vysoce nestabilní a chemicky reaktivní molekuly (Betteridge 2000). Mezi biologicky významné volné radikály řadíme reaktivní formy kyslíku z angličtiny reactive oxygen species (ROS) a reaktivní formy dusíku z angličtiny reactive nitrogen species (RNS). Mezi ROS patří např. hydroxylový radikál ( $\text{OH}\cdot$ ), superoxidový radikál ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) a další. Mezi RNS patří radikál oxidu dusnatého (NO), peroxyinitritový radikál ( $\text{ONOO}\cdot$ ) a další (Lobo et al. 2010). Jak je všeobecně známo, tyto látky mohou poškozovat důležité biomolekuly, včetně lipidů, proteinů a DNA (deoxyribonukleová kyselina) (Hlúbik et al. 2006). V posledních letech se však v literatuře opomíjí, že volné radikály mají v organismu své nezastupitelné fyziologické funkce a jejich nedostatek (stejně tak i jejich přebytek) může vést ke zdravotním komplikacím (Lobo et al. 2010).

Mnohé současné studie přicházejí s myšlenkami, že ačkoliv zvířata a lidé mají přirozeně endogenní antioxidační obranu, tak jim tento obranný systém nestačí a musí přijímat antioxidanty z exogenních zdrojů (tzv. z diety) (Tauchen et al. 2020). Doposud mnoho antioxidantů (včetně dietárních tzv. z diety) nepřineslo v klinických studiích lidských onemocnění terapeutický přínos, a naopak v některých případech dokonce vyvolaly toxické účinky (např. jak bylo pozorováno u vitamínu E a zvýšeného rizika rakoviny prostaty) (Halliwell 2012) (Klein et al. 2011).

V potravinářském a farmaceutickém průmyslu se stále prosazuje trend, nahrazovat syntetické antioxidanty přírodními, a to z důvodu toxicity těchto syntetických analogů (Lourenço et al. 2019). Avšak tyto přírodní látky mohou být ve velmi vysokých dávkách rovněž toxické jako jejich syntetické analogy (Halliwell & Gutteridge 2015). Vzhledem

k tomu, že přírodní produkty se s ohledem na antioxidační aktivitu (alespoň z medicinského hlediska) mohou jevit jako neúčinné, a v některých případech mohou způsobit dokonce více škody než užitku. Proto se značná část výzkumného zájmu (v současnosti i v minulosti) přesunula k syntetickým antioxidantům, které mohou mít lepší vlastnosti než jejich přírodní prekurzory (Murphy 2014).

Syntetické antioxidanty lze rozdělit do dvou hlavních kategorií na ty, které byly primárně vyvinuty a syntetizovány jako antioxidanty a na sloučeniny, které primárně působí prostřednictvím jiných mechanismů účinku, avšak jejich antioxidační vlastnosti byly objeveny později a mohou přispívat k jejich biologické aktivitě (jak bylo pozorováno např. u aminosalicilátů při léčbě zánětlivých střevních onemocnění). Při vývoji jakéhokoli syntetického antioxidantu bychom nyní měli vědět, která biomolekula je látkou určenou k ochraně, jakým mechanismem působí (vychytávání a zabránění vzniku RS (reaktivní formy z angličtiny reactive species), zvýšení endogenní obranyschopnosti, podpora regenerace po oxidačním poškození), zda sama přispívá ke vzniku RS a jaké jsou její nežádoucí účinky spojené s potlačením RS. Mnoho sloučenin může mít i jiné biologické aktivity a jejich přínos, který byl pozorovaný v klinických studiích na zvířatech nemusí souviset s antioxidačním účinkem. Proto je důležité zahrnout do sledovaných studií měření biomarkerů oxidačního poškození, což by mohlo naznačit, že terapeutický přínos může ve skutečnosti souviset s antioxidačním účinkem (Halliwell 1991) (Halliwell & Gutteridge 2015).

Z tohoto důvodu se tato práce věnuje úvodu a klinickému zhodnocení syntetických antioxidantů. Informace uvedené v této přehledové práci byly získávány z relevantních knih a dále rozsáhlým vyhledáváním v elektronických databázích jako je Web of Knowledge, SciVerse Scopus, PubMed a Google Scholar.

## 2 Cíl práce

Antioxidanty, zejména dietární antioxidanty jako flavonoidy apod., stále vzbuzují velký vědecký, ale i laický zájem coby zázračné molekuly, které jsou schopné prevenovat a vyléčit mnohé lidské choroby. I přes nebývalý vědecký entusiasmus do dnešního dne žádná z těchto látek neprošla klinickými testy a nebyla uznána jako oficiální terapeutika a vesměs jsou dostupné pouze ve formě doplňků stravy. Nezanedbatelné úsilí se rovněž věnuje výzkumu syntetických antioxidantů, leč tyto látky vědeckým světem zdaleka nerezonují tolik, jako jejich přírodní protějšky. Tato práce se bude zabývat přehledovým zhodnocením klinické relevance antioxidantů syntetického původu a jejich využitelnosti v potravinářském a farmaceutickém průmyslu.

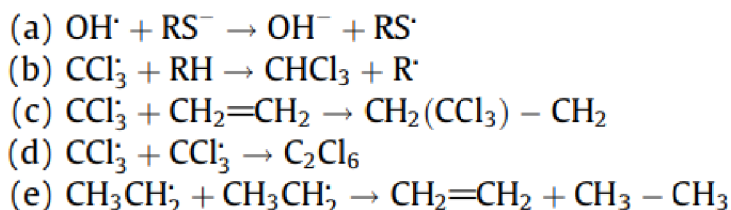
## 3 Literární rešerše

### 3.1 Oxidační stres

Oxidační stres je definován jako nerovnováha mezi buněčnou produkcí volných radikálů a endogenními antioxidačními mechanismy (Salim 2014). Jedná se o nadprodukcí volných radikálů vůči antioxidačním obranám. Mezi volné radikály, které se vyskytují v biologických systémech, řadíme relativně mnoho entit. Především se zde vyskytují látky obsahující kyslík tedy ROS a dusík tedy RNS. Tyto látky jsou podrobněji popsány v navazujícím textu (Gulcin 2020).

Volné radikály jsou z jedné strany důležité pro normální fyziologické fungování organismu. Účastní se řady procesů včetně antimikrobiální ochrany (pomáhají usmrcovat mikroorganismy během fagocytózy) nebo fungují jako signální molekuly. Na druhou stranu nadprodukce volných radikálů (respektive oxidační stres) může vést k poškození důležitých biologických struktur, jako jsou bílkoviny, lipidy a nukleové kyseliny. Molekula, makromolekula, buňka i tkáň je neustále bombardována množstvím volných radikálů, které působí závažná poškození (Hlúbik et al. 2006).

Volné radikály mohou reagovat s okolními molekulami: darováním elektronů, redukcí radikálů a akceptací elektronů, oxidačními radikály (a) abstrakce vodíku, (b) adiční reakce, (c) autoinhalace (d) a disproporce (e) (Carocho & Ferreira 2013).



*Obrázek 1 Reakce volných radikálů s molekulami převzato z (Carocho & Ferreira 2013)*

Kyslík je vysoce reaktivní nekov a oxidační činidlo, které snadno tvoří oxidy s většinou prvků, ale i s jinými sloučeninami. V atmosféře se nachází v základním stavu  $3\text{O}_2$  (stabilní tripletový biradikál) a podléhá procesu postupné redukce. V základním stavu má molekulární kyslík dva nepárové elektrony s rovnoběžnými spiny, které se nacházejí ve dvou anti vazebných orbitalech a díky tomu může přijmout pár elektronů od donoru. V živém organismu je redoxní reakce základní metabolickou reakcí, při které dochází k přenosu elektronů z jednoho druhu na druhý. V biologických systémech jsou tyto procesy hlavními reakcemi, při nichž v živém organismu probíhá řada chemických reakcí. Aby mohl živý organismus fungovat, potřebuje kyslík ze vzduchu k oxidaci a k zajištění energie ve formě adenosin trifosfátu (ATP) (Gulcin 2020). Energie ve formě ATP vzniká např. v mitochondriích. Mitochondrie jsou membránové organely, které jsou součástí většiny eukaryotických buněk. V mitochondriích probíhají aerobní fáze buněčného dýchání. V mitochondriálním matrixu probíhá Krebsův cyklus (neboli citrátový cyklus), při kterém za přítomnosti kyslíku dochází k rozkladu acetylkoenzymu A na oxid uhličitý ( $\text{CO}_2$ ), vodu ( $\text{H}_2\text{O}$ ) a vzniká ATP. Poslední fází buněčného dýchání je oxidační fosforylace (která následuje po Krebsově cyklu) neboli dýchací řetězec, při kterém dochází k syntéze ATP

(Jelínek & Zicháček 2007). Poškozené mitochondrie produkují méně ATP a zvyšují oxidační stres tím, že produkují více ROS (Sies 2018). Rostliny jsou schopné fotosyntézy, při níž spotřebovávají CO<sub>2</sub>, který je následně přeměněn na kyslík. Při kyslíkové fotosyntéze vznikají vedlejší produkty, včetně různých ROS (O<sub>2</sub><sup>-</sup>, peroxid vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), OH<sup>-</sup> a singletový kyslík(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)), které jsou výsledkem fotosyntetického transportu elektronů (Nishiyama 2001). Za fyziologických podmínek ustáleného stavu jsou ROS odbourávány různými antioxidačními obrannými mechanismy. Během procesů oxidativní fosforylace (konečná fáze aerobního dýchání) probíhá v rostlinných mitochondriích produkce ROS, které napomáhají k oxidačnímu stresu v rostlinách. Nadměrná tvorba ROS může obranný systém přetížit a vést k oxidačnímu stresu, poškození buněk a následně k jejich smrti (Farooq et al. 2019).

Kyslík je spojován s řadou oxidačně-redukčních a enzymatických procesů v živých organismech a je nezbytný pro aerobní život a metabolismus. Kyslík je konečným akceptorem elektronů v systému proudění elektronů. Pokud se tok elektronů rozpojí, pak dochází ke vzniku volných radikálů. Živé organismy jsou nepřetržitě vystaveni působení volných radikálů, které vznikají jako vedlejší produkty metabolismu, dýchání, autooxidace xenobiotik nebo jako důsledek oxidačního stresu, který doprovází řadu onemocnění. (Gulcin 2020). Oxidační procesy, které jsou výše popsány, jsou pro normální fyziologické fungování organismu velmi důležité, avšak při těchto procesech přirozeně vznikají volné radikály jako vedlejší produkty, které v nadměrné produkci přispívají k mnoha onemocněním (Papuc et al. 2017).

#### 3.1.1.1 Nemoci způsobené oxidačním stresem

Jak bylo uvedeno výše, volné radikály způsobují určité oxidační poškození biomolekul jako jsou lipidy, sacharidy, proteiny a nukleové kyseliny. Poškození těchto biomolekul může vést ke zdravotním komplikacím.

Literatura uvádí, že oxidační stres může být odpovědný za vznik řady sekundárních patologií lidských onemocnění. (Gulcin 2020). Avšak některé studie uvádí, že oxidační stres hraje důležitou roli jen u některých nemocí, jako je např. neurodegenerativní onemocnění (Parkinsonova choroba (PD), AD, Amyotrofická laterální skleróza (ALS) atd.). Dále se jedná o některé typy rakovin, chronické zánětlivé stavy (např. Crohnova choroba (CD), Ulcerózní kolitida (UC)) a jiné. Mnohé studie se v současnosti shodují, že oxidační stres může rovněž hrát důležitou roli při kardiovaskulárních onemocněních, (např. ateroskleróza) či onemocnění očí (např. šedý zákal) (Carocho & Ferreira 2013). V případě diabetes mellitus jsou sledovány rozporuplné výsledky. Některé studie vyzorovaly, že pacienti trpící diabetem mají vyšší koncentraci F2-isoprostanů v moči (biomaker peroxidace lipidů), v jiných studiích tento jev nebyl sledován (Halliwell 2012).

Různá chronická onemocnění související s neurodegenerací, mitochondriální dysfunkcí a rakovinou, jsou spojovány se suboptimální nebo nedostatečnou hladinou glutathionu (GSH) (Ali et al. 2020).

Níže jsou podrobněji uvedena ta onemocnění, u kterých je velice pravděpodobné, že oxidační stres je primárním spouštěčem či výrazně přispívá k jeho rozvoji. Je zde zmíněn i diabetes mellitus, přestože se některé studie domnívají, že oxidační stres zde nehraje významnou roli (Halliwell 2012).

## **Neurodegenerativní onemocnění**

Jsou specifické apoptózou/nekrózou a dysfunkcí neuronálních buněk, což vede ke zhoubnému účinku nervového systému. Mozek je více náchylný k oxidačnímu stresu, protože má vyšší nároky na kyslík. Mozek zahrnuje redoxně aktivní kovy, které se podílejí na tvorbě ROS. Mozkové membrány buněk jsou bohaté na polynenasycené mastné kyseliny (PUFA), a tudíž jsou náchylnější k peroxidaci lipidů. Snížená hladina GSH v mozku je spojena se zvýšenou hladinou ROS, které vedou k neurodegenerativním onemocněním jako je AD, PD, Huntingtonova choroba (HD) atd. Jak u AD, tak u PD je podávání léků neúčinné kvůli BBB (Kim et al. 2015).

### **Alzheimerova choroba (AD)**

AD je nejrozšířenější neurodegenerativní onemocnění, které postihuje více než 50 milionů lidí na světě. Při AD dochází k postupné ztrátě kognitivních funkcí a zhoršování chování (porucha paměti, řeči, ztráta pozornosti aj.). Projevuje se ukládáním proteinových agregátů, extracelulárních amyloidních plaků, intracelulárních tau nebo neurofibrilárních spleť a ztrátou synaptických spojení ve specifických oblastech mozku (Teleanu et al. 2022).

Oxidační stres a ROS mají škodlivý vliv na biomolekuly, především na proteiny. Oxidační nerovnováha, která vede k poškození neuronů, může u této choroby hrát důležitou roli. Studie poukazují na souvislost mezi oxidační nerovnováhou (vyvolanou amyloidním plakem) a zvýšenými hladinami vedlejších produktů peroxidace lipidů, oxidace DNA/RNA (RNA-ribonukleová kyselina) a oxidace proteinů. Ukázalo se, že u oxidačního stresu hraje zásadní roli akumulace agregátů amyloidního plaku, která vede k mitochondriální dysfunkci a energetickému selhání. U pacientů byly pozorovány snížené hladiny antioxidantů (např. vitamin C a E, kyselina močová aj.) a antioxidantních enzymů (např. kataláza (CAT), superoxid dismutáza (SOD) aj.) (Singh et al. 2019). Kovy jako je železo, zinek, měď atd. mají významnou funkci u AD, protože působí také jako antioxidanty. Fungování enzymů v mozku je u AD narušeno, enzymy potřebují ke správnému fungování kovy. Beta amyloid se váže a reaguje s redoxně aktivními kovy (železo, zinek a měď), a tímto se účastní signální kontroly buněčné fyziologie (Greenough et al. 2013).

Bylo prokázáno, že vysoká koncentrace zinku je propojena s paměťovými a kognitivními oblastmi mozku (Simunkova et al. 2019). U pacientů s AD je zasažena amygdala, neokortex a hipokampus (Singh et al. 2019). Vysoce uspořádaný stav fragmentu amyloidního plaku se váže na zinek, a tím podporuje vznik toxických fibrilárních agregátů amyloidního plaku. V zánětlivé reakci je homeostáza zinku narušena na nerozpustné amyloidní plaky, dochází tak k abnormálnímu uvolňování zinku z mozku, což vede ke zvýšenému oxidačnímu stresu (HUANG et al. 2004). Amyloidní plak se kromě v mozku akumuluje také v subcelulárních oblastech (Golgiho aparát a endoplazmatické retikulum). Bylo prokázáno, že ukládání beta-amyloidu poškozuje i mitochondrie (Hauptmann et al. 2009). U pacientů s AD dochází ke zvýšení ROS a RNS. V důsledku oxidace DNA dochází ke zvýšení 8-hydroxydeoxyguanosinu (8-OHdG) (Chen & Zhong 2014). Je prokázáno, že oxidační stres a ROS/RNS jsou jednou z příčin při projevech AD. Použití antioxidantů k prevenci a léčení AD je stále zkoumáno. Použití více antioxidantů (ideální rovnováha a správné dávkování) spolu s měření biomarkerů může u pacientů vést k pozitivním

výsledkům. Pro pochopení přesného mechanismu každé terapie na základě antioxidantů je zapotřebí více klinických studií (Singh et al. 2019).

### **Parkinsonova nemoc (PD)**

PD je po AD druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním, které je klinicky charakterizováno bradykinezi, klidovým třesem a rigiditou (tuhost, neohebnost). Způsobené nevratnou ztrátou dopaminergních neuronů v substantia nigra pars compacta ve středním mozku, plní důležitou funkci v řízení pohybu (Cho et al. 2012). Hlavním znakem je výskyt nerozpustných inkluzí v neuronech pod názvem Lewyho tělíska, která se skládají převážně ze synukleinu (Olufunmilayo et al. 2023). U pacientů v substantia nigra dochází k nižším hladinám neuromelaninu a následné nižší antioxidační obranyschopnosti (Singh et al. 2019).

Přítomnost vysokých hladin stopových prvků (železnatých iontů) zhoršuje poškození buněk vznikající v substantia nigra v důsledku peroxidace lipidů (Puspita et al. 2017). Kromě ROS je prokázáno, že RNS hraje významnou roli při nitrosativním stresu. Radikál oxidu dusnatého (radikál NO) je tvořen syntázou oxidu dusnatého (NOS), který se ve velkém množství nachází v buňkách a extracelulárním prostoru kolem dopaminergních neuronů produkovaný neuronální syntázou oxidu dusnatého (nNOS) nebo indukovanou syntázou oxidu dusnatého (iNOS). Radikál NO brání enzymům, kromě komplexu I a IV mitochondriálního elektronového transportního řetězce, což vede ke zvýšené hladině ROS. Dále radikál NO brání funkci proteinů tvorbou S-nitrosothiolů a zprostředkovává peroxidaci lipidů, čímž způsobuje zhoršování účinku PD v mozku (Tsang & Chung 2009).

Na vzniku PD se podílejí různé genetické i environmentální faktory. Například mutace v různých proteinech se podílejí na poškození mitochondrií a na zvýšení oxidačního stresu. Poškození neuronů a zvýšení oxidačního stresu v prostředí buněk je způsobeno toxicitou kovů při nárůstu ROS. S věkem se zhoršuje morfologie a funkce mitochondrií, a dochází tak k hromadění defektních mitochondrií. Pro léčbu PD je třeba určit vhodné antioxidanty. Ve studiích in vitro byly objeveny nové možnosti k pochopení patologie PD a objasnili se nové možnosti pro vývoj terapeutických látek (Singh et al. 2019).

### **Amyotrofická laterální skleróza (ALS)**

Je motorické neurodegenerativní onemocnění charakteristické postupným úbytkem motorických neuronů v míše, mozkovém kmeni a mozkové kůře, což vede k atrofii kosterních svalů, a nakonec k selhání dechu (Meijboom & Brown 2022). Případy ALS jsou buď sporadické, což je způsobené mutací v genu kódujícím enzym SOD. Některé případy jsou dědičně autozomálně dominantní, kdy dochází k chybnému složení, nebo abnormální akumulaci proteinů nacházející se v motorických neuronech (Bozzo et al. 2017).

Oxidační stres hraje hlavní roli v degeneraci motorických neuronů a dysfunkci astrocytů. V jednotlivých tkáních nebo v kombinaci s jednou či více biomolekulami se biomarkery oxidačního stresu vyskytují v moči, krvi a v mozkomíšním moku. Různé studie poukazují na příčiny ALS jako je mitochondriální dysfunkce, exitotoxicita, neurozáněť, oxidační stres a stres endoplazmatického retikula. Vzájemné propojení těchto faktorů u ALS je předmětem zkoumání. U pacientů s ALS bylo pozorováno poškození proteinů, peroxidace lipidů a oxidace DNA a RNA způsobené oxidačním stresem (D'Amico et al. 2013).



## **Rakovina**

Oxidační stres zvyšuje riziko rakoviny. Zjistilo se, že chronický zánět, při kterém dochází k vzájemnému ovlivňování ROS (produkované myeloidními buňkami) a signalizace zprostředkované tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF- $\alpha$ ) může způsobit karcinogenezi (Canli et al. 2017). Rakovinné buňky vykazují aberantní redoxní homeostázu, kdežto ROS jsou protumorigenní a ve vysokých hladinách jsou cytotoxické. Některé studie naznačují, že tumorózní buňky mají zvýšenou produkci volných radikálů. Dlouhodobé působení vysokých hladin ROS může poškodit DNA a mohou zvyšovat riziko vzniku rakoviny. Zvýšená produkce HO<sup>-</sup> zvyšuje pravděpodobnost k nádorovému bujení tím, že modifikuje DNA. Prováděli se testy na myších a zjistilo se, že u myší s homozygotním nulováním cytoplazmatického SOD1 (superoxid dismutáza 1) nebo heterozygotním nulováním mitochondriálního SOD2 (superoxid dismutáza 2), bylo pozorováno závažné oxidační poškození a dochází k samovolnému vývoji rakoviny. U pacientů, kteří mají nadbytek železa nebo trpí hemochromatózou je vyšší riziko vzniku rakoviny (Hayes et al. 2020). Při chronickém zánětu se může znatelně zvýšit hladina ONOO<sup>-</sup>, což v kombinaci s CO<sub>2</sub> vede ke vzniku nitrosoperoxykarbonátu (Shafirovich & Geacintov 2017). Oxidační stres může podněcovat stárnutí nebo buněčnou smrt v neoplastických buňkách během všech fází tumorigeneze, včetně růstu nezávislého na ukotvení a tvorby metastáz (Hayes et al. 2020).

## **Chronické zánětlivé onemocnění**

Zánět je obrannou a adaptivní reakcí vrozeného imunitního systému proti poranění nebo proti škodlivým subjektům (bakterie, toxiny a viry). Zánětlivá kaskáda zobrazuje průběh i vývoj onemocnění a stimuluje progresi onemocnění. Vhodná regulace zánětlivé kaskády je důležitá pro ochranu zdravých buněk před jejich poškozením. Neregulovaná zánětlivá reakce aktivuje další zánětlivé reakce, které mohou vyvolat sepsi a selhání orgánů. Chronický zánět může vzniknout vylučováním prozánětlivých cytokinů, které jsou podporovány senescentními buňkami. Zánětlivá kaskáda zvyšuje extracelulární koncentrace ROS a oxidační stres. Zvýšený oxidační stres může způsobovat rozpad extracelulární matrix a aktivovat nekrózu a apoptózu buněk. Zvýšená produkce volných radikálů a oxidačního stresu je způsobena přítomností nekrotických buněk a narušené extracelulární matrix, které uvolňují nadměrné množství látek a aktivují zánětlivou dráhu (Leyane et al. 2022).

Mezi toto onemocnění patří například chronické zánětlivé onemocnění střev (IBD) jako je CD a UC. Výskyt IBD celosvětově stále roste, a to především v rozvojových zemích. Na rozvoji IBD se podílejí imunologické, genetické a enviromentální faktory jako jsou volné radikály, strava, stres, kouření a další. Globálně je charakterizována extravazací četných zánětlivých buněk, polymorfonukleárních neutrofilů a mononukleárních buněk ve střevní sliznici. Chronický zánět vzniká nadměrnou aktivitou efektorových lymfocytů a prozánětlivých cytokinů nebo primárním selháním regulačních lymfocytů a cytokinů (např. interleukin (IL)-10, nádorový růstový faktor beta a další) (Pereira et al. 2015). Zánětlivé reakce způsobují uvolňování volných radikálů z leukocytů a aktivovaných makrofágů (Roessner et al. 2008). Tyto buňky, které se uchyťí na sliznici stimulují produkci značného množství reaktivních látek (jako je O<sub>2</sub><sup>-</sup>, radikál NO a další). Dále stimulují uvolňování z myeloperoxidázy, která produkuje kyselinu chlornou (HClO), jenž má silnou oxidační aktivitu (Zhu & Li 2012).

Tyto aktivované buňky produkují škodlivé látky a způsobují další záněty a poškození tkání. Aktivace zánětlivých buněk například oxidačním stresem, může způsobit genetické a epigenetické změny, které mohou podporovat karcinogenezi. Epidemiologické studie uvádějí, že více než 25 % všech případů rakoviny na světě souvisí s chronickým zánětem (Pereira et al. 2015). Je prokázáno, že oxidační stres a zvýšená produkce ROS souvisí s chronickým střevním zánětem. Jedním z projevů IBD jsou slizniční eroze, se kterými souvisí oxidační stres. Bylo zjištěno, že epiteliální buňky ve sliznici pacientů s IBD byly poškozeny v důsledku ROS (Taha et al. 2010). Průjem, který je charakteristický pro tyto onemocnění je způsobený nadměrnou produkcí ROS, sekrecí elektrolytů a H<sub>2</sub>O (Dryden et al. 2005). Funkce enzymů NADPH v gastrointestinálním traktu, jsou stále zkoumány. Avšak je známo, že vrozené imunitní abnormality a zvýšená produkce ROS prostřednictvím enzymů NADPH, jsou důležité pro pochopení patogeneze chronického zánětu a s ním spojený mechanismus karcinogeneze (Lambeth & Neish 2014).

### **Crohnova choroba (CD)**

Jedná se o transmurální zánět, který může poškodit kteroukoli vrstvu stěny trávicího traktu. Při tomto onemocnění pacienti trpí průjmem (Pereira et al. 2015). Příčiny, které vedou ke vzniku CD jsou stále nejasné. U pacientů vzniká oxidační stres v mononukleárních buňkách z periferní krve. Oxidační stres způsobuje peroxidaci lipidů, a tím dochází k tvorbě malondialdehydu, dále dochází ke zvýšení oxidace DNA. TNF- $\alpha$  je cytokin, který je zvýšený ve stolici a v séru pacientů. Mnoho apoptických stimulatorů jako např. TNF- $\alpha$  jsou schopny vyvolat tvorbu ROS (Iborra et al. 2011).

### **Ulcerózní kolitida (UC)**

Jedná se o slizniční zánět, který se vyskytuje v tlustém střevě. Spouštěčem zánětu na střevní sliznici v epiteliálních buňkách je oxidační stres. Nadprodukce ROS způsobuje poruchy v obranných aktivitách slizničních bariér, reprezentované buňkami epitelu, membránami a komplexem intercelulárního spojení produkující hlen, umožňující bakteriím z lumen z tlustého střeva migrovat do sterilní submukózy. Charakteristické pro toto onemocnění je to, že polymorfonukleární buňky (neutrofilů) migrují proti bakteriální infiltraci do střevní stěny, což vede k zánětlivému procesu (Pereira et al. 2015).

### **Kardiovaskulární onemocnění**

V současnosti se jedná o onemocnění, které je nejčastější příčinou úmrtí. Toto onemocnění je spojené se změnou endoteliální funkce. Endoteliální buňky se starají o správnou funkci cév a brání rozvoji kardiovaskulárních onemocnění. Volné mastné kyseliny poškozují endoteliální buňky, podporují aterosklerózu a zvyšují riziko kardiovaskulárního onemocnění. Zjistilo se, že nasycené mastné kyseliny způsobují poškození endoteliálních buněk snížením produkce radikálu NO. Špatná životospráva, sedavý způsob života, kouření, hypertenze, stárnutí, genetické předurčení a mnoho další jsou rizikové faktory spojené s tímto onemocněním. Bylo prokázáno, že většina kardiovaskulárních onemocnění částečně souvisí s nadměrnou produkcí ROS. Některé studie zjistily, že enzymy NOX jsou klíčovými v patofyziologii několika kardiovaskulárních onemocnění (Yamagata 2023). Oxidační stres při rozvoji a průběhu kardiovaskulárních onemocnění je zásadním faktorem. Podporuje tvorbu

a vylučování cytokinů, propojení ROS s aktivací, dysfunkcí a zánětem cévního endotelu (Leyane et al. 2022).

### **Ateroskleróza**

Ateroskleróza neboli kornatění tepen je nejčastější chronické zánětlivé onemocnění, které je charakteristické poruchou metabolismu lipidů. V cévních stěnách dochází k nadměrnému ukládání tuku. Ateroskleróza je multifaktoriální onemocnění a je základem většiny kardiovaskulárních onemocnění. Zvýšený oxidační stres, exprese cytokinů/chemokinů a aktivace signálních drah patří mezi mechanismy vedoucí k ateroskleróze. Specifická izoforma NADPH oxidázy NOX-2 je klíčová v aterogenezi (Senoner & Dichtl 2019). Dysfunkční mitochondrie mohou způsobit v buněčném metabolismu a dýchání změny, které vedou k nadměrné produkci ROS. Zvýšená produkce volných radikálů indukuje poškození buněčných struktur, mění DNA, proteiny a další molekuly. Mitochondriální dysfunkce může být dědičná nebo způsobená stárnutím (Cicarelli et al. 2023).

### **Onemocnění očí**

Oxidační stres je klíčovým patogenním faktorem u některých očních onemocnění, např. šedý zákal, suché oko atd. Lidské oko není odolné vůči stárnutí. Rohovka a čočka jsou citlivé na oxidační stres, který je způsobený ultrafialovým zářením ze Slunce. Oko má nižší hladiny SOD v porovnání s jinými tkáněmi. Kritickými faktory očních patologických stavů jsou oxidační, a především fotooxidační procesy. Fotooxidační stres může být způsobený ultrafialovým zářením a produkcí ROS. Volné radikály způsobují poškození buněk a jejich stárnutí, a tím dochází k degeneraci rohovky, čočky a vzniku onemocnění očí (Hsueh et al. 2022).

### **Šedý zákal**

Šedý zákal neboli katarakta je onemocnění očí, při kterém dochází k hnědnutí tkáně čočky. Toto onemocnění souvisí se stárnutím. Oxidací dochází ke ztrátě redukováného GSH, dále se snižuje antioxidační ochrana, což následně vede k rychlejší tvorbě  $\text{OH}^-$  v čočce. Čočka je pravděpodobně nejvíce oxidačně namáhanou tkání v těle. Jedná se o krystalickou bílkovinu, která má nedostatek buněčných organel. Metabolická aktivita je v čočce poměrně nízká, a proto zde oxidační stres nehraje hlavní roli. Thiolové skupiny přítomné na krystalinech čočky se snadno oxidují na disulfidové můstky, které spojují proteiny. Shlukování proteinů vede k tomuto onemocnění a může vést až k oslepnutí jak u lidí, tak i u zvířat. Snížení ubikvitinu a peroxidace lipidů, jsou faktory, které vedou ke zvýšení oxidačního stresu a následné kataraktogenezi. U experimentálních hlodavců oxidační stres způsobuje poškození DNA a apoptózu epiteliálních buněk v čočce, což způsobuje šedý zákal (Williams 2008).

## Suché oko

Jedná se multifaktoriální onemocnění, které je charakteristické suchostí oka, bolestí, diskomfortem a nestabilitou slzného filmu. Některé studie naznačují, že znečištění a ultrafialové záření přispívají k patogenezi onemocnění suchého oka. Další příčinou tohoto onemocnění je stárnutí, protože s rostoucím věkem dochází ke zvyšování ROS v těle. Na modelu suchého oka byly pozorovány molekulární markery oxidačního stresu jako jsou 8-OHdG, 4-hydroxynonenal (4-HNE) a methylenedioxyamfetamin (MDA). Zjistilo se že 4-HNE a hexanoyl-lysin, jsou ve spojivce vyšší. Prooxidanty na povrchu oka poškozují myelin aferentní sensorický nerv, což vede ke sníženému přenosu signálu do slzné žlázy, a tím dochází ke snížení sekrece slz. U testovaných myši byla snížena antioxidační kapacita, která byla vyvolaná knockoutem SOD-1. Zjistilo se, že dochází k atrofii slzné žlázy, následně se sníží produkce slz, a nakonec dochází k suchému oku (Shu et al. 2023).

## Diabetes mellitus

Diabetes mellitus dělíme na dva typy, diabetes 1. typu a diabetes 2. typu. Jedná se o autoimunitní onemocnění, které je charakteristické poškozením Langerhansových beta buněk ve slinivce břišní. Před nástupem diabetu 1. typu dochází k metabolickým změnám, které jsou doprovázeny snížením sérového peptidu c a sekundárního produktu enzymatické přeměny neaktivního proinzulinu na aktivní inzulin. Diabetes 2. typu se nazývá jako metabolický syndrom, který je charakterizován inzulinovou rezistencí v dospělosti spíše než destrukcí beta buněk v dětství (Petrarca & Viola 2023).

Oxidační stres u diabetes mellitus je pravděpodobně rizikovým faktorem. Některé studie naznačují zvýšené hladiny F2-isoprostanů (markery oxidačního stresu) v moči, jiné zase přicházejí s opačným výsledkem, a tento jev zpochybňují (Halliwell 2012). Uvádí se, že u pacientů a testovaných zvířat, kteří jsou postiženi diabetem je oxidační stres zvýšený. U potkaních modelů došlo ke zvýšení ROS a také 8-OHdG (biomaker oxidačního poškození DNA) v krvi a v moči (Kayama et al. 2015).

Pankreatické beta buňky mají nízkou antioxidační aktivitu. Antioxidační enzymy, které jsou součástí pankreatických beta buněk, mají nízkou vychytávací aktivitu, a proto obranný systém pankreatických beta buněk je slabý proti oxidačnímu stresu. Volné radikály způsobují prostřednictvím apoptózy, nekrózy a chybného sestavení proteinu, včetně inzulinu, destrukci beta buněk. Makrofágy produkují chemické mediátory zánětu a ROS (Petrarca & Viola 2023).

### 3.1.2 Volné radikály

Volný radikál je definovaný jako jakákoliv chemická entita, která má ve své valenční vrstvě jeden nebo více nepárových elektronů. Volné radikály jsou vysoce nestabilní molekuly a jsou velice náchylné k iniciaci i k chemickým reakcím s jinými molekulami. V biologických systémech se nejčastěji nacházejí ty vycházející ze dvou prvků, a to kyslíku a dusíku. Volné radikály zaměřené na kyslík nazýváme ROS, zaměřené na dusík nazýváme RNS (viz tab. 1.) (Betteridge 2000).

Mezi důležité volné radikály vyskytující se v biologických systémech literatura zmiňuje  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^\cdot$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $^1\text{O}_2$ , chlornan, radikál NO a  $\text{ONOO}^\cdot$  (viz tab. 1.). Volné radikály a další ROS vznikají během běžných metabolických procesů v lidském těle. Vznikají uvnitř mitochondrií

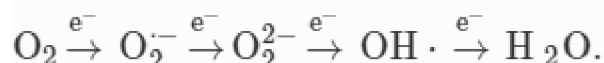
prostřednictvím xanthinoxidázy, peroxisomů, NADPH oxidázy, zánětlivých procesů, ischemie, arachidonátových drah a při fyzické námaze (Lobo et al. 2010).

Dále vznikají působením vnějších vlivů z prostředí, jako je především znečištění ovzduší a znečištění životního prostředí, nejen v průmyslových zónách, ale i ve velkých městech. Dalšími příčinami vzniku volných radikálů může být ionizační záření, cigaretový kouř, chemické látky, léky, pesticidy, anestetika a průmyslová rozpouštědla. V lidském organismu v průběhu oxido-redukčních biochemických reakcí nepřetržitě vzniká značné množství volných radikálů kyslíku a dusíku (viz tab. 1.) (Hlúbik et al. 2006).

*Tabulka 1 – radikály kyslíku a dusíku a druhy bez volných radikálů (upraveno dle citace (Gulcin 2020))*

Radikály kyslíku a dusíku		Druhy bez volných radikálů	
Superoxidový radikál	$O_2^{\cdot -}$	Peroxid vodíku	$H_2O_2$
Hydroxylový radikál	$OH^{\cdot}$	Singletový kyslík	$^1O_2$
Hydroperoxylový radikál	$HOO^{\cdot}$	Ozon	$O_3$
Alkoxylový radikál	$RO^{\cdot}$	Kyselina chlorná	$HClO$
Peroxylový radikál	$ROO^{\cdot}$	Chlornan	$HOCl$
Oxid dusnatý	$NO^{\cdot}$	Kyselina peroxydusitá	$ONOOH$
Oxid dusičitý	$NO_2^{\cdot}$	Peroxyinitrit	$ONOO^{\cdot}$
		Kyselina dusitá	$HNO_2$
		Oxid dusičitý	$NO_2$

V živých organismech při dýchání je více než 90 % spotřebovaného kyslíku redukováno přímo na  $H_2O$  cytochromoxidázou v elektronovém transportním řetězci (Lushchak 2014). Čtyřstupňová sekvenční jednomocná redukce molekulárního kyslíku na  $H_2O$  může být následovná:



*Obrázek 2 - redukce molekulárního kyslíku na vodu (Gulcin 2020)*

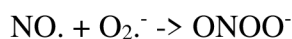
V tomto toku elektronů je kyslík redukován z různých zdrojů. Kyslík je redukován buď tvorbou  $O_2^{\cdot -}$ , konverzí na  $^1O_2$  nebo tvorbou  $H_2O_2$ .

### ROS a RNS

Jedná se o volné radikály, které obsahují jeden nebo více nepárových elektronů v nejvzdálenějším orbitalu. Mezi ROS řadíme např.  $OH^{\cdot}$ ,  $O_2^{\cdot -}$  a další (viz tab.1.). Kromě těchto radikálů existují v živých organismech i neradikálové ROS jako je  $^1O_2$ ,  $H_2O_2$  a  $HClO$ . Poškození ROS vzniká částečnou redukcí kyslíku (viz obr.2.). ROS jsou nepřetržitě produkovány dýcháním a některými imunitními funkcemi zprostředkované buňkami v těle. Ve skutečnosti se většina ROS tvoří na nízkých úrovních aerobním metabolismem (Gulcin 2020). Mezi enzymy, které jsou schopné produkovat ROS a RNS v těle, patří např. xanthinoxidáza, cytochrom P450, oxidázy, lipoxygenázy, oxidázy dusíku, NADPH oxidázy a další. Většina těchto enzymů produkuje ROS pouze tehdy, když jsou poškozeny ROS, ale nemusí to platit vždy. U NADPH oxidázy tomu tak není, jelikož její jedinou funkcí je právě

produkce ROS (Altenhöfer et al. 2015). Dále tyto látky hrají důležitou roli v redox–dependentní regulaci mnoha signálních procesů v živých organismech, kde jsou součástí primární imunitní obrany. Fagocytární buňky (neutrofilů, monocytů, makrofágy) při obraně proti cizím organismům produkují velké množství  $O_2^-$  nebo radikálů NO (Gulcin 2020).

RNS mají stejné funkce jako ROS a vznikají následující reakcí:



Mezi RNS řadíme např. radikál NO,  $ONOO^-$  a oxid dusičitý (Kezic et al. 2016). Radikál NO je z RNS z biologického hlediska považován za jeden z nejdůležitějších radikálů. Může být produkován enzymaticky NOS nebo neenzymaticky. Radikál NO obsahuje nepárový elektron, který silně reaguje s kyslíkem,  $O_2^-$ , s přechodnými kovy a dusíkatými deriváty. Dále může být přeměněn na oxid dusičitý, dusičnany a několik dalších RNS. Může poškozovat mnohem více biologických cílů, protože je to silný a stabilní oxidant. RNS mají stejné funkce jako ROS.

### Druhy bez volných radikálů

Mezi ně řadíme např. ozon,  $^1O_2$ , HClO a další (viz tab. 1.). Druhy bez volných radikálů jsou známy jako „redoxní signalizace“ a působí jako signální činidla v různých buněčných drahách. Především  $H_2O_2$  a  $ONOO^-$  se účastní mnoha buněčných signalizačních řetězců. Tyto molekuly, díky své neradikálové struktuře, mají poměrně delší poločas rozpadu oproti ostatním oxidantům, a proto mohou procházet přes membrány (Ali et al. 2020).

## 3.2 Antioxidanty

Antioxidanty jsou molekuly, které inhibují, snižují, zpomalují nebo zcela odstraňují účinky působení volných radikálů a oxidantů (Ali et al. 2020). Antioxidant je molekula natolik stabilní, aby mohla darovat elektron volnému radikálu. Tím dochází k neutralizaci a ke snížení počtu volných radikálů. Antioxidanty jsou dárce vodíku a elektronů. Dále jsou to enzymy, inhibitory, synergisti a látky, které chelatují kovy. Rozkládají peroxidy a zhasíjí  $^1O_2$  (Lobo et al. 2010).

Jedná se o látky, které hrají zásadní roli v potravinových systémech, a i v lidském těle při snižování oxidačních procesů a škodlivých účinků ROS (Gulcin 2020). V těle odstraňují toxické látky, které by za normálních okolností mohly působit škodlivě (Finley et al. 2011).

Antioxidační obrana je univerzální mechanismus, který je přítomný uvnitř buněk, v rostlinných pletivech a v živočišných tkáních (Ali et al. 2020). Existují dva základní mechanismy účinku antioxidantů.

První je rozbíjení řetězců, při kterém primární antioxidant odevzdá elektron volnému řetězci radikálu přítomnému v systémech. Druhý mechanismus spočívá v odstranění iniciátorů ROS/RNS zhasením katalyzátoru iniciující řetězec (Lobo et al. 2010).

Antioxidanty jsou definovány jako jakákoli látka, která, je-li přítomna v nízkých koncentracích ve srovnání s koncentracemi oxidovatelného substrátu, významně zpomaluje nebo zabraňuje oxidaci tohoto substrátu (Halliwell 1995). Později byly definovány jako „jakákoli látka, která zpomaluje, zabraňuje nebo odstraňuje oxidační poškození cílové molekuly“ (Gulcin 2020).

Antioxidanty se vzájemně prolínají s procesem žluknutí tuků a jiných sloučenin náchylných k oxidaci tak, že reagují s volnými radikály (primární antioxidanty) nebo redukují vzniklé hydroperoxydy (antioxidanty sekundární), váží se do komplexů katalyticky působící kovy a dále eliminují přítomný kyslík. Antioxidanty můžeme také rozdělit podle původu na přírodní a syntetické. Dále je můžeme dělit na základě chemické struktury (např. fenolové, endioly a jiné látky) (Velíšek & Hajšlová 2009).

V potravinářském průmyslu lze díky antioxidantům zpomalit peroxidaci lipidů. Antioxidanty během skladování potravinářského produktu pomáhají zachovat chuť, barvu a texturu (Gulcin 2020). Prodlužují trvanlivost a čerstvost potravin. Funkční potraviny nebo také fortifikované případně designové, jsou potraviny, které jsou obohacené o obsah živin, nebo o jinou doplňkovou živinu. Jsou definované jako jakékoliv potraviny nebo složky potravin, které mohou poskytnout zdravotní přínos nad rámec tradičních živin (Ali et al. 2020). Antioxidanty jsou přidávány do potravin díky svým funkčním vlastnostem. Na trh se uvádí funkční potraviny s antioxidanty na základě vysokých hodnot ORAC (jednotka měření antioxidační kapacity, v angličtině oxygen radical absorbance capacity) a antioxidačních účinků např. zelený čaj, euterpe brazilská, kustovnice čínská a doplňky stravy (vitamin C, lykopen, selen a další) (Finley et al. 2011).

### 3.2.1 Endogenní antioxidanty

Endogenní antioxidanty můžeme rozdělit na enzymatické a neenzymatické. Enzymatické antioxidanty dělíme na primární (SOD, CAT, glutathion peroxidáza (GPx)) a sekundární (glutathion reduktáza (GRx), glukóza-6-fosfát-dehydrogenáza (G6PDH)) enzymy. Mezi neenzymatické endogenní antioxidanty řadíme vitaminy, kofaktory enzymů, sloučeniny dusíku, organické sloučeniny síry a peptidy (Ali et al. 2020). Dále je můžeme rozdělit podle molekulové hmotnosti na nízkomolekulární a vysokomolekulární. Mezi nízkomolekulární antioxidanty se zejména řadí GSH a kyselina močová. Mezi vysokomolekulární endogenní antioxidanty řadíme SOD, CAT, koenzym Q10 (CoQ10) a peroxyredoxiny (Lushchak 2014).

#### 3.2.1.1 Enzymatické primární enzymy

Jedná se o antioxidační enzymy, které jsou nejúčinnější (Amir Aslani & Ghobadi 2016). Enzymatické mechanismy detoxikace ROS jsou enzymatické kaskády vedoucí k úplné detoxikaci ROS. Podle jejich působení, je můžeme rozdělit do dvou skupin. První skupina reaguje přímo s ROS a druhá působí jako redoxní regulátory (Augustyniak et al. 2010).

#### **Superoxid dismutáza (SOD)**

Jedná se o antioxidační enzym, který katalyzuje disproportionační reakci  $O_2^-$  na molekulární kyslík a  $H_2O_2$ . Nachází se v mitochondriích a cytosolu. Řadíme je do multimerních metaloenzymů, které se dále dělí na základě kovu nacházejícího se na struktuře enzymu: Cu-SOD, Mn-SOD, Cu-Zn-SOD, Fe-SOD a Ni-SOD. Cu-Zn-SOD se nachází zejména v chloroplastech a cytosolu eukaryotických buněk. Mn-SOD se většinou vyskytuje v matrix mitochondrií, cytosolu bakterií a peroxisomech. Fe-SOD je přítomný v některých rostlinách a prokaryotách. Enzym Cu-Zn-SOD je známý svou vlastností zabránit

toxicitě kyslíku uvnitř buňky. Je nenahraditelný a je důležitý pro aerobní život. Studie potvrdily, že SOD chrání enzymy a proteiny před toxicitou kyslíku, u eukaryot, prokaryot a u vyšších rostlin (Rajput et al. 2021).

### **Kataláza (CAT)**

Je považována za hlavní antioxidační enzym a je součástí většiny buněk. Jedná se o enzym, který se u zvířat nachází v mitochondriích, ale z velké části se vyskytuje především v savčích buňkách konkrétně v peroxisomech. Jedná se o tetramerní enzym, který se skládá ze čtyř stejných tetraedricky uspořádaných podjednotek. Každá podjednotka má NADPH a aktivní hemovou skupinu. Tento enzym katalyzuje disproportionaci  $H_2O_2$  na  $H_2O$  a kyslík. CAT má dvě enzymatické aktivity v závislosti na koncentraci  $H_2O_2$ . Jestliže koncentrace  $H_2O_2$  je vysoká, pak CAT působí katalyticky a tvorbou  $H_2O$  a  $O_2$  odstraňuje  $H_2O_2$ . Pokud je koncentrace  $H_2O_2$  nízká a je přítomný vhodný donor vodíku, např. methanol, ethanol atd., pak CAT působí peroxidicky, odstraňuje  $H_2O_2$ , ale zároveň oxiduje jeho substrát (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

### **Glutathion peroxidáza (GPx)**

Jedná se o enzym, který vyžaduje redukovaný GSH jako substrát. Je součástí většiny živočišných buněk. Skládá se ze čtyř identických podjednotek. Každá podjednotka obsahuje zbytek selenocysteinu. GPx, katalyzuje redukci organického a anorganického  $H_2O_2$  na  $H_2O$  a na příslušné alkoholy (Rajput et al. 2021). Jako kofaktor využívá GSH. GPx je důležitá pro ochranu PUFA, které jsou součástí buněčných membrán, kde funguje jako vícesložkový antioxidační obranný systém. Oproti CAT má GPx vyšší afinitu k substrátu. Redukuje hydroperoxydy mastných kyselin. GPx jsou důležité v detoxikaci ROS. Zjistilo se, že jsou prvním aktivovaným enzymem při vysokých hladinách ROS.

Tato sloučenina má dvě formy: na selenu závislou a na selenu nezávislou. Jsou přítomné v cytosolu i mitochondriích. V tkáních savců se vyskytují čtyři hlavní typy selen dependentních izozymů GPx. První typ je klasický GPx1, druhý typ je gastrointestinální (GPx 2), třetím typem je plazmatický (GPx3) a čtvrtým typem je fosfolipidový (GPx4).

GPx1 se nachází především v játrech, červených krvinkách, plicích a ledvinách. GPx 2 a GPx3 jsou všudypřítomné, nejčastěji se vyskytují v plicích, nadvarlatech, chámovodech, ledvinách, placentě, semenných váčkách, v srdci a ve svalech. GPx4 jsou rozptýleny v různých tkáních (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

### **Peroxiredoxiny**

Jedná se o konzervované antioxidační proteiny, které přímo redukují peroxidy jako je  $H_2O_2$  a různé alkyhydroperoxydy. Jsou součástí všech biologických říší a neutralizují malé množství peroxidů. K redukci cílových molekul využívají vnitřní zbytky cysteinu v aktivním místě. Savčí peroxiredoxiny mají šest izoform, které se dělí do tří podskupin. Podskupiny se liší umístěním ve většině organel, včetně cytosolu, jádra, mitochondrií, endoplazmatického retikula a peroxisomů. Některé izoformy mají ochrannou funkci před oxidačním stresem, ostatní kontrolují množství  $H_2O_2$  (Amir Aslani & Ghobadi 2016).



### 3.2.1.2 Enzymatické sekundární enzymy

#### **Glutathion reduktáza (GRx)**

Tento antioxidant kontroluje hladiny buněčného ROS (Gill et al. 2013). Jedná se o cytosolový protein, který má podobný způsob rozmístění v buňkách jako GPx. Pomocí NADPH redukuje oxidovaný glutathion (GSSG). GRx udržuje poměr GSH a GSSG. Pokud se koncentrace uvnitř buňky GSSG zvýší, tak dochází k rozbití DNA, denaturaci bílkovin a peroxidaci tuků (Ali et al. 2020).

### 3.2.1.3 Neenzymatické

Neenzymatické antioxidanty jsou buď metabolické antioxidanty nebo nutriční antioxidanty (tyto látky jsou podrobněji popsány dále v textu). Metabolické antioxidanty v těle vznikají endogenně metabolickými cestami (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

#### **Glutathion (GSH)**

Tento enzym chrání buňky, darováním atomu vodíku nebo elektronu před volnými radikály. Je důležitý při regeneraci jiných antioxidantů (Carocho & Ferreira 2013). Účastní se mnoha buněčných funkcí, reguluje intracelulární redoxní homeostázu. Vyskytuje se buď v redukované nebo oxidované formě.

GSH je endogenní tripeptid, který se skládá z cysteinu, glycinu a kyseliny glutamové (Varesi et al. 2022). Nachází se v mnoha tělesných tkáních v relativně vysokých koncentracích. Je obsažen téměř ve všech typech buněčných kompartmentů (cytosol, endoplazmatické retikulum, mitochondrie a vakuoly). Vychytává velký počet ROS ( $H_2O_2$ ,  $O_2^-$  a další). Prostřednictvím cyklu askorbát–GSH obnovuje kyselinu askorbovou. GSH je silným detoxikátorem a brání oxidaci vyvolané hydroperoxidem. Je důležitý při snižování oxidačního stresu, udržování redoxní rovnováhy, posilování metabolické detoxikace a regulace imunitního systému (Meister & Anderson 1983).

#### **Koenzym Q10 (CoQ10)**

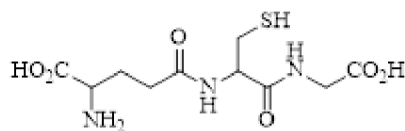
Je přítomný ve všech buňkách a buněčných membránách. Jedná se o intracelulární antioxidant, který chrání membránové fosfolipidy, mitochondriální membránový protein a nízkodenzitní lipoprotein (LDL) před oxidačním poškozením. V buněčných membránách převládá chinol (forma CoQ10), který může působit jako účinný antioxidant. Další důležitou formou je chinonový radikál, který vzniká reakcí s kyslíkovými nebo lipidovými radikály. Zjistilo se, že CoQ10 má větší antioxidační účinek než vitamin E (Amir Aslani & Ghobadi 2016). Za běžných podmínek homeostázy je syntetizován ve všech tkáních v těle. V dýchacím řetězci a v buněčném metabolismu má důležitou funkci. Podílí se na transportu elektronů v mitochondriálním dýchacím řetězci a mimo mitochondrie. CoQ10 zabraňuje vzniku lipidovým peroxylovým radikálům. Uvádí se, že tyto radikály dokáže neutralizovat i po jejich vzniku (Mirończuk-Chodakowska et al. 2018).

#### **Kyselina močová**

Jedná se o konečný produkt metabolismu purinových nukleotidů u lidí. V těle plní důležité funkce. Po filtraci ledvin je 90 % kyseliny močové vstřebáno tělem zpět. Zabraňuje

nadměrné produkci oxo-hemových oxidantů, které jsou produktem reakce hemoglobinu s peroxidy. Dále brání rozkladu erytrocytů peroxidací. Vychytává  $^1\text{O}_2$  a  $\text{OH}^-$  (Carocho & Ferreira 2013).

Přestože organismy disponují vlastní endogenní antioxidační obranou, mnohé současné studie přicházejí s tvrzením, že tento systém nestačí a je rovněž zapotřebí příjem antioxidantů z prostředí (tedy z diety, tzv. dietární antioxidanty) (Tauchen et al. 2020).



glutathion

Obrázek 3 - glutathion

### 3.2.2 Dietární antioxidanty

Dietární neboli přírodní antioxidanty se vyskytují v rostlinných fenolech, které se mohou nacházet ve všech částech rostlin, v ovoci, zelenině, ořechách, semenech atd. Hlavním zdrojem jsou sekundární metabolity rostlin jako jsou flavonoidy, fenoly, tokoferoly a další (Gulcin 2020).

Mezi přírodní antioxidanty řadíme také vitaminy. Jedná se o esenciální mikroživiny, které si člověk neumí sám vyrobit, a to buď vůbec nebo v nedostatečném množství, ale jsou nezbytné pro správné fungování těla (Godswill et al. 2020). Podle rozpustnosti je můžeme rozdělit na vitaminy ve vodě rozpustné, které se při nadbytku vyloučí močí a rozpustné v tucích, které se ukládají do jater a tkání a může tak dojít k jejich předávkování. Rozpustné ve vodě (např. vitamin C, B1, B5 atd.) jsou přítomné v buněčných tekutinách jako je cytoplazmatická membrána nebo cytosol. Rozpustné v tucích (vitamin A, D, E, K) se nacházejí převážně v buněčných membránách (Nimse & Pal 2015). Nadbytek vitaminů se nazývá hypervitaminóza a nedostatek se nazývá hypovitaminóza a avitaminóza je naprostý nedostatek konkrétního vitamínu (Jelínek & Zicháček 2007).

#### Vitamin C (kyselina askorbová)

Jedná se o vitamin a silný antioxidant rozpustný ve vodě. Vyskytuje se v čerstvém ovoci a zelenině. Bohatým zdrojem je listová zelenina, papriky, brambory, rybíz, ananas, citrusové ovoce a další. Všechny rostliny a většina živočichů jsou schopné tento vitamin syntetizovat. Člověk ho však musí přijímat ze stravy nebo z doplňků, protože lidské tělo nemá enzym L-gulonolaktonoxidázu, který přeměňuje glukózu na vitamin C (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

V těle napomáhá k tvorbě protilátek, stará se o příznivý stav chrupavek, vaziva a katalyzuje oxidaci živin (Jelínek & Zicháček 2007). V organismu je součástí mnoha oxidačně-redukčních systémů (Lapčík 2001). V buněčných membránách regeneruje vitamin E spolu s GSH nebo sloučeninami, které jsou schopné darovat redukční ekvivalenty (Nimse & Pal 2015). Vitamin C je kofaktorem hydroxylázových enzymů, které se podílejí na syntéze kolagenu, karnitinu, katecholaminových hormonů např. norepinefrinu a amidovaných peptidových hormonů např. vasopresin (Carr & Maggini 2017). Enzymy oxidují prolinové

skupiny proteinů na hydroxyprolinové. Kolagen je základní stavební jednotka pojivové tkáně a poskytuje jí strukturální pevnost. Pokud nedojde k posttranslační modifikaci, na které se podílí vitamin C, pak molekuly kolagenu jsou nestabilní a nevytváří vyšší struktury, což se projevuje postižením cév, vazů, kostí aj. (Lapčík 2001).

Nedostatek se projevuje únavou, krvácením a vyšší náchylností k nemocem (Jelínek & Zicháček 2007). Při avitaminóze vzniká smrtelné onemocnění kurděje, pro které je charakteristické oslabení kolagenních struktur, což způsobuje špatné hojení ran, vypadávání zubů atd. Tyto příznaky souvisí s defekty pojivové tkáně (Padayatty & Levine 2016). Kyselina L-askorbová je hlavní biologicky aktivní redukovanou formou vitamínu C. Ve vodním prostředí vychytává peroxylové radikály,  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2^\cdot$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $^1\text{O}_2$  a  $\text{HClO}$ . Spolu s vitamínem E zhasí volné radikály (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

Je donorem elektronů neboli redukčním činidlem. Elektrony odpovídají za fyziologické účinky a mohou redukovat oxidanty. Vitamin C je nazýván antioxidantem, avšak tento termín je zavádějící, protože elektrony mohou redukovat kovy (měď a železo), což vede k tvorbě  $\text{O}_2^\cdot$  a  $\text{H}_2\text{O}_2$  a následné tvorbě reaktivních oxidačních látek (Padayatty & Levine 2016).

### **Vitamin E (tokoferol)**

Jedná se o účinný antioxidant, který je rozpustný v tucích. Zdrojem vitamínu E jsou obilné klíčky, ořechy, vejce, ovoce, ryby, zelí, nerafinované rostlinné oleje. V přírodě se vyskytuje v osmi různých stereoizomerech včetně  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokoferolu a  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokotrienolu. Tokoferoly jsou složeny z chromanolového jádra a fytylového zbytku. Izofomy se liší počtem a polohou methylových skupin, které se nacházejí na chromanolovém kruhu (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

Má vliv na správný průběh těhotenství a napomáhá ke správnému fungování pohlavních žláz v těle (Jelínek & Zicháček 2007). Antioxidační účinky jako je vychytávání lipidových peroxylových radikálů vitamin E vykazuje v in vitro i v in vivo systémech. V in vivo však není účinným lapačem alkoxylových a  $\text{OH}^\cdot$  radikálů (Nimse & Pal 2015). Tokoferoly in vitro brání peroxidaci PUFA. Působí jako antioxidanty narušující řetězce a reagují s volnými radikály mastných kyselin. Zjistilo se, že vitamin E má buněčné regulační vlastnosti. Tento vitamin působí jako signální molekula, která je zodpovědná za přenos informací v buňkách a regulaci genové exprese. Některé geny, které jsou zapojeny do buněčné signalizace a řízení buněčného cyklu, mohou být regulovány  $\alpha$ -tokoferolem. Proteiny, které souvisí s buněčným cyklem jako je cyklin D, cyklin E1, P27 a P53 jsou regulovány transkripčně  $\alpha$ - nebo  $\gamma$ -tokoferolem.

Snížený příjem vitamínu E a jeho plazmatické hladiny jsou základním projevem onemocnění. Pokles je způsobený buď nedostatečnou absorpcí tuků nebo mutací  $\alpha$ -tokoferol transferového proteinu v játrech. Snížená koncentrace vitamínu E v plazmě souvisí s rozvojem aterosklerózy a se vznikem nádorů v těle. Jeho nedostatek způsobuje u dospělých ataxii, areflexii, dysartrii, pigmentovou retinopatii a další onemocnění. U dětí se projevuje např. celiakie, chronické cholestatické hepatobiliární onemocnění a další (Azzi & Zingg 2005).

## **Karotenoidy**

Jedná se o isoprenoidně pigmentované sloučeniny, které jsou přítomné v syrovém ovoci a zelenině (Amir Aslani & Ghobadi 2016). Karotenoidy se dělí do dvou skupin na karoteny a xanthofyly. Karoteny jsou čisté uhlovodíky a xanthofyly jsou kyslíkaté produkty karotenů. V lidské plazmě se nachází  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kryptoxantin, lykopen, lutein a zeaxanthin (Pérez-Gálvez et al. 2020) Mají žluté, oranžové a červené zbarvení (Amir Aslani & Ghobadi 2016). Ukládají se především do tukové tkáně v těle. Jsou syntetizovány rostlinami a mikroorganismy (RAO & RAO 2007). Pro komerční využití se používá lykopen, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -karoten, kapsantin,  $\beta$ -kryptoxantin a  $\alpha$ -karoten. Tyto karotenoidy se používají jako potraviny, přírodní barviva v potravinách a jako funkční doplňky (Takemura et al. 2021). U člověka jsou karotenoidy součástí krve a tkání, avšak není schopný si je syntetizovat sám (Amir Aslani & Ghobadi 2016).

Karotenoidy jako jsou  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten a  $\beta$ -kryptoxantin lze přeměnit na vitamin A (RAO & RAO 2007). Mají antioxidační vlastnosti a jsou důležité při fotosyntéze rostlin a chrání je před fotooxidačním poškozením. Zhášejí  $^1\text{O}_2$  a jsou silnými lapači ROS (Amir Aslani & Ghobadi 2016). Karotenoidy mají kromě antioxidačních vlastností i jiné vlastnosti jako je mezerová komunikace, regulace buněčného růstu, modulace genové exprese a imunitní odpověď (RAO & RAO 2007).

## **Provitamin A**

Spolu s vitaminem A jsou základními dietními živinami, které jsou zdrojem retinolu. Retinol reguluje základní fyziologické procesy (Varesi et al. 2022). Karotenoidy provitaminu A jako je  $\beta$ -karoten jsou hlavním zdrojem retinoidů v lidské stravě. Mezi retinoidy patří vitamin A a jeho deriváty (von Lintig 2012). Karotenoidy provitaminu A jsou částečně přeměněny na retinol pomocí enzymů oxygenázy a reduktázy. Ve střevní sliznici je  $\beta$ -karoten přeměněn na retinal pomocí  $\beta$ -C 15,15' oxygenázy 1 a retinal je poté redukován retinální reduktázou na retinol. V lidském střevě se přibližně polovina karotenoidů provitaminu A v potravě přemění na retinol a přibližně polovina se vstřebá celá.  $\beta$ -karoten je nejučinnějším prekurzorem vitaminu A ze všech karotenoidů provitaminu A (Harrison 2012).

Lutein, lykopen, zeaxanthin a jiné karotenoidy se nepřeměňují na vitamin A, a proto se označují jako karotenoidy bez provitaminu A ("Vitamin A a karotenoidy" 2022).

Lykopen je vysoce stabilní molekula, je považován za silný antioxidant a zhášeč  $^1\text{O}_2$ . Je nositelem červené barvy ovoce a zeleniny (RAO & RAO 2007).

## **Lutein**

Jedná se o rostlinný pigment a řadí se mezi xanthofyly (Granado et al. 2003). Nejčastěji se vyskytuje v listové zelenině (špenát, kapusta), ve vaječném žloutku, kukuřici a další. V rostlinách tlumí modré světlo, působí jako antioxidant a chrání je před volnými radikály, které jsou způsobené fotooxidačním poškozením (Alves-Rodrigues & Shao 2004).

Spolu s  $\beta$ -karotenem je nejčastějším karotenoidem v ovoci a zelenině. V potravinách se vyskytuje buď volně, vázaný na bílkoviny nebo esterifikovaný monoester či diester. Spolu se zeaxanthinem se hojně vyskytuje v centru sítnice, a proto se označují jako makulární pigmenty. Mohou zamezit oxidačnímu poškození sítnice, které je způsobené světlem (Granado et al. 2003).

### **Violaxanthin**

Violaxanthin se nachází pouze ve fotosyntetických eukaryotech a je jeden z hlavních karotenoidů. Vyskytuje se ve vyšších rostlinách, řasách a jaternících. Zjistilo se, že spolu s jeho deriváty se hromadí ve žlutých nebo oranžových okvětních lístcích např. lilii, měsíčku, narcisu, růži a další. Je biosyntetizován ze zeaxanthinu. Patří mezi epoxykarotenoidy, které jsou chemicky nestabilní a při kyselém pH se neenzymaticky mění na auroxanthin a mutatoxanthin. Zjistilo se, že violaxanthin a jeho deriváty inhibují peroxidaci lipidů a zhasí  $^1\text{O}_2$  (Takemura et al. 2021).

### **Vitamin A (retinol)**

Jedná se o karotenoid, který je rozpustný v tucích (Carocho & Ferreira 2013). Nachází se v mléčném tuku, mase, játrech, vaječném žloutku, mrkvi atd (Jelínek & Zicháček 2007). Vzniká v játrech rozkladem  $\beta$ -karotenu. Vitamin A má příznivý vliv na oči, kůži a vnitřní orgány (Carocho & Ferreira 2013). Funguje jako regulátor růstu, diferenciaci buněk a tkání (Godswill et al. 2020). Je důležitý pro reprodukci a embryonální růst a vývoj (Tanumihardjo et al. 2016).

Nedostatek způsobuje rohovatění kůže a sliznice, šeroslepost až slepotu, postižení skloviny, zuboviny a dochází k ucpávání vývodů žláz (Jelínek & Zicháček 2007).

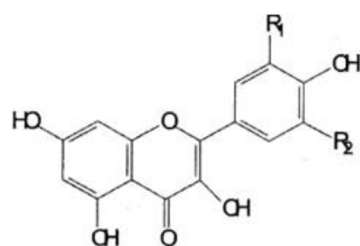
Díky své antioxidační aktivitě vitamin A může chránit lipidy před žluknutím. V těle chrání lidské LDL proti oxidaci, která je vyvolaná mědí (Nimse & Pal 2015).

Nedostatek vitamínu A, C, E vede k závažným zdravotním komplikacím, které byly výše uvedené, avšak je důležité podotknout, že mají i jiné funkce než pouze antioxidační.

Vitamíny C a E působí jako antioxidanty, které zabraňují oxidaci buněk volnými radikály v těle (Godswill et al. 2020).

### **3.2.3 Flavonoidy**

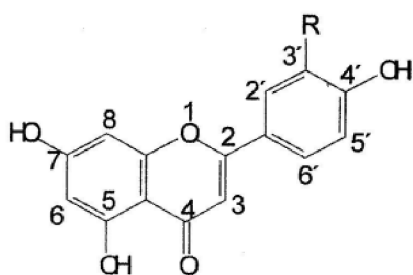
Flavonoidy tvoří velkou skupinu sekundárních metabolitů, které jsou bohatě zastoupeny ve vyšších rostlinách (Lachman et al. 2015). Mají zejména žlutou barvu (flavus v latině znamená žlutý), ale rovněž disponují i jinými barvami (oranžová, červená, modrá, hnědá) (Harborne 1998). Nachází se v květech, plodech, pylu aj. (Lachman et al. 2015). Flavonoidní látky řadíme mezi primární antioxidanty (Velíšek & Hajšlová 2009). Flavonoidy mají společnou kostru difenylpyranu a často jsou hydroxylovány v polohách 3,5,7,3',4' a 5'. Pokud je přítomná hydroxylová skupina 3, jedná se o 3-hydroxyflavonoidy, kam řadíme flavonoly (viz obr.4.), flavanoly a katechiny.



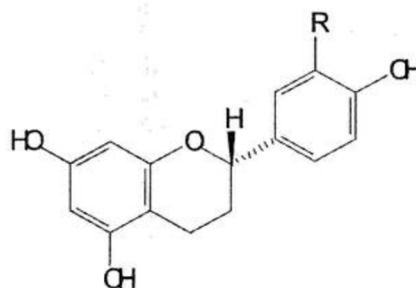
Flavonoly  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=H kempferol  
 R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H kvercetin  
 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OH myricetin

Obrázek 4 Vzorec flavonolu (Lachman et al. 2015)

Pokud není přítomná hydroxylová skupina 3, tak se jedná o flavony (viz obr.5.),



Flavony  
 R=H apigenin  
 R=OH luteolin



Flavanony  
 R=H naringenin  
 R=OH eriodiktyol

Obrázek 5 Vzorec flavonu (Lachman et al. 2015) Obrázek 6 vzorec flavanonu (Lachman et al. 2015)

a flavanony (viz obr.6.).

Flavonoidy se nejčastěji vyskytují ve formě glykosidů s glykosidicky vázanými molekulami sacharidů (L-rhamnosa, D-glukosa, D-galaktosa).

První flavonoidy byly objeveny v roce 1936 Albertem Szent-Gyorgyjem, který získal Nobelovu cenu za objev vitamínu C (Lachman et al. 2015). Vzhledem k enormní variaci substitučních typů a vzorů (hydroxylace, methoxylace, sulfatace, glykosidace, C-methylace, C-glykosylace a prenylace), je dnes známo více jak 10 000 flavonoidních látek a další charakterizované látky neustále přibývají (Ullah et al. 2020).

Literatura hojně uvádí, že flavonoidy mají řadu biochemických a farmakologických účinků. Především se jedná o protizánětlivé a antialergické účinky. Jsou to silné antioxidanty, které zachytávají volné radikály, jež se podílejí na poškození buněk a tvorbě nádorů. Antioxidanty flavonoidního charakteru inhibují oxidaci a cytotoxicitu LDL. Snižují tím jejich atherogenicitu a následující riziko vzniku koronárních srdečních onemocnění (Lachman et al. 2015). Nicméně jejich funkcionalita in vivo je stále diskutabilní, zejména kvůli nízké biodostupnosti (protože jsou lipofilní), rychlé metabolizaci a eliminaci z těla ven. I přes četná klinická pozorování, účinnost flavonoidů je stále rozporuplná (Tauchen et al. 2020).

### 3.2.4 Ergothionein

Jedná se o thio-histidinbetainovou aminokyselinu (Borodina et al. 2020). Je nízkomolekulární dietární thiol/thion a vyskytuje se přirozeně jako antioxidant (Cheah & Halliwell 2021). Byl objeven teprve nedávno a zjistilo se, že se může jednat o důležitou bioaktivní látku. Je syntetizován prostřednictvím mikroobů, aktinobakteriemi a houbami (Borodina et al. 2020). Nejvyšší hladiny ergothioneinu jsou v některých houbách a ve spirulině (Cheah & Halliwell 2021). Rostliny, zvířata a lidé ho syntetizovat neumí. Přesto se přirozeně vyskytuje v některých potravinách (ovesné vločky, mexický chřest, fazole, koření, ořechy, kuřecí játra, sójové a mléčné výrobky), s největší pravděpodobností vlivem houbové či bakteriální kontaminace (Beelman et al. 2022). Přestože se jedná o thiol, thionový tautomer převládá při fyziologickém pH, a proto je neobyčejně odolný proti oxidaci. Je silným antioxidantem in vitro (Borodina et al. 2020). Přestože se v potravinách vyskytuje v poměrně nízkých koncentracích, lidské tělo ho dokáže poměrně snadno akumulovat v různých tkáních (Cheah & Halliwell 2021). Je hydrofilní a snadno se vstřebává z gastrointestinálního traktu a putuje do různých orgánů, včetně mozku (Ishimoto & Kato 2022). Do tkání je transportován velice specifickým nosičem OCTN1 (přenašeč organických kationtů), který byl nedávno (kvůli vysoké specifitě vůči ergothioneinu) přejmenován na ergothionein transportér (Tucker et al. 2019). Současné studie naznačují, že v případě některých onemocnění je z krve transportován do postižených tkání zvýšením exprese OCTN1, a tím funguje jako selektivní antioxidant, který poskytuje svou ochranu pouze v případě oxidačního poškození (Halliwell et al. 2016). V normálním stavu nezasahuje do přirozené produkce volných radikálů systém jaderného faktoru 2 související s erytroidním faktorem 2 z angličtiny Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; (Nrf2). Zajímavé je, že tyto jevy u běžných dietárních antioxidantů nejsou sledovány (viz flavonoidy) (Cheah & Halliwell 2021). Ačkoliv má silné antioxidační účinky in vitro, ochrana před oxidačním stresem nemusí být jeho primární fyziologickou úlohou. Může regulovat neuronální diferenciaci, neurogenезi a mikrogliaální aktivaci. Chrání tělo před neurotoxicitou, která byla vyvolána chemikáliemi nebo patogenními proteiny (Ishimoto & Kato 2022). Některé studie prokázaly, že ergothionein chrání kožní buňky před ultrafialovým zářením. Rovněž je naznačováno, že hraje důležitou fyziologickou roli v lidském vývoji (jak v prenatálním, tak i ranně postnatálním) (Cheah & Halliwell 2021).

### 3.3 Syntetické antioxidanty

Některé studie naznačují, že dietární antioxidanty nemusí poskytovat takový terapeutický účinek, který je jim v literatuře tak často přisuzován. Z tohoto důvodu v minulosti i v současnosti byl kladen poměrně velký důraz na vývoj syntetických antioxidantů, u kterých může být terapeutický potenciál výrazně posílen oproti jejím přírodním variantám. Tyto látky byly vyvinuty (ačkoliv ne všechny) na základě přírodních antioxidantů tak, aby měly standardní systém měření antioxidační aktivity pro porovnání s přírodními antioxidanty (Gulcin 2020). Pokud je syntetických antioxidantů vysoká spotřeba, tak vyvolávají karcinogenní účinky, což bylo v posledních letech pomocí toxikologického výzkumu testováno na zvířatech (Tufiño et al. 2019).

Pro zjištění, zda je daná látka schopným antioxidantem a před jeho zavedením do klinické či potravinářské praxe, je nutno o ní znát několik podstatných informací:

1. Mechanismus účinku (vychytávání volných radikálů, inhibice enzymů, chelatace),
2. jakou biomolekulu má chránit (DNA, lipidy, bílkoviny atd.),
3. víme, že volné radikály mají svou nezastupitelnou roli v biologických systémech, tedy jestli podávání daného antioxidantu nezpůsobí vedlejší účinky tím, že potlačíme produkci těchto volných radikálů, které mají důležitou funkci *in vivo*.

Prvním krokem při hodnocení možných terapeutických antioxidantů jsou důležité dva body, pro charakterizaci antioxidantů *in vitro*, které jsou často opomíjené:

1. Sloučenina by měla být testovaná v koncentracích, které jsou dostupné *in vivo*,
2. při testování antioxidantů, by se měly používat biologicky odpovídající volné radikály a důkladně popřemýšlet jaké cíle poškození použít.

Výsledky testů *in vitro* je možné použít k vyhodnocení pravděpodobnosti, že daná sloučenina má přímé antioxidační účinky *in vivo*. Pokud sloučenina potřebuje milimolární hladiny, aby v *in vitro* působila jako dobrý zachytávač volných radikálů, ale v *in vivo* je pouze v mikromolárních hladinách, pak je nepoužitelná (Halliwell & Gutteridge 2015).

### 3.3.1 SOD/CAT mimetika

SOD/CAT mimetika napodobují aktivitu SOD. Tyto látky byly zmíněné výše (viz kapitola 3.2.1).

Jedná se o nízkomolekulární sloučeniny, které reagují s  $O_2^-$  nebo s  $H_2O_2$ . Oproti svým enzymatickým protějškům tyto látky snadněji vstupují do buněk. Kovová centra SOD mimetik jsou oproti enzymům více otevřená, a proto vykonávají snáze redoxové reakce (Halliwell & Gutteridge 2015). Ideální mimetikum je stabilní a netoxické (Day 2004). Metaloenzymy SOD katalyzují dismutaci  $O_2^-$  na  $H_2O_2$  a kyslík. CAT katalyzuje dismutaci  $H_2O_2$  na  $H_2O$  a kyslík. K vývoji SOD mimetik je nejvíce používán mangan. Pokud je mangan uvolněn, nezpůsobuje fentonovou chemii (jako v případě železa nebo mědi), která by jinak vedla ke zvýšenému oxidačnímu stresu (Vincent et al. 2021).

Většina z nich obsahuje ionty kovů. SOD mimetika zahrnují Mn-metaloporfyriny, Mn-cyklické polyaminy, Mn-salenové komplexy, deriváty Mn-PLED a nitroxidy (Bonetta 2018). Bylo prokázáno, že SOD mimetika chrání zvířecí a buněčné modelové systémy před oxidačním poškozením. Mohou však mít i jiné účinky *in vivo*, které nutně nemusí souviset s antioxidační aktivitou např. zpomalují influx  $Ca^{2+}$  a zvyšují hladinu heme oxygenázu -1 ( $HO^{-1}$ ) v buněčných kulturách. Studie se zejména zaměřují na porfyriny železa a manganu jako je FeTMPyP, AEOL-10150 a na komplexy manganu jako je Eukarion-8, Eukarion-134 a M40403 (Halliwell & Gutteridge 2015). Na zvířecích modelech



ischemie byly prokázány neuroprotektivní účinky metaloporfyrinové třídy SOD mimetik jako je AEOL-1013, AEOL-10150, M40403 a M40404 (Dhar et al. 2006).

#### **FeTMPyP (5,10,15,20-tetrakis(N-methyl-4'-pyridyl) porfyrinatoželezitý)**

Jedná se o katalyzátor, který rozkládá ONOO<sup>-</sup> na netoxický dusičnan, a tím snižuje cytotoxické účinky OH<sup>•</sup>. Bylo zjištěno, že FeTMPyP je účinný proti ischemickému poškození, vaskulární dysfunkci, kognitivním deficitům atd.

Studie zkoumala u potkanů antioxidační a protizánětlivé účinky tohoto katalyzátoru u chronického konstričního poškození neuropatie vyvolané ischiadickým nervem. Při zmírňování periferní neuropatie, vyvolaná chemoterapií, se katalyzátor ukázal jako dostačující. Obnovil behaviorální, funkční a biochemické deficity poranění nervů, díky svému antioxidačnímu, protizánětlivému a inhibičnímu působení proti polymeráze. Studie naznačuje, že FeTMPyP díky svým antioxidačním vlastnostem snížil nadměrnou aktivaci polymerázy a následný neurozánět, což vedlo k ochraně proti funkčním, behaviorálním a biochemickým deficitům vyvolaným chronickým konstričním poškozením (CCI) (Komirishetty et al. 2021).

V další studii FeTMPyP částečně chrání novorozené potkany proti střevní ischemicko-reperfuční poškození, tím že snižuje ileální expresi P-selektinu, infiltraci neutrofilů v ileu, peroxidaci lipidů v plicích i v ileu, systémovou produkci radikálu NO a zachovává antioxidační kapacitu střev. Bylo prokázáno, že tento katalyzátor účinně snižuje poškození střev při experimentální endotoxémii a zlepšuje cerebrální ischemicko – reperfuční poškození (Stefanutti et al. 2007).

Další studie prováděla pokus na potkanech, které jsou náchylní na spontánní hypertenzní mrtvici a byl jim podáván FeTMPyP. Bylo zjištěno, že nezlepšil průtok krve mozkiem nebo infarkt během akutní ischemické cévní mozkové příhody u normotenzních ani hypertenzních zvířat, ale mohl být prospěšný pro hemoragickou transformaci u chronické hypertenze (Cipolla et al. 2017).

#### **SC-55858 (mangan(2<sup>+</sup>);2,5,12,15,18pentazatricyklo[17.4.0.06,11]trikosan;dichlorid)**

Jedná se o jedno z prvních SOD mimetik, které vstoupilo do klinických studií (Dees 2015). Tento antioxidant selektivně reaguje s O<sub>2</sub><sup>-</sup>, ale nikoli však s jinými reaktivními formami (Day 2004). Má vysokou katalytickou aktivitu a chemickou stabilitu (Dees 2015).

Tato látka byla testována u chronicky instrumentovaných psů, kteří byli při vědomí. SC55858 snížila srdeční přetížení, zvýšila srdeční frekvenci a snížila v levé komoře srdce střední arteriální tlak systolický a enddiastolický. Avšak snížení arteriálního tlaku může mít negativní sekundární inotropní účinky (Lowe et al. 1996).

#### **AEOL-10150 (MnTDE-2-Imp5+)**

Je typ metaloporfyrinového katalytického antioxidantu, který má aktivitu podobnou jako SOD a CAT. Tato sloučenina byla speciálně vyvinutá k neutralizaci ROS a RNS.

Bylo zjištěno, že je účinným lékařským protiopatřením proti bezpečnostním hrozbám, sírovému yperitu a vystavení nervově paralytickým látkám. Dále proti radiační pneumotitidě po radiologické/jaderné havárii, která je schopná vyvolat akutní radiační syndrom. Tato sloučenina ve studiích na zvířatech a pacientech je bezpečná a dobře snesitelná. Je tedy potenciálním, katalytickým a antioxidačním přípravkem (Zhang et al. 2018).

U subhumánních primátů, kterým byli ozářeny plíce, byl podáván AEOL-10150, který významně zvyšuje jejich dobu přežití. Tato studie naznačuje, že léčba touto látkou významně změnila profily plazmatických cytokinů. Tento cytokinový profil může pomoci vysvětlit mechanismus zmírňujícího účinku AEOL-10150 (Cui et al. 2020).

#### **AEOL-10113 (MnTE-2-PyP5+)**

Jedná se o metaloporfyrinový antioxidant, který se skládá z několika stereoizomerů, které znesnadňují provádět farmakokinetické studie. Při vysokých dávkách dochází k ataxii, trvalé proptóze a přecitlivělosti na zvuk (Sheng et al. 2002). V přítomnosti kyseliny askorbové může tato sloučenina katalyzovat produkci  $H_2O_2$ , který následně způsobuje oxidační poškození a inhibici růstu *Escherichie coli* (Zhang et al. 2018).

Bylo zjištěno, že u ozářených potkanů tato látka významně snižuje poškození plic (Giuranno et al. 2019). Dále byla účinná v několika zvířecích modelech oxidačního stresu, např. u myši, které byly vystaveny cigaretovému kouři tato látka snižovala zánět (Dailah 2022).

Zda porfyriny manganu mají antioxidantní nebo oxidační účinek in vivo, je závislé na hladině intracelulárních volných radikálů a endogenních antioxidantů, využití kyslíku, poměru  $O_2^-$  a systému odstraňování superoxidů, samostatných porfyrinů manganu a jejich redoxní kapacitě a jejich postavení v buňce a biologické dostupnosti (Zhang et al. 2018).

#### **Komplexy salenu s kovy (salen-mangan, Eukarion-8 (EUK-8) a Eukarion-134 (EUK-134))**

U těchto komplexů bylo prokázáno, že reagují s  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  a  $ONOO^-$  (Doctrow et al. 2002). EUK-8 a EUK-134 prodlužují délku života háďátka (*Caenorhabditis elegans*) a předpokládá se, že tyto sloučeniny mají antioxidantní účinky. Je možné, že prodloužení životnosti u háďátka mohlo být způsobené sníženým příjmem tekutin nebo potravy, což vedlo k hypometabolickému stavu. Avšak nebylo prokázáno, že doopravdy zmírňují oxidační poškození. Mnoho studií naznačuje, že buď neexistuje žádný účinek, nebo může být prodloužena průměrná délka života, avšak ne maximální. Zatím nebyl zjištěn žádný antioxidant, který by prodloužoval život a účinkoval na široké spektrum druhů, ale jeho účinek je omezený na jeden či několik málo druhů. Účinky salen-manganu, byly testovány na mouše domácí (*Musca domestica*) za účelem prodloužení délky života a množství karbonylace proteinu. Zjistilo se, že životnost mouchy neprodlužuje a ani netlumí karbonylaci proteinu, a dokonce zkracuje životnost při hyperoxických podmínkách (Bayne & Sohal 2002).

#### **M40403 (imisopasem mangan)**

Tuto sloučeninu vyvinula společnost Metaphore Pharmaceuticals Inc. (Bonetta 2018). Jedná se o syntetický nepeptidylmangan, který má vyšší stabilitu in vivo. Katalyticky může odstraňovat  $O_2^-$  selektivitou a vyšší rychlostí bez interakce s jinými ROS.

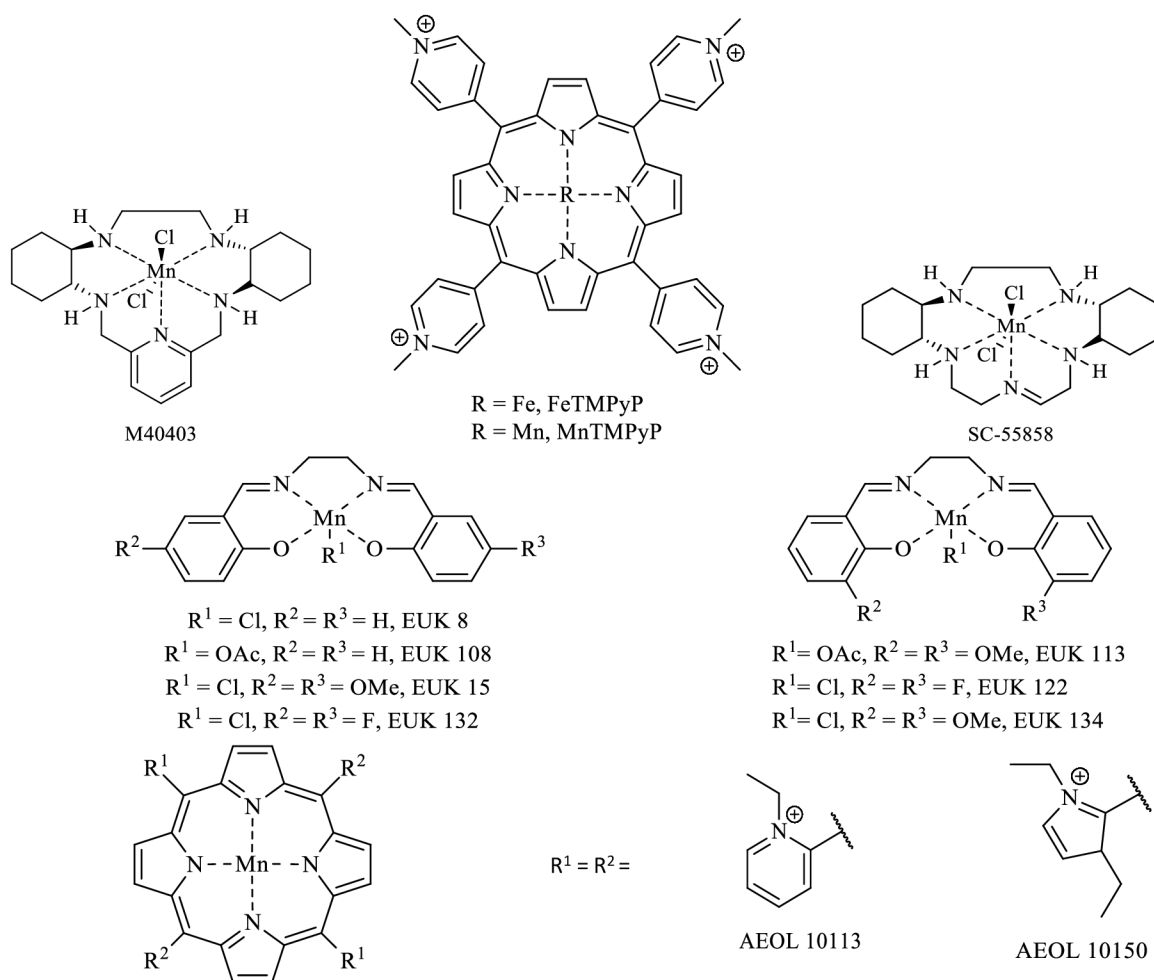
V jedné studii byl myším podáván 5-fluorouracil spolu s M40403. Bylo zjištěno, že M40403 zmírnil jeho negativní účinky, jako úbytek tělesné hmotnosti, průjem, poškození sliznice tenkého střeva a apoptické buňky v tenkém střevě (YIM et al. 2021).

Klinická studie použila M40403 spolu s morfiem při zubních operacích. Společně tyto látky zvýšily analgetický účinek a ulevily od bolesti po operaci (Bonetta 2018).

Dále byl účinek této látky zkoumán u octomilky obecné (*Drosophila melanogaster*), jako v in vivo modelu. Tato sloučenina prodloužila životnost octomilkám a zabránila toxicitě, která byla vyvolána pesticidy paraquat a rotenon. Tyto pesticidy zvyšují riziko rozvoje PD, protože vstupují do dopaminergních neuronů, kterým způsobují buněčnou smrt a přispívají vzniku ROS. U octomilky M40403 nahradil ztrátu SOD nebo SOD2, působil na cytosolické i na mitochondriální úrovni a chránil ji před oxidačním poškozením (Filograna et al. 2016).

V další studii byla u křečka vyvolaná ozářením akutní mukozitida dutiny ústní, která byla následně léčena podáváním M40403. Zjistilo se, že zvířata měla díky této látce kratší dobu trvání orální mukozitidy a byla tato nemoc méně závažná (Bonetta 2018).

I přes četné studie na zvířatech, kde tyto látky vykazují poměrně slibné výsledky, na lidech tyto látky zatím testovány nebyly. Jejich klinická využitelnost je tedy stále nepřesvědčivá (Halliwell & Gutteridge 2015).



Obrázek 7 – vzorce SOD mimetik

### 3.3.2 Spinové pasti/Nitroxidy

Jedná se o diamagnetické sloučeniny, které po reakci s krátce existujícími meziprodukty se přemění na trvalé radikály. Spinové pasti se obvykle používají ke zjišťování přítomnosti volných radikálů *in vitro* a *in vivo* v biologických systémech. Dále se používají k detekci přechodných radikálů a k objasnění jejich struktury. Spinová past zachytí přechodný radikál a vznikne trvalý radikál neboli spinový adukt (Bagryanskaya et al. 2015). K detekci a monitorování radikálů se používá elektronová spinová rezonance (Merx et al. 2021). Tyto látky mají značný potenciál v léčbě neurodegenerativních onemocnění a v prodloužení délky života (Liu 2022).

#### **PBN (alfa-fenyl-terc-butylnitron)**

Použití spinových pastí, jako terapeutických antioxidantů, vzniklo na základě studií PBN. Tato látka není schopná přecházet přes BBB. Jedná se o nitron, který reaguje s radikály za vzniku nitroxidu. Kupodivu, i přesto, že některé nitroxidy jsou z chemické podstaty volnými radikály, avšak některé z nich vykazují antioxidantní aktivitu, jako v případě OXANO a TEMPO (Halliwell & Gutteridge 2015). PBN je široce používaná ve studiích oxidace lipidů (Merx et al. 2021). Ve studii bylo pozorováno, že tato molekula je schopna ochránit krysy před smrtí způsobenou šokem s reperfučním poškozením střeva či injekce endotoxinu. Následně bylo zjištěno, že PBN odvrátilo i jiné reperfuční poškození, včetně kardiologického či neurologického charakteru. Nicméně některé *in vitro* studie naznačují, že není dobrým vychytávačem volných radikálů a není schopná zastavit peroxidaci lipidů. Terapeutický účinek PBN tak nemusí nutně být spjatý s antioxidantním mechanismem a může být způsoben zcela jinou biologickou aktivitou. Experimentálně bylo zjištěno, že PBN může mít vliv na expresi genů kódujících iNOS, cyklooxygenáza 2 (COX-2) a prozánětlivé cytokiny a zároveň stimulovat produkci IL-10. Pasti PBN, POBN a DMPO se vážou na cytochrom P450 a inhibují některé jejich oxidázové aktivity (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### **Nitroxidy**

Tyto sloučeniny mají antioxidantní vlastnosti v buněčných a živočišných systémech. Reagují s volnými radikály a tvoří jejich stabilnější produkty. Nejvíce se používají nitroxidy, které zahrnují PBN a TEMPO. Tyto látky byly popsány jako SOD mimetika, které neobsahují kovy. Aby tyto látky byly účinné je potřeba velké množství těchto látek, protože jejich rychlost reakce s kyslíkem je poměrně nízká. Kromě reakcí s ROS mají tyto látky i jiné vlastnosti. Spousta těchto sloučenin může být metabolizována při uvolňování radikálu NO a mohou inhibovat enzymy (Day 2008).

#### **NXY-059 (2,4-disulfofenyl-N-terc-butylnitron)**

Někdy také nazývaný jako Cerovive je slabý antioxidant *in vitro*, který je derivátem PBN a může působit podobně jako PBN (Halliwell & Gutteridge 2015). Zachytává volné radikály a v preklinických studiích vykazoval neuroprotektivní účinky (Kim et al. 2022). Na rozdíl od PBN je struktura NXY-059 hydrofilní a průchod přes BBB, za normálních okolností, je velmi obtížný. Pokud je BBB poškozena cévní mozkovou příhodou, tak tato látka může přes membránu projít a začít účinkovat. U modelu mrtvice na primátech, bylo

prokázáno, že zlepšuje výsledek, i když léčba byla zahájena až po čtyřech hodinách po ischemii. Tento test se testuje i na lidech (Halliwell & Gutteridge 2015).

NXY-059 byl vyvinutý k léčbě pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou. Tato látka brání rozvoji poškození, které je vyvolané volnými radikály během mozkové ischemie. Ve studiích na experimentálních modelech ischemické cévní mozkové příhody se projevila jeho silná účinnost. Zmírňoval rozsah infarktu a zlepšoval neurologické postižení. Ve 3. fázi klinických studiích vykazoval v první studii silné neuroprotektivní účinky, ale ve druhé ne. Ve druhé studii bylo této látce zabráněno v rozkladu na NtBHA, a proto jeho účinnost nebyla dostatečná (Kim et al. 2022).

### **NtBHA (*N-t*-butyl hydroxylamin)**

Jedná se o produkt rozkladu během hydrolyzy NXY-059 (Kim et al. 2022). Některé studie přišly s výsledkem, že tato látka vzniká při samovolném rozkladu PBN a je lepším antioxidantem než PBN. NtBHA je schopný přecházet přes BBB (Halliwell & Gutteridge 2015).

Ochranný a neuroprotektivní účinek NtBHA byl zkoumán na modelech cévní mozkové příhody u potkanů *in vivo* a *in vitro*. V této studii byly primární neurony ošetřeny *N*-methyl-*D*-aspartátem (NMDA). Zjistilo se, že NtBHA při přechodné fokální ischemii potkanů zmírnil rozsah infarktu a cytotoxicitu, která byla vyvolána NMDA u primárních neuronů. NtBHA prokázala mitochondriální ochranu a snížila tvorbu volných radikálů (Kim et al. 2022).

### **CPI-1429**

U stárnoucích myší byl zkoumán potenciál této látky a předpokládá se, že jeho funkce spočívá v potlačování produkce ROS (FLOYD et al. 2002). Bylo prokázáno, že tento nitron na modelu stárnoucích myší zpomaluje poruchu paměti a stárnutí (Durand 2013). Úmrtnost myší byla významně snížena v poměrně širokém spektru dávek. Léčba CPI-1429 neměla vliv na hmotnost myší. Tato látka zlepšila paměť a schopnost učení u myší (Liu 2022).

### **TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin N-oxid)**

Nitroxidy odvozené od TEMPO jsou třídou perzistentních radikálů, které mají vysokou stabilitu ve vzduchu i ve vodě. Mají antioxidační aktivitu, v *in vitro* nejsou toxické a používají se k výrobě různých druhů nanooxidantů (Baschieri & Amorati 2021).

Na zvířecích modelech plicní fibrózy, která byla způsobena azbestem a oxidem křemičitým byla tato látka testována. Bylo prokázáno, že tento katalytický antioxidant má ochranné účinky proti poškození, které je způsobené oxidem křemičitým (Day 2008).

### **STAZN (stilbazulenylnitron)**

Tento antioxidant štěpí řetězce a je mnohem účinnější při inhibici aerobní peroxidace kumenu (způsobené volnými radikály) oproti PBN a NXY-059 (Becker et al. 2002).

Tento lipofilní bis-nitron má vyšší schopnost procházet BBB. Má dobrou antioxidační aktivitu a mohl by být klíčový pro léčbu mrtvice (Amitina et al. 2020). V modelech přechodné fokální mozkové ischemie poskytuje trvalou neuroprotekcii. Ve farmakokinetických a biodistribučních studiích vykazoval dlouhý poločas rozpadu v oběhu a dosahoval významných hladin v myokardu (Ley et al. 2008). Tato sloučenina byla zkoumána

u některých zvířecích modelů mrtvice (Halliwell & Gutteridge 2015). STAZN byl testován na potkanech, kterým byl zaveden drát do koronární arterie. Tento silný antioxidant, pokud je podán před reperfuzí, rychle působí a poskytuje výrazný kardioprotektivní účinek při akutní koronární ischemii mozku (Ley et al. 2008).

### **LPBNAH**

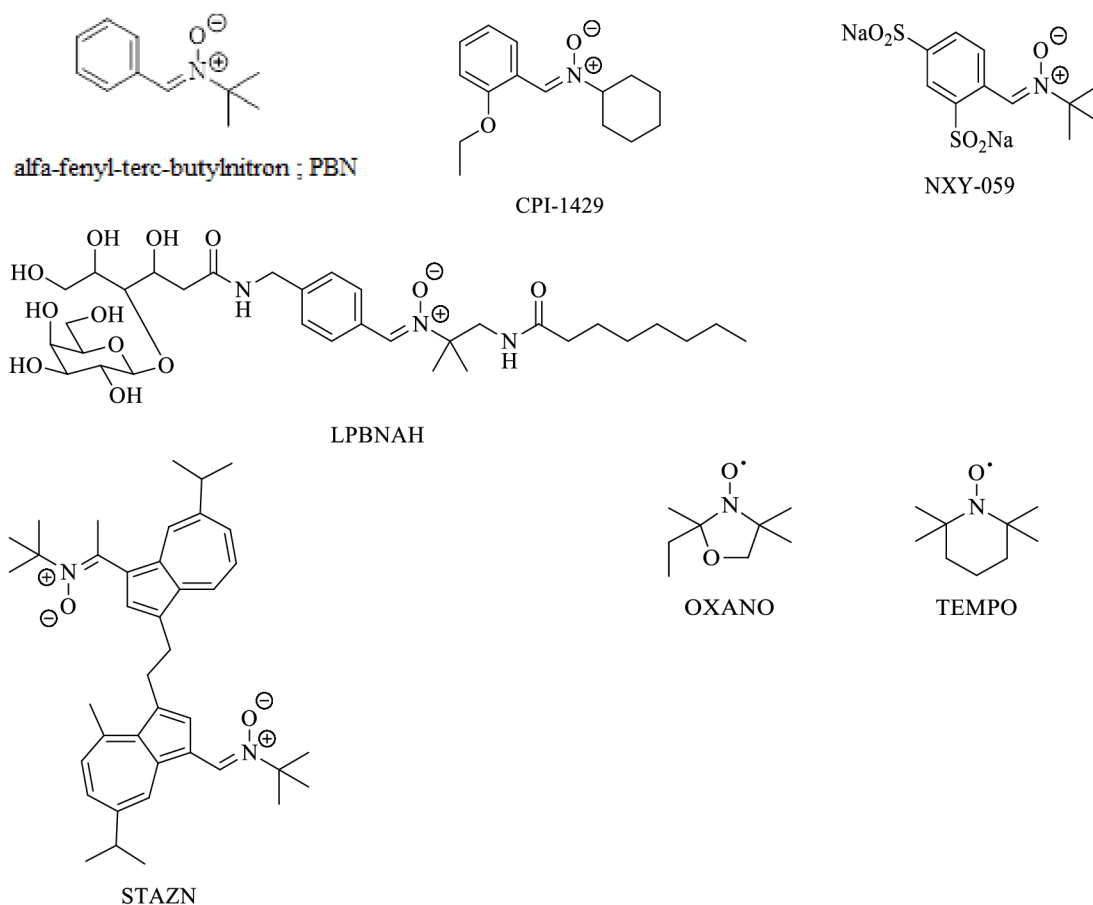
Jedná se o amfifilní amidový nitron. Ve studii byly zkoumány jeho ochranné účinky na izolovaných reperfundovaných potkanech po třiceti minutách celkové ischemie. V prvních pěti minutách byl podán LPBNAH do perfuze. Postischemické reperfuzi měl jeho účinek vyšší vliv na uzdravení po celou dobu reperfuze. V další studii bylo prokázáno, že prodlužuje život vodním organismům, konkrétně u bdelloidního vířníka *Philodina acuticornis odiosa* (pijavenka). Vířníkům byl podáván jak LPBNAH, tak i PBN. Bylo zjištěno, že LPBNAH byl mnohem účinnější než PBN (Durand 2013).

### **IAC (bis(1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinyl)-dekandioát)**

Jedná se o antioxidant, který rychle vycytává většinu volných radikálů. Tato sloučenina prochází buněčnými membránami a proniká do biologického prostředí, aniž by změnila intracelulární složky.

Na krysím modelu žaludeční ulcerace, která byla indukovaná indometacinem byly zkoumány farmakologické účinky. IAC byl podáván orálně nebo pomocí intraperitoneální injekce. IAC nemá sama o sobě ulcerativní aktivitu, ale vykazovala protektivní a preventivní účinek proti žaludečním ulceracím. Je pravděpodobné, že tento účinek byl způsobený antioxidační aktivitou této sloučeniny (Zavatti et al. 2009).

V další studii tato látka byla testována u myší s diabetem. Pomocí streptozotocinu a nikotinamidu byl indukován diabet u myší. Protože chemické vlastnosti IAC neumožňují účinné perorální podávání, byla tato látka podávána perorálně pomocí aplikačního systému založeného na pevných lipidových mikročásticích (SLM). Díky tomuto aplikačnímu systému je zajištěna terapeutická účinnost IAC. Tato látka díky SLM udržela účinek při snižování bazální hyperglykémie a zlepšovala citlivost na inzulín a glukózovou intoleranci (Canistro et al. 2018).



Obrázek 8 – Vzorce spinových pastí/nitroxidů

### 3.3.3 Syntetické varianty vitamínu E a C

Syntetické varianty vitamínu E a vitamínu C byly vyvinuty na základě dietárních antioxidantů vitamínu E a vitamínu C, které byly popsány výše (viz kapitola 3.2.2.).

Klinické testy potvrdily pozitivní účinek vitamínu E a C v prevenci a léčbě onemocnění způsobené oxidačním stresem. Farmakoforické části těchto vitamínu jsou potřebné k syntéze mnoha dalších terapeuticky účinných látek. Vzniklé sloučeniny jsou stabilnější, mají vyšší antioxidační aktivitu než vitamín E a C a jsou účinnější při léčbě ischemických srdečních chorob (Spivak et al. 2011).

#### Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)

Dlouhodobý nedostatek této látky u lidí způsobuje neurologické poškození. Zjistilo se, že podávání vitamínu E předčasně narozeným dětem nebo pacientům, kteří trpí hemolytickými syndromy, které jsou způsobeny vrozeným nedostatkem GSH syntetázy nebo G6PDH je prospěšné. Snaha použít vitamín E k léčbě diabetu, antracyklinové kardiotoxicitě, rakoviny, HD a PD bylo však neúspěšné, ačkoli u AD může mít omezený přínos. Vzhledem k jeho lipofilní povaze a obtížnému transportu k dané tkáni a vstupu do buněk zvýšení obsahu tohoto vitamínu v některých tkáních (zvláště v mozku) na požadovanou hladinu není okamžité a může trvat poměrně dlouhou dobu. Zatímco oxidační poškození může být rychlé a často k němu dochází jinými způsoby než peroxidací lipidů, a to je další důvod omezené účinnosti

vitaminu E. Vysoké dávky u lidí v žádném případě neinhibují peroxidaci lipidů (Halliwell & Gutteridge 2015).

Ve studii bylo syntetizováno přibližně 50 analogů vitaminu E a byla testována jejich schopnost indukovat apoptózu lidských nádorových buněk v kultuře. Z nichž 11 analogů vykazovalo silné protirakovinné účinky. Analog kyseliny octové ( $\alpha$ -TEA), který je spojený s vitaminem E byl vybrán pro další vývoj. Tato látka byla začleněna do lipozomů, aby byla lépe rozpustná v  $H_2O$ . Ve studii byla testovaná na myších, které měly nádorové buňky v oblasti prsou a plicní metastázy. Zjistilo se, že pokud je tato látka podávána samostatně, tak je účinným protirakovinným činidlem (Kline et al. 2004).

Vitamin E je obecně vnímán jako bezpečná netoxická látka. Avšak jeho suplementace může mít i negativní účinky. V další studii byl podáván v běžných dávkách zdravým mužům, u kterých bylo průměrné riziko rakoviny prostaty. Zjistilo se, že suplementací vitaminu E stravou se zvýšilo riziko rakoviny prostaty (Klein et al. 2011).

### **Trolox (kyselina 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-karboxylová)**

Jedná se o analog vitaminu E, který je rozpustný ve vodě (Gulcin 2020). Tato látka může být buď antioxidantem nebo prooxidantem, avšak toto chování je závislé na dávce této látky (Nazer & Fayiz 2022) Jeho antioxidační aktivita je srovnatelná s vitaminem E. V biologických, biochemických a farmaceutických aplikacích (zejména záměrně na antioxidační aktivitu) se používá, jako standartní referenční látka (pozitivní kontrola) (Gulcin 2020).

Trolox se ukázal jako silný antioxidant in vitro, avšak in vivo jeho potenciál doposud nebyl, a proto byl zkoumán jeho potenciál in vivo u myši, které měly poškozená játra ethanolem. U myši se snížila aspartátaminotransferáza v séru díky troloxu. V in vitro byly provedeny testy buněčné životaschopnosti a toxicity na primárních kultivovaných hepatocytech. V in vitro byla zvýšená buněčná metabolická aktivita, která byla doprovázena sníženým obsahem buněčných proteinů. Tato studie naznačuje potenciální využití v oblasti chemie a medicíny (Nazer & Fayiz 2022).

### **BO-653 (2,3-dihydro-5-hydroxy-2,2-dipentyl-4,6-di-terc-butylbenzofuran)**

Jedná se o syntetický lipofilní antioxidant a je účinným inhibitorem peroxidace lipidů (Yasui et al. 2013). Tato sloučenina má antiaterosklerotické účinky u zvířat a nesnižuje hladinu lipoproteinu s vysokou hustotou (HDL). Avšak může snižovat aktivitu proteazomů (Halliwell & Gutteridge 2015). Tento antioxidant má anti-HCV (protilátka proti viru hepatitidy C) aktivitu. V této studii byla zkoumána anti-HCV aktivita BO-653 jak in vitro, tak in vivo. Byl zkoumán inhibiční účinek na replikaci viru hepatitidy C (HCV) in vitro a bylo zjištěno, že BO-653 potlačoval replikaci HCV subgenomových replikonů. Tato látka byla spolu s interferonem-alfa konjugovaným polyethylenglykolem testována na chimérických myších, které obsahovaly lidské hepatocyty, které byly infikovány HCV. Zjistilo se, že antioxidační aktivita této látky a jeho lipofilní vlastnost hrají důležitou roli v inhibici replikace HCV (Yasui et al. 2013).

Byla testována anti-HCV aktivita lipofilních antioxidantů BO-653, probukolu a vitaminu E v in vitro konkrétně v buňkách FLR3-1. Bylo zjištěno, že BO-653 vykazovala silnější inhibiční účinky proti replikaci HCV v porovnání s probukolem a vitaminem E.



V tomto in vitro testu měl BO-653 nejsilnější antioxidační aktivitu proti peroxidaci lipidů (Yasui et al. 2013).

### **Troglitazon**

Je antidiabetikum s antioxidačními vlastnostmi, který se dříve používal u pacientů (Halliwell & Gutteridge 2015). Troglitazon má silný antioxidační účinek a může potlačovat inzulínové senzibilace, receptorovou činnost a zlepšovat cévní dysfunkce. Troglitazon potlačuje proteinurézu a albuminurézu (Fujiwara & Horikoshi 2000). Troglitazon aktivuje peroxizomový proliferátor aktivovaný receptor gama. Snižuje zvýšenou hladinu glukózy v plazmě a zlepšuje inzulínovou rezistenci, zřejmě stimulací glukózového transportéru v buňce (Haq et al. 2020). Vitrotoxikologické experimenty ukázaly, že nízká dávka této látky způsobila apoptózu jaterních buněk potkana, zatímco vysoká dávka způsobila buněčnou smrt. Ačkoliv troglitazon byl prvním thiazolidindionovým hypoglykemickým lékem, který byl schválený Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) musel být z trhu vyřazen, protože způsoboval závažnou jaterní toxicitu (He et al. 2022). K předpovědi toxicity bylo provedeno mnoho toxikologických testů in vivo i in vitro, avšak nebyl prokázán žádný přesný mechanismus, který by vysvětlil hepatotoxicitu, která byla pozorována u některých jedinců (Yokoi 2010).

### **MDL 74405**

Jedná se o hydrofilní analog vitamínu E s antioxidačním účinkem. Tato látka je vysoce účinná při tlumění postischemické dysfunkce myokardu a při léčbě myokardiálních poruch. U psů byla tato látka testována a zjistilo se, že tlumí postischemickou hydrofilní reakci. Dále je účinná při inhibici reakcí vyvolaných OH<sup>-</sup> radikály v postischemickém omráčeném myokardu u psa. Bylo zjištěno, že tento analog snižuje OH<sup>-</sup> radikály, které byly iniciované hydroxylací fenylalaninu po ischemické reperfuzi myokardu in vivo. Tato studie poukazuje na příznivý účinek této látky na omráčení myokardu, který alespoň z části zmírňuje toto poškození (Tang et al. 1995).

### **CR-6 (3,4-dihydro-6-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl(2H))-benzopyran**

CR-6 má účinnou inhibiční aktivitu proti peroxidaci lipidů v mikrozomech jater potkana a může účinně vylučovat radikál NO a ONOO<sup>-</sup>. Ve studii byl antioxidant CR-6 testován in vitro a in vivo. Bylo zjištěno, že tato sloučenina zcela chrání aktivitu GPx před účinky vysokých koncentrací glukózy in vitro. Dále byla podávána myším s diabetem, u kterých CR-6 vylučoval RNS a snižoval apoptózu, která byla způsobena nitroprusidem sodným v buňkách fotoreceptorů sítnice in vitro nebo byla vyvolaná extází u sítnice potkana in vivo (Miranda et al. 2007).

### **CX-659S((S)-6-amino-5-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchouroman-2-karboxamido)-3-)methyl-1-fenyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion)**

Tato sloučenina má protizánětlivé a inhibiční účinky u chronických zánětů. Účinnost CX-659S byla testována na uších u myši, u kterých byl vyvolán akutní kontakt reakce přecitlivělosti pikrylchloridem nebo oxazolonom. Bylo zjištěno, že CX-659S zmenšil tloušťku ucha a snížil produkci a expresi imunoglobulinu E v séru. Snížil zánět a poškození tkáně bez jakýchkoliv vedlejších účinků (Inoue et al. 2003).

U této sloučeniny byla testována protizánětlivá aktivita při zánětu, který byl způsobený kyselinou arachidonovou. Při inhibici zánětlivého procesu byla prokázána vysoká účinnost této látky (Spivak et al. 2011).

#### **IRFI-016(kyselina(+/-)-5-acetoxy-2,3-dihydro-4,6,7-trimethyl-2-benzofuran-octová)**

Jedná se o hydrofilní antioxidant podobný vitamínu E (Romeo et al. 2004). Tato sloučenina někdy také označována jako raxofelast. Uvádí se, že zlepšuje cévní endoteliální dysfunkci u diabetu a pomáhá při hojení ran. Jeho deacetylovanou antioxidační formou je IRFI005 (Halliwell & Gutteridge 2015).

Raxofelast byl podáván potkanům, kteří byli vystaveni úplné okluzi levého varlete s následující čtyř hodinovou reperfuzí. Tato látka snížila hladiny konjugovaných dienu a významně snížila histologické poškození. Tato studie naznačuje, že hydrofilní antioxidanty podobné vitamínu E jsou vhodnými kandidáty pro nový vývoj terapeutické strategie k zastavení oxidačního stresu, který nastává po akutní torzi varlete (Romeo et al. 2004).

#### **ETS-GS( $\gamma$ -L-glutamyl-S-[2-[[[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltri-decyl)-2H-1-benzopyran-6-yl]oxy]karbonyl]-3-oxo-3-[(2-sulfoethyl)amino]propyl]-L-cysteinylglycin sodná sůl)**

Jedná se rozpustný derivát vitamínu E, který má silný antioxidační účinek. Na myším modelu těžké akutní UC, která byla vyvolaná dextransulfátem sodným byla tato látka testována. Bolusová injekce ETS-GS může být jednou z léčebných metod těžké akutní UC. Účinky této látky byly spojené s potlačením interleukinu-6(IL-6) a keratenocyty v séru, a naopak podporuje IL-10 v séru. V předešlých studiích prokázala tato látka protizánětlivé a antioxidační účinky in vivo. Bylo prokázáno, že intravenózní injekce ETS-GS zlepšuje akutní poškození plic a jater u potkanů způsobeného lipopolysacharidy a reperfuzí renální ischemií bez vedlejších toxických účinků (Hiratsuka et al. 2013).

#### **Vitamin C (kyselina askorbová)**

Ačkoliv syntetický a přírodní vitamin C jsou chemicky identické látky, v ovoci a zelenině se nachází mnoho živin a fytochemikálií, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost přírodního vitamínu C. Studie biologické dostupnosti u lidí neprokázaly žádné rozdíly mezi syntetickým a přírodním vitaminem C. Některé farmakokinetické studie u lidí ukázaly malé rozdíly mezi nimi, ačkoli tyto rozdíly budou mít pravděpodobně minimální fyziologický dopad (Carr & Vissers 2013).

Různé estery vitamínu C např. askorbyl palmitát, 2-oktadecylaskorbát byly syntetizovány jako lipofilní formy askorbátu. Používaly se jako konzervační látky v potravinách, a také jako antioxidanty, které byly testovány na některých zvířecích modelech. Avšak pro terapeutické použití tyto látky nezbudily velký zájem (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### **Askorbyl palmitát**

Jedná se o ester vitamínu C. Používá se jako antioxidant v potravinách, léčivech a v kosmetice. Je stabilnější oproti vitamínu C, ale má nízkou chemickou stabilitu, která omezuje jeho využití. Kyslík a světlo mohou urychlit jeho degradaci. Při světle a vysoké

vlhkosti ztrácí barvu (Miri et al. 2021). Tato látka je schválená FDA a používá se v produktech v péči o pleť jako neaktivní složka (Lamie et al. 2022).

### **EPC-K1**

EPC-K1 je kombinovaný fosfátový diester vitaminů E a C, který vykazoval ochranný účinek na modelu mrtvice u potkanů (Halliwell & Gutteridge 2015).

EPC-K1 má silnou antioxidační aktivitu a vycytává  $\text{OH}^\cdot$  radikály. Na potkaním modelu přechodné fokální mozkové ischemie. Tato látka významně zmírnila hladinu cerebrálních thiobarbiturových reaktivních látek v mozku a snížila velikost infarktu. Podávání této látky v počáteční fázi reperfúze zmírňuje ischemické poškození mozku inhibicí peroxidace lipidů. Tato studie naznačuje potenciální klinický přístup k léčbě ischemické cerebrovaskulární choroby (Kato et al. 2003).

U potkanů bylo indukován akutní poškození ledvin, které bylo vyvolané antimycinem. EPC-K1 zmírnil akutní poškození ledvin tím, že snížil oxidační stres, který vznikal nadbytečně prostřednictvím renální ischemicko-reperfúzní poškození. Výsledky v této studii naznačují, že tato látka může být účinná proti různým typům ischemicko-reperfúzním poraněním (Yamamoto et al. 2011).



### 3.3.4 Ostatní syntetické antioxidanty inhibující řetězové reakce

Tyto látky blokují autooxidaci organických molekul, tím, že zhasí peroxylové radikály a tvoří stabilní radikály, které nerozšiřují oxidační řetězec (Baschieri & Amorati 2021).

#### **Probukol**

Jedná se o fenolické činidlo, které má antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Používá se v klinické léčbě jako prevence kardiovaskulárních onemocnění (da Silva et al. 2022). Snižuje plazmatické hladiny HDL, dále má antiaterosklerotické účinky in vivo a antioxidační vlastnosti in vitro. Chrání zvířata před kardiotoxicitou adriamycinu. Sukcinátový ester probukolu je v klinických studiích jako antiaterosklerotický prostředek. Další deriváty se zvažují pro použití při léčbě odmítnutí transplantátu a revmatoidní artritidy (Halliwell & Gutteridge 2015).

Na buněčné linii lidského neuroblastomu SH-SY5Y a astrogliomové buněčné linii byl zkoumán ochranný účinek této látky. Zjistilo se, že tato látka má ochranný účinek v buňkách SH-SY5Y proti cytotoxicitě indukované  $\text{OH}^\cdot$ . V astrogliomových buňkách tento účinek nebyl prokázán. Lidské buňky SH-SY5Y a glioblastom, byly vystaveny toxicitě manganu. Probukol se projevil jako ochranná látka před toxickým působením manganu. V experimentálních modelech neuropatologií, které souvisí s oxidačním stresem, se projevil jako neuroprotektor. Zvyšuje striatální aktivitu GPx, zabraňuje kognitivnímu a hipokampálnímu synaptickému poškození (da Silva et al. 2022).

Na potkaním modelu diabetického excizního poranění byly testovány obvazy napuštěné probukolem. Tato studie in vivo ukázala, že obvazy, které byly napuštěné touto látkou měly nejvyšší účinek na hojení ran oproti obvazům bez léčiva. Tyto obvazy napuštěné probukolem by mohly významně snížit hladinu tkáňové exprese genu GPx. Nedávné studie prokázaly, že tato sloučenina má silné antioxidační účinky a je možné tuto látku použít k léčbě poškozených tkání ROS (Abbaszadeh et al. 2022).

#### **Idebenon**

Jedná se o antioxidant, který může inhibovat peroxidaci lipidů, chránit buněčné membrány a mitochondrie před oxidačním poškozením (Becker et al. 2010). Tato látka je klinicky schváleným lékem. Jedná se o analog CoQ10. Idebenon prokázal příznivé účinky při léčbě některých mitochondriálních dysfunkcí včetně Duchennovy svalové dystrofie a Leberovy dědičné neuropatie zřakového nervu (LHON) (Li et al. 2023).

S náznaky pozitivních účinků se používá také modifikovaný koenzymQ (CoQ) idebenon. Naproti tomu fenolický antioxidant, ačkoli vykazoval určitý přínos u zvířecích modelů neurodegenerativních onemocnění, pacientům s HD nepomohl. Sloučenina zvýšila přežití u transgenního myšího modelu tohoto onemocnění, ale nezdá se, že by byla testována u lidí (Halliwell & Gutteridge 2015).

Na zvířecím modelu infarktu myokardu prokázal idebenon kardioprotektivní účinek, tím že reguloval autofagii indukovanou ROS a inhiboval ferropoptózu. Idebenon by mohl mít v budoucnu klinické využití v léčbě infarktu myokardu (Li et al. 2023).

Idebenon se podává perorálně a má dobrou biologickou dostupnost. Pacienti, kteří trpí LHON byly léčeni touto látkou, která snadněji proniká mitochondriálními membránami a je

účinná v léčbě LHON. U pacientů bylo výrazné zlepšení zrakové ostrosti a zorného pole (Borrelli et al. 2023).

### **Vatichinon (EPI-743)**

Jedná se o látku, která je orálně aktivní. Je schopná procházet skrz BBB. Tato látka je vyvíjena pro léčbu mitochondriálních onemocnění. Inhibuje aktivitu enzymu 15-lipoxygenázy pomocí přímé redukce  $\text{Fe}^{3+}$  na neaktivní stav  $\text{Fe}^{2+}$ , a tím zabraňuje oxidaci buněčných lipidů a ferropoptóze. In vitro a klinické studie u lidí prokázaly, že tato látka má nízký potenciál ovlivnit farmakokinetiku současně podávaných léků, které jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450. Vatichinon se ukázal jako bezpečný a dobře snesitelný. Vedlejší účinky jako závratě, nevolnost a bolest hlavy byly mírné a pouze dočasné (Murase et al. 2022).

### **AGI-1067**

Jedná se o chemicky syntetizovaný derivát probukolu, také nazývaný jako sukcinobukol. Má antioxidační a protizánětlivé účinky a je schopný zmírňovat koronární aterosklerózu (Liu et al. 2018).

Tento sukcinátový ester probukolu slouží v klinických studiích jako antiaterosklerotický prostředek (Halliwell & Gutteridge 2015).

Podávání této látky při léčbě pokročilých stádií nealkoholické steatohepatitidy u myši zlepšila inzulinovou rezistenci, zánět, a dokonce i poškození jater. Tato látka byla také použita v klinických studiích pro léčbu aterosklerózy a u pacientů s diabetem 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním (Nasiri-Ansari et al. 2022).

### **OPC-14117**

Tento antioxidant vylučuje  $\text{O}_2^-$  radikály. Snížil kortikální poškození a zlepšil životnost neuronů a kognitivní funkce po řízeném nárazu do mozkové kůry u potkanů. Tato látka vykazuje neuroprotektivní účinky v preklinické studii traumatického poškození mozku. Potenciální přínos této látky pro léčbu po traumatickém poškození mozku u lidí je zapotřebí ještě prozkoumat kvůli bezpečnosti (Jarrahi et al. 2020).

Tato látka byla testována u Woblerových myši, u kterých docházelo k progresivnímu odumírání motorických neuronů. Díky této látce u myši došlo ke snížení úmrtnosti, dále ke zlepšení motoriky a předních končetin. Léčba snížila nárůst lipidových peroxidů (způsobené stářím) v míše in vivo. Po přidání léku do homogenátu míchy in vitro zmírnil tvorbu lipidových peroxidů, které vznikly exogením přídatkem askorbátu nebo xanthin oxidázy (Abe et al. 1997).

### **BN-82451**

Tento thiazolový derivát je polyfarmakologickým inhibitorem COX-2 a napětově řízených sodíkových iontových kanálů (Wu et al. 2022). Jedná se o antioxidant, který zlepšil motorické schopnosti a utlumil neurodegeneraci na myším modelu HD (Morén et al. 2022).

### **LY-178002, LY-256548**

Jedná se o silné inhibitory peroxidace lipidů, podávají se orálně a jsou účinné na zvířecích modelech revmatoidní artritidy a mozkové ischemie-reperfuze (Halliwell & Gutteridge 2015). LY-178002 a jeho methylovaný derivát LY-256548 se označují jako duální

inhibitory 5-lipoxygenázy lidských neutrofilů a COX lidských trombocytů. Tyto sloučeniny také inhibují v lidských neutrofilech fosfolipázu A<sub>2</sub> a leukotrién B<sub>4</sub>. V krysím modelu adjuvantní artritidy byly obě tyto látky aktivní (Choudhary 1996).

LY-178002 zlepšuje elektrofyziologickou regeneraci po globální ischemii u psů (Moore & Traystman 1994).

### **ONO-3144**

Jedná se o antioxidant, který má protizánětlivé účinky na zvířecích modelech (Halliwell & Gutteridge 2015).

Kardioprotektivní účinky na ischemicky reperfundovaný myokard byly zkoumány in situ modelu prasečího srdce. Tento antioxidant zlepšil v levé komoře tlak a maximální rychlost vzestupu tlaku a snížil tlak na konci diastoly levé komory srdce. Dále snížil peroxidaci lipidů a tvorbu tromboxanu, avšak zvýšil produkci prostaglandinů. Ve studiích in vitro vychytává OH<sup>-</sup> a halogenanové radikály (Kimura et al. 1990).

### **MK-477**

Jedná se o antioxidant, který má protizánětlivé účinky na zvířecích modelech (Halliwell & Gutteridge 2015).

Tato látka byla testována na krysím modelu, které měly zanícené tlapy. I když má tato látka značnou protizánětlivou účinnost, kvůli vysoké absorpci v kůži je scintigrafická detekce zánětu ztížena (Siu et al. 1998).

### **Chlorpromazin**

Antioxidační účinek této látky v mikrosomech může částečně záviset na jeho enzymové přeměně na hydroxylované produkty. V psychiatrické praxi se používá jako sedativum (Halliwell & Gutteridge 2015). Zjistilo se, že tento lék má antivirovou aktivitu proti SARS-CoV-2. Mohl by být tedy užitečným při léčbě pacientů s COVID-19 za předpokladu adekvátních a dobře provedených klinických studií (Stip et al. 2020).

Je schválený FDA. Tento lék se používá k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a akutní psychózy. Přesný mechanismus léku není znám, avšak se předpokládá, že antipsychotický účinek způsobuje postsynaptickou blokádu v D2 receptorech v mezolimbické dráze. Blokování D2 receptorů v nigrostriatální dráze způsobuje extrapyrimidové vedlejší účinky chlorpromazinu. Jeho účinnost je nízká a způsobuje neneurologické vedlejší účinky jako např. závratě, sucho v ústech, zadržování moči a další. Studie prokázaly, že je účinný při krátkodobé léčbě agresivního chování u dětí (Mann & Marwaha 2022).

### **Promethazin**

Tato látka inhibuje peroxidaci lipidů in vitro. Promethazin je antihistaminikum a sedativum (Halliwell & Gutteridge 2015). Jedná se o fenothiazinový derivát a antagonistu histaminového receptoru. Používá se pro symptomatickou úlevu od nevolností, zvracení, alergických stavů, nachlazení nebo také pro krátkodobou léčbu nespavosti u dospělých. Má několik vedlejších účinků na centrální nervový systém (CNS) jako je dezorientace, ospalost, kardiovaskulární příznaky a respirační deprese. Pokud je tento lék užíván zároveň s opiáty vyvolává halucinogenní účinky a může být tato kombinace smrtelná (Chiappini et al. 2021).

## **Ethoxyquin**

Tento antioxidant zpomaluje oxidaci lipidů, tím že zachytává volné radikály. Používal se ke konzervaci krmiva pro zvířata. Krmivo chrání před oxidací lipidů a vitamínu rozpustných v tucích. Na zvířecích modelech byly pozorovány jeho nepříznivé účinky jako je úbytek hmotnosti a změny v různých tkáních (ledviny, játra a další), a proto byla tato látka zakázána Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) (Pluym et al. 2023).

Poškozuje DNA v lidských lymfocytech a může indukovat apoptózu. U zvířat inhibuje mitochondriální elektronový transportní řetězec. V buňkách vaječníků křečka zvyšuje počet aberací. Ryby mohou ethoxyquin v orgánech a svalech akumulovat, a tak tato látka, přestože je její užití v potravinářském průmyslu zakázána, stále může být vnímána jako kontaminant v lidském potravním řetězci. Stále se však občas experimentálně využívá jako antioxidant v modelech prodloužení životnosti (tzv. longevity studies) (Błaszczyk et al. 2013), (González et al. 2023).

## **SUN-N8075**

Jedná se o antioxidant, který má neuroprotektivní vlastnosti. Ve studii in vitro snížil ROS na buňkách lidského neuroblastomu SH-SY5Y a chránil buňky před buněčnou smrtí, která byla způsobena 6-hydroxy dopaminem. Ve studiích in vitro a in vivo poskytuje SUN-N8075 neuroprotekcí v modelech PD. Tyto studie naznačují, že by mohla tato látka být použita k prevenci nebo k zpomalení progresu PD (Oyagi et al. 2008).

V další studii byla myším poškozena sítnice NMDA nebo vysokým nitroočním tlakem. SUN-N8075 snížila ztrátu buněk v gangliové vrstvě. Dále snížila počet apoptických buněk a expresi markeru oxidačního stresu v gangliových buňkách. Předpokládá se, že vychytávání radikálů má neuroprotektivní účinek proti poškození sítnice. Tato látka v potkaním modelu přechodné okluze střední cerebrální arterie potlačuje v mozkových membránách peroxidaci lipidů. Dále během mozkové ischemie a reperfúze zmírňuje poškození, které je způsobené ROS (Akane et al. 2011).

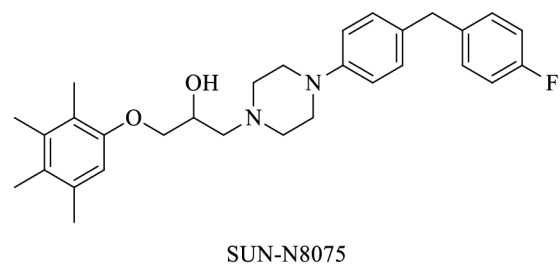
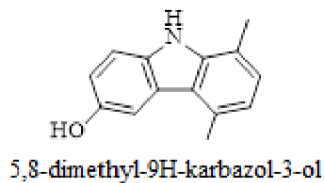
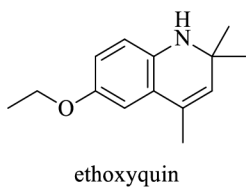
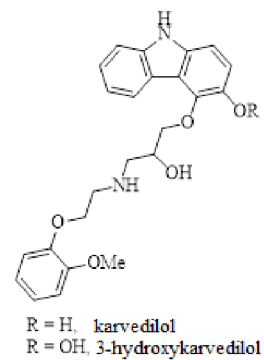
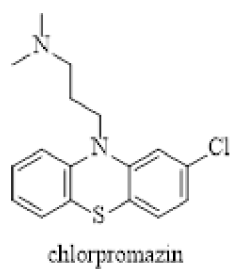
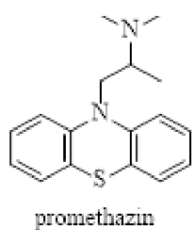
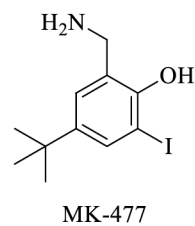
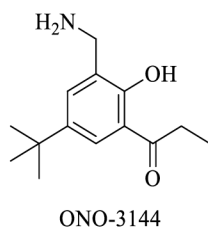
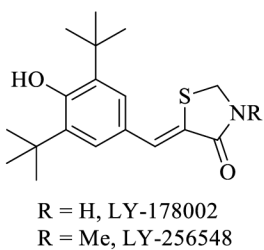
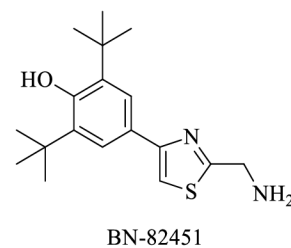
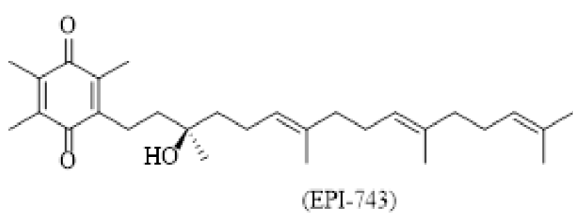
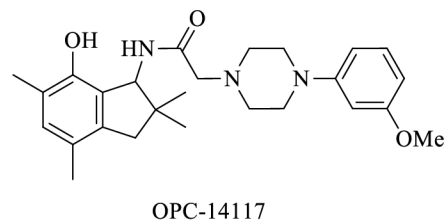
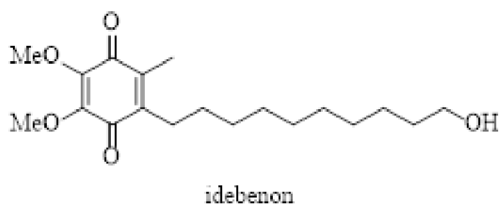
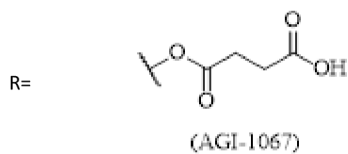
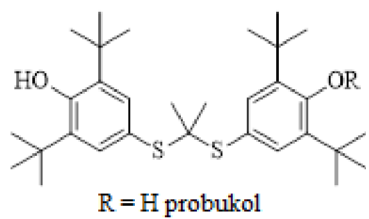
## **Karvedilol**

Jedná se o antihypertenzivum a o mírný inhibitor peroxidace lipidů in vitro (Halliwell & Gutteridge 2015). Patří mezi nejúčinnější beta-blokátory, které zlepšují životnost po infarktu myokardu (Benkel et al. 2022).

Tento lék je schválený FDA a požívá se při kardiovaskulárních onemocněních. U tohoto léku byla zaznamenána aktivita proti rakovině kůže (Shamim et al. 2023).

Má antioxidantní, protizánětlivé a antifibrotické účinky. Bylo prokázáno, že karvedilol a jeho metabolity aktivně vychytávají a inhibují tvorbu ROS. U této látky byl pozorován ochranný účinek u srdečního a jaterního ischemicko-reperfúzního poškození. Bylo prokázáno, že karvedilol spolu s propranololem (NSBB) snižují propustnost střev, a tím snižují bakteriální translokaci přes gastrointestinální sliznici. Avšak pacienti s diagnózou systolického krevního tlaku užívající NSBB mohou mít zvýšený výskyt hepatorenálního syndromu a kratší délku života (Gillespie et al. 2023).





Obrázek 10 vzorce ostatních inhibitorů řetězových reakcí

### 3.3.4.1 BHA, BHT, TBHQ

Jedná se o syntetické fenolické antioxidanty, které jsou v současnosti nejběžněji používanými přídatnými látkami v potravinách (Xu et al. 2021). Fenolové sloučeniny patří mezi primární antioxidanty, které vychytávají volné radikály. Fenolické antioxidanty mohou donovat atomy vodíku lipidovým radikálům a následně vytvářet lipidové deriváty a antioxidační radikály, které jsou stabilnější a hůře dostupné pro podporu autooxidace (Shahidi & Ambigaipalan 2015). Antiradikálová aktivita fenolických sloučenin je způsobena přítomností fenolických hydroxylových skupin (Boulebd 2020). Za určitých podmínek mohou reagovat s peroxidy, které vznikají v potravinách a zamezovat znehodnocování potravin (Xu et al. 2021). Do potravinových výrobků se přidávají záměrně k zamezení nebo oddálení oxidace lipidů během zpracování a skladování tuků, olejů a potravin obsahující tuky (Gulcin 2020). Prodlužují trvanlivost a stabilitu potravin. Toxicita těchto látek byla rozsáhle zkoumaná, avšak je stále diskutabilní. Obecně jsou tyto látky vnímány jako bezpečné, leč některé studie naznačují, že mohou způsobovat rakovinu žaludku, což bylo zjištěno u krys. Nicméně je nutné podotknout, že tyto studie využívaly poměrně vysoké koncentrace, které se přirozeně v potravinách nevyskytují (Xu et al. 2021).

#### **BHA (butylhydroxyanisol)**

Jedná se o antioxidant rozpustný v tucích, který se přidává do olejů a emulzí (Boulebd 2020). Skládá ze směsi dvou isomerů, zhruba 90 % tvoří 3-BHA (3-terc-butyl-4-hydroxyanisol) a 10 % 2-BHA (2-terc-butyl-4-hydroxyanisol) (Velíšek & Hajšlová 2009). Působí synergicky s BHT, TBHQ a galláty. Společně tyto látky mají vyšší antioxidační účinek (Shahidi & Ambigaipalan 2015). Používá se v obalových materiálech pro potraviny. Z obalového materiálu může BHA migrovat do potravin (Velíšek & Hajšlová 2009). Dále se používá v kosmetickém, farmaceutickém a potravinářském průmyslu. Potraviny chrání před oxidací lipidů a volných mastných kyselin. Ačkoliv tato látka patří mezi bezpečné, FDA studie ukázaly, že je spojována se zhoubnými a nezhojnými nádory v přední části žaludku potkanů. Avšak na buněčné úrovni BHA vykazuje potenciální antikancerogenní a antioxidační účinky (Baran et al. 2021). Studie ukázaly, že má silný cytotoxický účinek na lidské astrocyty a je toxický při vývoji embrya zebřičky pruhované (Xu et al. 2021).

#### **BHT (butylhydroxytoluen)**

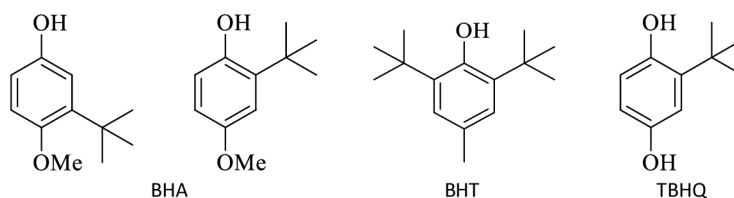
Dříve se nazýval Ionol (Velíšek & Hajšlová 2009). Má podobné vlastnosti jako BHA (Boulebd 2020). Oproti BHA není BHT tak účinný, ale je účinnějším antioxidantem živočišných tuků (Shahidi & Ambigaipalan 2015). Stejně jako BHA se používá v obalových materiálech pro potraviny (Velíšek & Hajšlová 2009). Je kardiotoxický a může být potenciálním teratogenem pro vodní organismy (Xu et al. 2021). Řada studií prokázala, že tato látka může při vysokých dávkách způsobit vnitřní i vnější krvácení, což může být smrtelné u některých myší a morčat. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny uvedla, že BHT pro člověka není karcinogenní (Shahidi & Ambigaipalan 2015).

Použití BHA a BHT u laboratorních zvířat ve vysokých dávkách způsobily poškození jater a karcinogenezi (Shahidi & Ambigaipalan 2015). I přesto, že mají BHA a BHT nízkou toxicitu, nebyly příliš zkoumány jako terapeutické látky. Vzhledem k údajným problémům

s toxicitou BHA a BHT, (které byly způsobeny vysokými dávkami) je snaha tyto konzervační látky nahradit v některých potravinách přírodními fenolovými sloučeninami, jako jsou flavonoidy, hydroxytyrosol nebo rozmarýnové antioxidanty. Avšak tyto přírodní látky mohou být ve velmi vysokých dávkách stejně toxické jako syntetické látky (Halliwell & Gutteridge 2015).

### TBHQ (2-terc-butylhydrochinon)

Je antioxidant, který je jediný difenol. Všechny degradační produkty TBHQ mají antioxidační aktivitu dokonce vyšší než tato látka. Řadíme ji k nejlepším antioxidantům tuků na smažení (Velíšek & Hajšlová 2009). Je vysoce účinným konzervantem nenasycených rostlinných olejů, živočišných tuků a masných výrobků (Shahidi & Ambigaipalan 2015). TBHQ reaguje s peroxylovými radikály za vzniku semichinonového rezonančního hybridu. Řada studií prokázala, že tato látka v in vitro způsobuje štěpení DNA. Ve vysokých dávkách u laboratorních zvířat má negativní účinky jako prekurzor nádorů žaludku. TBHQ a jeho metabolit TBQ byly v buňkách lidské monocytární leukémie U937 cytotoxické (Shahidi & Ambigaipalan 2015). TBHQ v telecím brzlíku vyvolal tvorbu 8-OHdG (Baran et al. 2021).



Obrázek 11 – vzorce inhibitorů řetězových reakcí užívaných v potravinářském průmyslu

#### 3.3.4.2 Galláty

Galláty jsou estery kyseliny gallové a jsou obsaženy v malém množství v potravinách rostlinného původu. Jsou synergické s BHA a BHT. Použití gallátů s TBHQ je zakázáno. Galláty oproti BHA, BHT a TBHQ jsou polárnější. Účinnost gallátů je vyšší v tucích, které neobsahují vodu. V porovnání s BHA a BHT jsou rozpustnější, ale méně aktivní v emulzích (Velíšek & Hajšlová 2009). Jedná se o antioxidanty, které se používají jako konzervační látky v potravinářském, kosmetickém a farmaceutickém průmyslu (Latos-Brozio & Masek 2020).

Většina studií byla zkoumána na izolovaných buněčných kulturách nebo v bezbuněčných systémech, a proto se nevyskytl problém nízké absorpce nebo metabolismu. Na zvířecích modelech in vivo je zapotřebí, aby koncentrace gallátů byly na fyziologicky vyšších úrovních. Je to důležité proto, aby se dosáhlo určitého množství koncentrace na úrovni tkání, avšak tyto vyšší koncentrace způsobují toxicitu. Galláty snadno pronikají skrz BBB a díky své antioxidační aktivitě vychytávají volné radikály. Některé studie in vitro nebo in vivo používaly tyto látky v nízké koncentraci a zjistilo se, že vykazují antioxidační a antiapoptické účinky. V modelových onemocněních jako je rakovina, byla tato látka použita ve vysokých koncentracích a zjistilo se, že v těchto dávkách vykazuje prooxidační aktivitu s indukcí apoptózy (Kosuru et al. 2018).

### **Propyl-gallát**

Používá se jako účinný antioxidant v léčivech a kosmetice, kde slouží ke stabilizaci vitamínu, éterických olejů a dalších (Nguyen et al. 2021). Dále se využívá ke stabilizaci kosmetických a potravinářských obalových materiálů. Přidává se do jedlých tuků, olejů, majonéz a dalších (Shahidi & Ambigaipalan 2015). Jedná se o poměrně nestálou sloučeninu, a proto není vhodný pro tuky na smažení. Je vhodný pro ustálení živočišných tuků jako je máslo, lůj atd. Propyl-gallát tvoří modročerné komplexy s ionty železa, a proto se vždy používá společně s chelatačními činidly (Velíšek & Hajšlová 2009). Kromě antioxidantní aktivity vykazuje protizánětlivé, antiangiogenní a protinádorové účinky (Nguyen et al. 2021). Propyl-gallát a jeho metabolit kyselina gallová vykazují jaterní toxicitu a zvyšují karcinogenezi. Propyl-gallát je cytotoxický pro izolované potkaní hepatocyty, protože poškozuje mitochondrie, což vede k úbytku ATP. Řada studií prokázala, že antioxidantní a cytoprotektivní vlastnosti této látky se mohou za přítomnosti Cu (II) změnit na cytotoxické, genotoxické a prooxidační (Shahidi & Ambigaipalan 2015). Nadměrné užívání této látky může způsobovat potenciální zdravotní rizika. Ve vysokých dávkách je smrtelný pro hepatocyty, což vede k mitochondriální dysfunkci a ztráty výživy (Priscilla & Wang 2022).

### **Propofol (2,6-disopropylfenol)**

Jedná se o nitrožilní hypnotikum, které se používá k celkové anestezii u lidí. Existuje mnoho farmakodynamických a farmakokinetických modelů pro tuto látku. Klinicky nejvýznamnější jsou farmakodynamické interakce, které jsou s ostatními hypnotiky spíše aditivní, zatímco s opioidy bývají vysoce synergické (Sahinovic et al. 2018).

Tato látka má antioxidantní vlastnosti in vitro, avšak není jasné, zda přispívají k jeho účinkům in vivo. Propofol je účinná látka anestetika diprivanu, který se podobá BHT a vykazuje antioxidantní účinky in vitro v množstvích, která mohou být přítomna in vivo během anestezie. Nicméně je zapotřebí více studií, které by toto tvrzení potvrdilo (Halliwell & Gutteridge 2015).

Nedávné studie uvedly, že tato látka inhibuje tumorigenezi a vývoj hepatocelulárního karcinomu v závislosti na dávce (Wu et al. 2023).

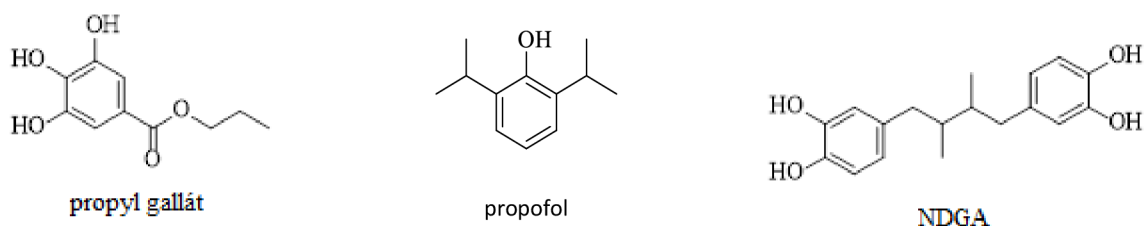
Ve studii na lidech byl podáván propofol a dexmedetomidin u pacientů se sepsí, kteří byli mechanicky ventilováni. U těchto pacientů byla tato nemoc velmi závažná. Bylo zjištěno, že obě tyto látky byly stejně účinné, pokud se jedná o dny bez akutní mozkové dysfunkce a dny bez ventilace (Hughes et al. 2021).

### **NDGA (kyselina nordihydroguaiaretická)**

Přírodně se vyskytuje jako metabolit v pryskyřičných exudátech *Larrea divaricata* (americký kreosotový keř) a v některých dalších rostlinách. Jedná se o silný inhibitor lipoxygenázy, který váže ionty železa a je určitým způsobem toxický pro zvířata (Halliwell & Gutteridge 2015).

Tato látka má slibné účinky při léčbě mnoha onemocnění např. u kardiovaskulárních onemocnění, neurologických poruch a rakoviny. Tento silný antioxidant je in vitro účinným lapačem ROS jako je ONOO<sup>-</sup>, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, OH<sup>•</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a HClO. In vivo byl schopný zabránit nitraci plicního tyrosinu, která byla indukována ozonem. Některé studie naznačují, že může

vykazovat protinádorové účinky prostřednictvím apoptózy v řadě buněčných linií včetně karcinomu pankreatu, rakoviny prsu a další. Jiné studie prokázaly, že tato látka je schopná blokovat apoptózu TNF- $\alpha$  nebo ligandem CD95 (Lü et al. 2010).



Obrázek 12 – vzorce dalších brzdíčů řetězových reakcí

### 3.3.5 Glutathion peroxidáza (GPx) inhibiční látky

Funkce enzymu GPx byly popsány výše (viz kapitola 3.2.1.).

Tyto enzymy se nacházejí v každé buňce a tkáni, byly vyvinuty tak, aby mimikovaly aktivitu GPx a účinně rozkládaly  $H_2O_2$  na  $H_2O$  a molekulární kyslík. Mezi mimetika GPx patří sloučeniny s monoselenem a diselenem (Day 2008). V aktivních místech enzymů GPx hraje klíčovou roli selenocystein, a proto byla snaha vytvořit nízkomolekulární sloučeniny selenu, které mají podobnou katalytickou aktivitu jako tato látka (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### Ebselen (2-fenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on)

Ebselen neboli PZ51 se řadí mezi nejlepší mimetikum na světě. Tato látka byla jedna z prvních vyvinutých GPx mimik na bázi selenu. V přítomnosti redukujících ekvivalentů jako je GSH, *N*-acetylcystein a dihydrolipoát katalyticky odstraňuje peroxidy. Na proteinech může ebselen snadno vázat buněčné thiolové skupiny, což může ztížit vysvětlení jeho biologických účinků, protože mnoho buněčných proteinů má ve svých katalytických doménách reaktivní thiohy (Day 2008). Tato látka má antioxidační aktivitu in vitro, vychytává volné radikály např. HOCl,  $^1O_2$ , ONOO $^-$  a další. Avšak tato funkce není jeho jedinou, může také inhibovat 5-lipoxygenázu a 15-lipoxygenázu a iNOS. Může mít přímý inhibiční účinek na produkci ROS a fagocytů (Halliwell & Gutteridge 2015). Podává se perorálně a zřejmě je u zvířat i lidí dobře snášen. Bylo prokázáno, že tato látka má ochranný účinek v mnoha buněčných kulturách a na zvířecích modelech lidských onemocnění (Day 2008). Vzhledem k jeho vlastnostem nelze předpokládat, že za jeho ochranný účinek je zodpovědná pouze jeho antioxidační aktivita (Halliwell & Gutteridge 2015).

Bylo zjištěno, že ebselen snižuje expresi iNOS v hipokampálních plátcích potkanů, kteří byli vystaveni kyslíko-glukózové deprivaci. Jedná se tedy o model ischemických poruch. V další studii in vivo eliminoval peroxidaci lipidů, která byla způsobena chinolinem (Durand 2013).

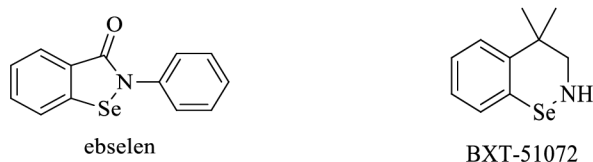
Analogy ebselenu mají ochranné účinky v omezeném počtu systémů buněčných kultur a ve zvířecích modelech lidských onemocnění. Bylo zjištěno, že sloučeniny, které obsahují diselenidy a ditelluridy mají vyšší schopnost katalyticky vychytávat peroxidy než samotný ebselen (Day 2008).

### BXT-51075

Jedná se o analog ebselenu, který má zřejmě vyšší potenciální účinky proti oxidačnímu stresu v buněčných kulturách oproti ebselenu (Halliwell & Gutteridge 2015).

### BXT-51072

Tento analog ebselenu má zvýšenou aktivitu a účinnost v buňkách a v buněčných systémech oproti ebselenu (Day 2008). In vitro inhiboval zánětlivou reakci v endoteliálních buňkách, snižoval oxidační poškození a zabraňoval smrti neuronů na myším modelu srdeční ischemie-reperfuze a snižoval velikost infarktu (Forman & Zhang 2021). Tato látka má silný antioxidační účinek. V jedné studii byla tato látka orálně podávána pacientům s UC a bylo zjištěno, že chrání zanícenou sliznici tlustého střeva před nitrací a oxidací (Al-Madbooly et al. 2020). Studie in vitro a in vivo ukázaly, že BXT-51072 je schopen chránit buňky před ROS, inhibovat zánět a katalyzovat lipidové peroxidy (Asaf et al. 2007).



Obrázek 13 – vzorce inhibitorů glutathion peroxidázy

### 3.3.6 Lazaroidy v (21 – aminosteroidy)

Byla snaha přidat antioxidační účinky k léčivům s jinými terapeutickými vlastnostmi jako jsou látky, které snižují hladinu cholesterolu, agonisté peroxisomového aktivovaného proliferátoru alfa (PPAR alfa) nebo gama receptorů, blokátory iontových kanálů nesteroidních protizánětlivých léků (NSAIDs), antiarytmika, jako je lidokain, a sloučeniny, které inhibují elastázu, iNOS nebo nNOS. Původní myšlenka při vývoji lazaroidů jako neuroprotektivních látek byla, že se ke steroidnímu nukleu přidá molekula s antioxidačními vlastnostmi. Jelikož se uvádělo, že vysoké dávky methylprednisolonu po traumatu účinně snižují peroxidaci mozkových lipidů a zlepšují klinický výsledek. Avšak není jisté, jestli toto tvrzení je pravdivé. Lazaroidy inhibují peroxidaci lipidů závislé na železe v mozkových homogenátech in vitro. Tyto látky na různých zvířecích modelech traumatického poškození mozku nebo míchy působily neuroprotektivně. Zatím je nedostatek důkazů, že tyto látky mají antioxidační účinek in vivo (Halliwell & Gutteridge 2015).

Lazaroidy působí proti peroxidaci lipidů vychytáváním volných radikálů nebo stabilizací membrán (Kavanagh & Kam 2001).

### U-74006F (Tirilazad mesylát)

Jedná se o nejvíce studovaný lazaroid, někdy také nazývaný freedox. Tato látka byla zkoumaná několika klinickými studiemi, které se zabývaly léčbou mrtvice nebo traumatickým poškozením nervového systému. Bohužel ve většině případech nebyl pozorován žádný klinický přínos. U cévní mozkové příhody byly dokonce pozorovány možné škodlivé účinky. Studie u subarachnoidálního krvácení u pacientů mužského pohlaví naznačily mírný přínos, avšak u žen žádný účinek nebyl pozorován, údajně kvůli tomu, že lék je u žen rychleji metabolizován. Zřejmě se tato látka hromadí v BBB a je možné, že chrání mikrovaskulární

endotel, avšak jeho průnik do mozku je omezený (Halliwell & Gutteridge 2015). Ve studii na zvířecích modelech tato látka zabraňuje vyšší propustnosti BBB u akutního traumatu a subarachnoidálního krvácení (Kavanagh & Kam 2001).

U101033E, U-104067F jsou pyrrolopyrimidiny, což jsou antioxidanty, které jsou podobné U-74006F a zřejmě pronikají do mozku snadněji než U-74006F (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### **U101033E(2,4-dipyrrolizino-9-(2-morfolinoethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrimido[4,5-b]indol)**

Jedná se o látku, která je potenciálně užitečná při mrtvici, poranění hlavy a dalších onemocnění, ke kterým přispívá oxidační stres. V několika modelech buněčného poškození způsobené oxidačním stresem včetně ischemie/reperfuze, bylo předběžné podání této látky prospěšné a vedlo k významnému snížení poškození neuronů (Lauderback et al. 2000).

Tato látka snižuje peroxidaci lipidů po různých typech poškození CNS. Tato látka poměrně snadno prochází skrz BBB. Snižuje ischemické poškození pyramidálních neuronů CA1. Protože působí na parenchymální buňky v mozku předpokládá se, že je účinný u experimentálních studií subarachnoidálního krvácení a mozkové ischemie (Turner et al. 1999).

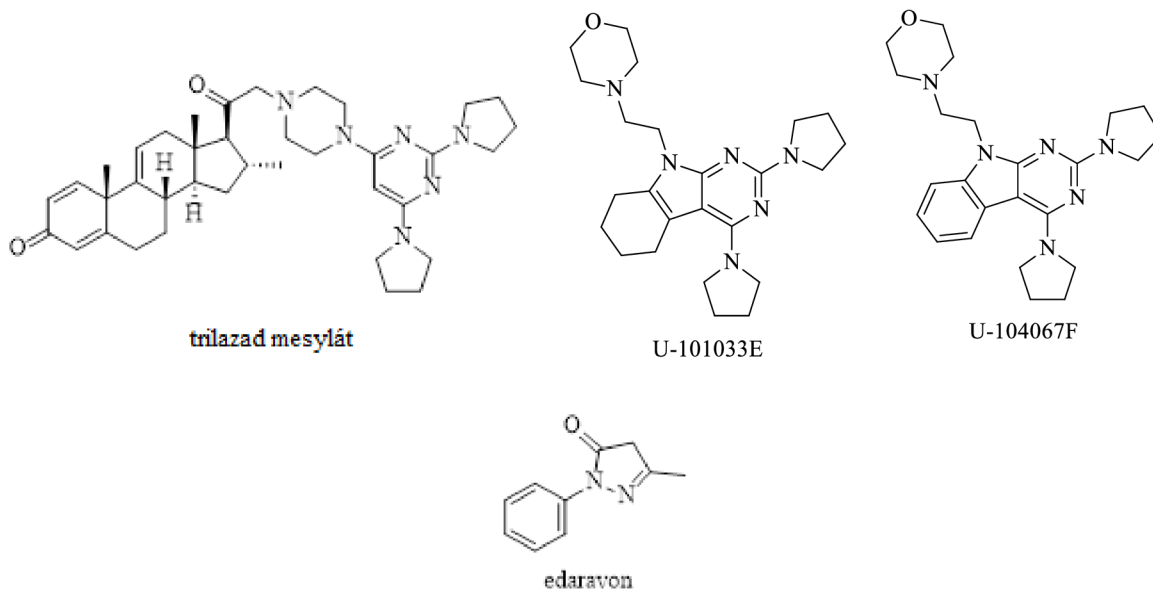
#### **U-104067F (hemihydrát hydrochloridu)**

Jedná se o sloučeninu, která poměrně snadno proniká skrz BBB. Tato látka spolu s U101033E byla testovaná na pískomilech mongolských. Bylo zjištěno, že tyto látky významně tlumí postischemické ztráty dopaminergních nigrostriálních neuronů. Ačkoliv žádná z těchto látek nebyla zcela účinná, obě tyto látky snižují degeneraci nejméně o polovinu (Andrus et al. 1997).

#### **Edaravon (MCI-186)**

Je dalším lékem, který se testuje u pacientů po mrtvici, u kterých byl určitý přínos této látky (Halliwell & Gutteridge 2015). Tento lék byl schválen v Japonsku pro léčbu pacientů s ALS a pacientů, kteří prodělali akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (Homma et al. 2019). Byl také navržen u zvířecích modelů srdečních a kloubních zánětů, protože se předpokládá, že by mohl být prospěšný. Možná jsou jeho účinky spíše protizánětlivé než antioxidantní (Halliwell & Gutteridge 2015). Tento syntetický antioxidant je testován jako sekvestrant volných radikálů a bylo zjištěno, že účinně odstraňuje lipidový peroxid a OH radikály pomocí přenosu elektronu na radikál, a tím dochází k ochraně neuronů. U pacientů s ALS eliminuje nitrosativní stres v mozkomíšním moku (Yoshino 2019).

Ve studii *in vitro* na buněčné linii odvozené od myšičího hepatomu se ukázalo, že edaravon vykazuje silnou aktivitu při záchraně buněk před feropoptózou. Tato látka způsobila pokles produkce mitochondriálního superoxidu i přesto, že edaravon se superoxidem reaguje slabě (Homma et al. 2019).



Obrázek 14 – vzorce lazaroidů

### 3.3.7 Thioly

Endogenní antioxidant GSH má mnoho důležitých funkcí v těle, které byly popsány výše (viz kapitola 3.2.1.).

GSH slouží jako zásobárna redukujícího cysteinu, který chrání sulfhydryly bílkovin před nevratnou oxidací. Thiolové sloučeniny jsou známé pro své antioxidantní vlastnosti (Deneke 2001). Vychytávají četné ROS, ale mohou být také cytotoxické, protože částečně vytvářejí kyslíkové a sírné radikály. Cystein se oxiduje mnohem rychleji než GSH nebo *N*-acetylcystein a je určitým způsobem cytotoxičtější. Zjistilo se, že homocystein *in vivo* má prooxidací účinky (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### Deriváty glutathionu

Samotný GSH není účinně transportován do většiny buněk, a pokud je podáván exogenně, v plazmě je rychle degradován. Proto byly vyvinuty deriváty GSH (např. monoethyl a diethyl estery), které jsou lipofilní, snáze jsou transportovány skrze buněčné membrány a v plazmě jsou odolné vůči degradaci  $\gamma$ -glutamyltranspeptidázou. Po vstupu do buněk jsou tyto látky rychle hydrolyzovány nescifickými esterázami a vytváří GSH. V mnoha studiích na buněčných a na zvířecích modelech byla zjištěna vysoká účinnost těchto esterů GSH. Zvířatům byla podávána subkutánní nebo intraperitoneální injekce esterů GSH, která dokázala zvýšit hladinu GSH v různých tkáních včetně jater, ledvin, sleziny, srdce, slinivky, avšak v mozku nikoliv (Forman & Zhang 2021).

#### *N*-acetylcystein

Je jedním z nejvíce studovaných antioxidantních činidel pro terapeutickou léčbu (Forman & Zhang 2021). Tento acetylovaný prekurzor aminokyseliny L-cysteinu je farmaceuticky dostupný intravenózně, orálně nebo inhalačně. Jeho toxicita je relativně nízká a má mírné vedlejší účinky jako je zvracení, nevolnost, rýma, svědění a zvýšená tepová



frekvence (Samuni et al. 2013). Prostřednictvím aniontového výměnného proteinu se rychle vstřebává do buněčné membrány. Jeho antioxidační funkce je zprostředkována díky GSH. Používá se k léčbě mnoha patologických stavů jako je cystická fibróza, nefropatie a jaterní toxicity (způsobená paracetamolem). Tato látka se testuje ve studiích na zvířatech a v klinických studiích, kde se zkoumá pro prevenci nebo léčbu mnoha onemocnění. Avšak výsledky těchto studií jsou rozporuplné a dosud nebylo dosaženo konsenzu. Oxidační stres je sekundárním faktorem u těchto onemocnění, a proto je léčebný účinek *N*-acetylcysteinu nedostatečný (Forman & Zhang 2021).

U pacientů s plicní fibrózou byla tato látka podávána intravenózně. Způsobila závažné toxické účinky a došlo ke zvýšení GSH (Deneke 2001). Studie, které zkoumaly schopnost *N*-acetylcysteinu procházet BBB jsou rozporuplné. Některé studie naznačují, že tato látka se distribuje do většiny tkání, kromě mozku a míchy. Jiné studie uvedly, že tato látka, pokud byla podávána krysám intraarteriálně do krční tepny, tak procházela BBB velmi dobře. V další studii byl myším *N*-acetylcystein aplikován injekcí do jugalární žíly a většina této látky prošla přes BBB (Samuni et al. 2013).

#### ***N*-acetylcystein amid (AD4)**

Jedná se o derivát *N*-acetylcysteinu. Bylo zjištěno, že tato látka prochází přes BBB na rozdíl od *N*-acetylcysteinu (Halliwell & Gutteridge 2015).

Díky této schopnosti má zvýšenou biologickou dostupnost v CNS. Tato látka zatím nebyla použita ve studiích na lidech (Bhatti et al. 2018). Bylo prokázáno, že zvyšuje buněčné hladiny GSH a zmírňuje poruchy související s oxidačním stresem jako je AD, PD a roztroušená skleróza. Účinky této látky na alergické onemocnění dýchacích cest jako je astma však nejsou známy, proto byla uskutečněna studie, ve které byla tato látka podávána myším, které byly inhalované ovalbuminem. Bylo zjištěno, že *N*-acetylcystein amid zmírňuje zánět dýchacích cest a hyperaktivitu tím, že reguluje aktivaci nukleárního faktoru-kappa B a hipoxii indukovatelného faktoru-1-alfa a snižuje tvorbu ROS u alergického onemocnění dýchacích cest (Lee et al. 2007).

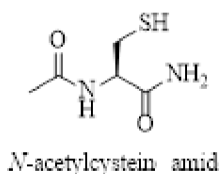
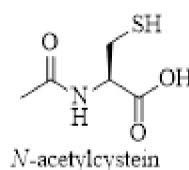
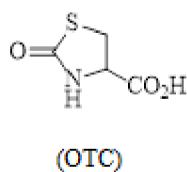
Tato látka byla podávána myším, u kterých byla způsobena reakce štěpu proti hostiteli (GvHD). Bylo zjištěno, že léčba touto látkou prodloužila myším délku života a snížila závažnost GvHD u myši, které byly podrobeny alogenní transplantaci hematopoetických buněk. Dále snížila prozánětlivé cytokiny jako např. IL-6, IL-1 $\beta$  a další. Naopak v myším séru zvýšila protizánětlivý IL-4. *N*-acetylcystein amid ve slezině snížil akumulaci ROS. Tato studie ukázala, že tato látka má spíše profylaktický účinek v akutním myším modelu GvHD oproti *N*-acetylcysteinu. Avšak *N*-acetylcystein amid nebyl schopen zcela eliminovat výskyt akutní GvHD (He et al. 2022).

Tato látka vykazuje ochranné účinky proti autoimunitní encefalomyelitidě, která je způsobena MOG a proti toxicitě MPTP u potkanů (Halliwell & Gutteridge 2015).

### OTC (*L*-2-oxothiazolidin-4-karboxylát)

Jedná se o lipofilní cysteinový prekurzor. Může procházet přes plazmatické membrány pomocí difuzních procesů. Bylo zjištěno, že u zdravých lidských dobrovolníků perorální podávání OTC zvyšuje plazmatickou hladinu cysteinu, ale hladinu GSH nikoliv. Avšak po určité době (dvě až tři hodiny) došlo v lymfocytech ke zvýšení GSH i cysteinu (Deneke 2001).

OTC může být *in vivo* hydrolyzován na cystein, což může vést ke zvýšené syntéze GSH. Byl testován u osob nakažených virem lidského imunodeficitu (HIV) a zjistilo se, že má tato látka zjevný přínos. Dále zmírňuje poškození dýchacích cest indukované alergenem u myšičího modelu astmatu, u kterého částečně snížila produkci VEGH (Halliwell & Gutteridge 2015).



Obrázek 15 – vzorce thiolů

#### 3.3.7.1 Ostatní thiooly

Bylo popsáno několik strukturně modifikovaných forem kyseliny lipoové, které mají zvýšenou antioxidační aktivitu. Některé z těchto látek mohou procházet přes BBB. U celé řady thiolů byla zkoumána jejich schopnost ochrany buněk a zvířat před ionizujícím zářením. Mezi tyto látky řadíme GSH, cystein, bucillamin, cysteamin, dimerkarpol, penicilamin a mesna (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### Bucillamin (*N*-(2-merkapt-2-methylpropionyl)-*L*-cystein)

Jedná se o sloučeninu, která je odvozena od cysteinu. Používá se k léčbě chronického multisystémového zánětlivého onemocnění (Mazor et al. 2006).

V Japonsku se běžně používá jako antirevmatoidní lék, avšak jeho účinek není tak silný jako účinek methotrexátu. Bucillamin způsobuje intersticiální pneumonii, což je jeho vedlejší účinek. Bucilaminem byla léčená stará žena s revmatoidní artritidou a s dušností. Po vysazení tohoto léku byla pacientka úspěšně léčena systémovou léčbou kortikosteroidy s intravenózním metylprednisolonem a perorálním prednisolonem (Fukada et al. 2019).

Příznivý účinek této látky u pacientů *in vivo* s revmatoidní artritidou by mohl být způsobený protizánětlivými nebo antioxidačními vlastnostmi. Několik studií na zvířatech naznačuje, že tato látka může zmírňovat poškození částečně zvýšením intracelulární hladiny thiolů při infarktu myokardu, kardiokirurgických operací a dalších akutně zánětlivých

syndromech. Na modelu psů bucilamin snížil velikost infarktu myokardu po ischemii/reperfuzi a chránil před poškozením jater indukované oxidačním poškozením. V další studii chránil buňky a plicní tkáň před aerosolovými výfukovými plyny z diesellových motorů tím, že snižoval peroxidaci lipidů a oxidaci proteinů a zároveň doplňoval obsah thiolu v plicích (Mazor et al. 2006).

### **Penicillamin**

Je aminokyselina, která obsahuje síru a řadí se do skupiny aminothioliů. Nevhodná dávka může způsobit vedlejší účinky jako jsou vředy v ústech a ztráta chuti (Hu et al. 2022). Jedná se o chelatační činidlo, které je schváleno FDA a používá se při léčbě cystinurie, Wilsonovy choroby, revmatoidní artritidy a intoxikace těžkými kovy. Kvůli toxicitě při revmatoidní artritidě bylo použití penicilaminu omezeno. Jedná se o relativně stabilní antioxidant *in vivo*, protože je odolný proti oxidáze L-aminokyseliny nebo proti cysteindesulhydráze. Studie *in vitro* u rakoviny plic a ústní dutiny prokázaly, že penicilamin chrání před škodlivými účinky cigaretového kouře. Díky jeho antialdehydovým a protizánětlivým vlastnostem je schopný předcházet redoxním reakcím mezi slizničními tkáněmi a cigaretovým kouřem (Ishak & Abbas 2013).

Penicilamin a bucilamin u pacientů s revmatoidní artritidou mohou vyvolávat vedlejší účinky tvorbou siřných radikálů. Tyto radikály se vážou na bílkoviny a vytvářejí nové antigeny (Halliwell & Gutteridge 2015).

### **Merkaptoethyl guanidin**

Tato látka má neuroprotektivní, kardioprotektivní a radioprotektivní účinky (Que et al. 2013). Merkaptoethyl guanidin je účinný vychytávač  $\text{ONOO}^-$  a  $\text{HOCl}$  a inhibuje iNOS. Tato látka má příznivé účinky v několika zvířecích modelech zánětu (Halliwell & Gutteridge 2015). Je účinným v prevenci cytotoxických účinků, které souvisejí s nadprodukcí radikálů  $\text{NO}$  a tvorbou  $\text{ONOO}^-$ . U potkaního endotoxinového šoku zabráňuje hypotenzi (Panas et al. 1998).

### **Cysteamin (2-merkaptoethylamin)**

Jedná se o aminothiol, který je syntetizovaný buňkami v lidském těle během metabolického cyklu koenzymu A. Tento lék je schválený FDA a používá se k léčbě cystinózy (Atallah et al. 2020). Kromě této nemoci se používá i pro léčbu lysozomální poruchy a byl hodnocen pro léčbu neurodegenerativních poruch (Paul & Snyder 2019). Je účinnější než cystein a může procházet přes BBB (Paul & Snyder 2019).

Cysteamin má vlastnosti jako je jeho hořká chuť, nepříjemný zápach, hygroskopičnost, chemická nestabilita a špatný farmakokinetický profil, omezují jeho účinnost. Proto se používají zapouzdřovací systémy, aby se zamezilo těmto nežádoucím vlastnostem cysteaminu. Jedná se o jeden z neúčinnějších thiolových derivátů, který má ochranné účinky před ionizujícím zářením. Mnoho studií testovalo jeho radioprotektivní účinek a jeho mechanismus na modelech bakterií, myších a buněčných lidských linií (Atallah et al. 2020).

Předávkování cysteaminem způsobuje vedlejší účinky jako je bolest hlavy, závratě, vyrážka a únava (Karimi-Maleh et al. 2020).

U ozářených drozofil a myši snížil úmrtnost, avšak mutagenním účinkům způsobeným zářením nezabránil. Tato látka má antimalarické účinky, které zabraňují replikaci parazita *Plasmodium falciparum* in vivo. Dále má zřejmě anti-HIV-1 (protilátka proti viru HIV-1) účinky. V léčbě některých myších modelů neurodegenerativních onemocnění jako je PD a v klinické studii při léčbě pacientů s HD pomocí této látky, byly pozorovány vedlejší účinky jako je nevolnost, vyrážky a špatný dech. Avšak i přes tyto vedlejší účinky byl téměř všemi pacienty dobře snášen (Paul & Snyder 2019).

### **Dimerkaprol (2,3-dimerkapto-1-propanol)**

Jedná se o chelátový lék, který je schválený FDA. Používá se k léčbě toxické expozice arsenu, rtuti, zlatu a olovu. Tato látka se používala ve druhé světové válce jako chemická zbraň. Jedná se o protilátku proti arzeniku a lewistu. Ještě, než byl vyvinut penicilamin a trientin byla tato látka jediným lékem pro vylučování mědi u Wilsonovy choroby. Tato látka je lipofilní a prochází skrz BBB, distribuuje se do všech tkání (mozek, játra, ledviny, a tenké střevo). Dimerkaprol tvoří stabilní pětičlenný kruh mezi svými sulfhydrylovými skupinami a některými těžkými kovy, a tím neutralizuje jejich toxicitu a podporuje eliminaci (Dawn & Whited 2022).

Tato látka byla testovaná spolu s jeho derivátem DMPS in vitro na modelu uštknutí hadem. Bylo zjištěno, že tyto látky silně antagonizují aktivitu  $Zn^{2+}$  toxiny metaloproteináz hadího jedu (Albulescu et al. 2020).

### **Mesna (2-merkaptioethansulfonát sodný)**

Jedná se o detoxikační lék schválený FDA, který se používá ke snížení hemoragické cystitidy způsobené ifosfamidem nebo cyklofosfamidem. Mesna se nejprve inaktivuje na dimesnu v krevním řečišti a jakmile je infiltrována ledvinami a vylučována do močového měchýře je znovu aktivována. Tato látka detoxikuje akrolein, který se hromadí v močovém měchýři. Mesna působí jako sulfhydrylový donor, který vytváří konjugovanou vazbu s akroleinem a následně jej inaktivuje, a tím zabraňuje hemoragické cystitidě nebo krvácení v důsledku podráždění močového měchýře. Vedlejšími účinky jsou zvracení, nevolnost, bolest břicha a další. Podává se buď injekcí nebo perorálně (Reddy & Winston 2022).

Mesna působí proti oxidativnímu stresu a kognitivním změnám vyvolanými chemoterapeutickými léky. U pacientů s hemoragickou cystitidou, kteří byli léčeni tímto antioxidačním lékem nebylo pozorováno zvýšení 4-HNE v krvi, což bylo potvrzeno i na zvířecích modelech (Cauli 2021).

### **Merkapto propionylglycin**

Jedná se o thiolový lék, který se používá u Wilsonovy choroby, revmatoidní artritidy a při otravách těžkými kovy (Huang et al. 2011).

Tato látka má příznivé účinky při prevenci ischemicko-reperfúzní poranění srdce v důsledku infarktu myokardu nebo kardiokirurgické operace. Avšak jsou zapotřebí další studie, aby se zjistila účinnost při zvracení a abnormalit v srdci, které byly vyvolané ischemicko-reperfúzí (Bartekova et al. 2018).

U psů, kteří trpěli cystinurií, byli perorálně léčeni touto látkou. Bylo zjištěno, že tato látka má dobrý profylaktický účinek a má málo vedlejších účinků. Tato alternativní léčba byla u psů uspokojivá a nevyvinuly se u nich žádné urolity (Hoppe et al. 1993).

Dále byla účinnost merkapto propionylglycinu zkoumána u potkanů, u kterých byla toxicita olova, která se kumulovala v játrech a způsobila poruchu jater. Tento lék vykazoval ochranný účinek proti toxicitě olova v játrech. Dále došlo ke snížení tkáňových poruch a ke zlepšení relativní hmotnosti jater (Basyony 2015).

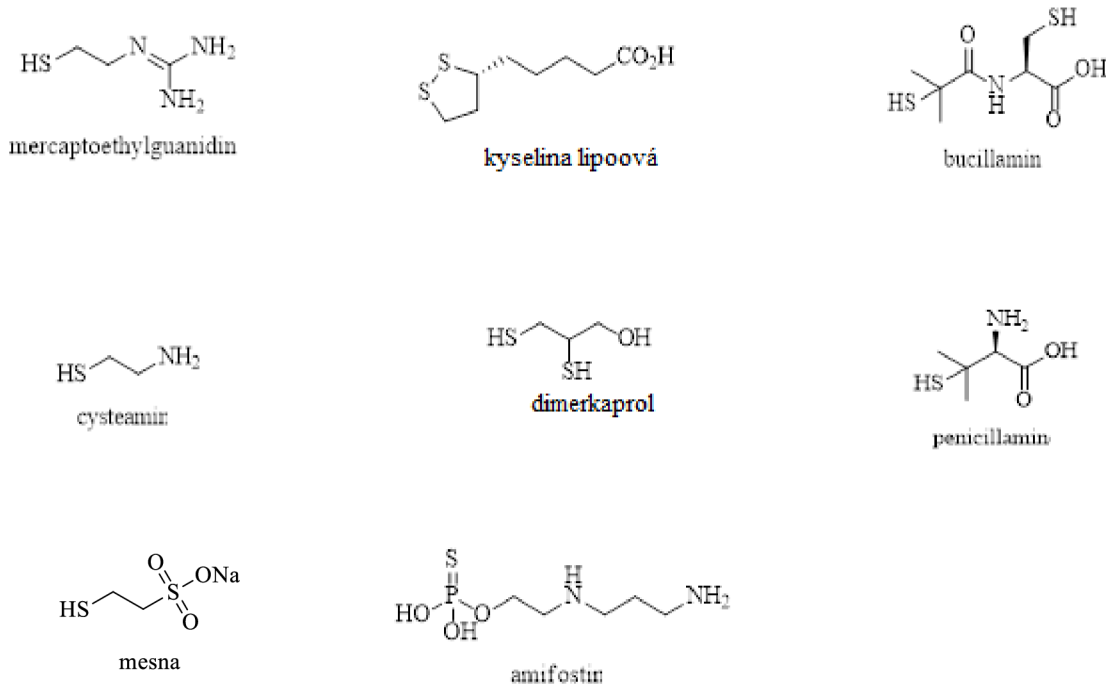
### **Amifostin (WR-2721)**

Jedná se o antioxidační a cytoprotektivní činidlo, které je schopné pohlcovat a odstraňovat ROS a reaktivní nukleofily. V jedné studii byla tato látka pro své antioxidační a cytoprotektivní účinky přidávána do konzervačních roztoků pro uchování jater před transplantací. Zjistilo se, že jedna dávka amifostinu je dostatečná k eliminaci konzervačního poškození v jaterních buňkách (Akbulut 2014).

Dále bylo prokázáno, že tato látka snižuje negativní účinky akutní radiační expozice tím, že vychytává volné radikály a chrání DNA. Jedná se o lék, který je schválen FDA pouze pro omezenou klinickou péči pod dozorem. Tento lék má radiomitigační vlastnosti jako potenciální radioprotektivní látka. Ve studii byly myši vystaveny radioaktivnímu záření a následně léčeny amifostinem. Tato látka zvrátila progresi akutního radiačního syndromu, z čehož plyne, že má potenciální využití jako radioprotektor (Crook et al. 2021). Tento lék je selektivní radioprotektivum pro normální tkáň. Musí být podáván intravenózně před radioterapií. Používá se ke snížení xerostomie vyvolané zářením. Při jeho použití v rámci radioprotekce celého střeva jsou stále určité problémy. Intravenózní aplikace není ideální pro dosažení střevní distribuce, protože se rychle vylučuje z krevního oběhu (Zhang et al. 2022).

### **Kyselina lipoová**

Může působit jako antioxidant in vitro a používá se při léčbě diabetu (Halliwell & Gutteridge 2015). Může také chelatovat některé toxické kovy. Jedná se o mastnou kyselinu s krátkým řetězcem, která je buď syntetizována v mitochondriích nebo je součástí rostlinných (špenát, brokolice, mrkev, řepa a další) a živočišných potravin (červené maso a játra). Tento lék je schválený pro diabetickou periferní neuropatii. Zvyšuje sekreci inzulinu a vychytávání glukózy (Najafi et al. 2022). U potkanů zabránila poklesu hladiny GSH s věkem (Halliwell & Gutteridge 2015). Kyselina lipoová zmírňuje dyslipidémii, snižuje tuhost cév a krevní tlak. Bylo prokázáno, že má pozitivní účinky proti oxidativnímu stresu způsobenému rezepinem a zvyšuje obsah GSH v mozku potkana a snižuje tvorbu ROS v buňkách myokardu u streptozotocinem indukovaných diabetických potkanů (Najafi et al. 2022).



Obrázek 16 – vzorce ostatních thiolů

### 3.3.8 Antioxidanty cílené na mitochondrie

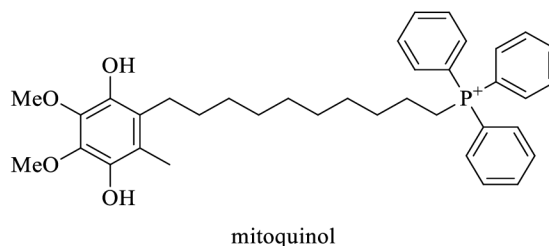
Mitochondrie jsou hlavním zdrojem ROS in vivo (jak již bylo zmíněno výše viz kapitola 3.1.). Pokud dojde k jejich poškození organismus je náchylnější k nemocem a stárnutí. Proto byly vyvinuty antioxidanty cílené na mitochondrie, které by mohly být velmi užitečné. Jednou možností je spojení antioxidantu (thiol, ebselen, vitamin E, CoQ nebo spinová past) pomocí uhlovodíkových řetězců různé délky s fosforem lipofilní sloučeniny trifenylofosfonia, a tím vzniká trifenylofosfoniový kationt. Tyto sloučeniny se hromadí uvnitř mitochondrií v reakci na vnitřní membránový potenciál. Mohou chránit buňky před toxicitou přidaného H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nebo před hyperoxií v kultuře. Při podávání těchto látek zvířatům se mohou dostat do všech jejich tkání včetně mozku (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### MitoQ10

Jedná se o antioxidant, který se váže přímo na lidské mitochondrie. Ve studii na myším modelu AD se zjistilo, že MitoQ10 může urychlit vstřebávání CoQ10 do mitochondrií, a tím zabránit tvorbě ROS v mitochondriích. Pokusy in vitro a in vivo ukázaly, že tato látka má antioxidantní účinky. Bylo zjištěno, že u lidských autoimunitních a kardiovaskulárních onemocnění může být novým terapeutickým lékem (Ding et al. 2018).

Studie in vitro potvrdily přímý antihypertrofický účinek této látky na potkaní kardiomyocyty. Tento antioxidant má potenciál jako nové terapeutické činidlo u kardiovaskulárních onemocnění (McLachlan et al. 2015). Tato látka podávaná potkanům chránila izolované srdce před ischemicko-reperfúzním poškozením (Halliwell & Gutteridge 2015). Na myším modelu polycystických ovárií bylo zjištěno, že MitoQ10 má modulační účinky na folikulogenezi

ve vaječniku, a také na redoxní signální dráhu v granulóznicích buňkách. Tento antioxidant může zmírňovat oxidační stres a jeho relativní poškození (Salahi et al. 2022).



Obrázek 17 – vzorec mitoquinolu

### 3.3.9 Chelatační látky

Ve snaze potlačit oxidační poškození, odvozeného od železa nebo mědi bylo vyvinuto několik chelatačních činidel. Chelátory mohou působit několika mechanismy. Mezi tyto mechanismy patří například vazba iontů železa na transferin nebo laktoferin. Výhodnější jsou chelátory, které inhibují produkci RS, oproti chelátorům, které vycytávají RS, protože se v průběhu antioxidantní reakce ničí a tyto látky samotně mohou produkovat toxické radikály (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### Desferrioxamin

Tato látka může přímo reagovat s několika RS, včetně ROO<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, HOCl a oxohemovými formami, které vznikají smícháním hemových proteinů s H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Halliwell & Gutteridge 2015).

Klinicky se používá k léčbě otravy a přetížení železem (Zhao et al. 2022). Má vysokou afinitu k železu a má nízkou cytotoxicitu, a proto je vhodný a bezpečný pro léčbu přetížení železem. Jedná se o přírodní látku, která je produkována *Streptomyces pilosus*. Desferrioxamin je hydrofilní a není schopný procházet buněčnými membránami, což způsobuje špatnou absorpci z gastrointestinálního traktu. Proto je podávání léku perorálně neúčinné, a je nutné podání subkutánní injekcí, aby se dosáhlo významného vylučování železa. Jako vedlejší účinek způsobuje nevolnost, bolest a otok v místě vpichu, průjem a další. Bylo zjištěno, že ve studiích in vitro a in vivo je účinný jako protinádorové činidlo. Dále prokázal antiproliferativní aktivitu proti různým nádorům včetně leukémie a neuroblastu. Avšak nikdy nebyl navržen pro protirakovinnou léčbu (Wijesinghe et al. 2021).

Za přítomnosti fyziologických pufrálních systémů inhibuje peroxidaci lipidů závislou na železe a přeměňuje H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na OH<sup>-</sup> (Halliwell & Gutteridge 2015). Desferrioxamin se používá například k léčbě talasemie. Předávkování touto látkou může způsobovat sluchové a zrakové problémy, které jsou obvykle po vysazení dávky reverzibilní. Velké množství této látky může vést ke zvýšenému riziku závažných infekcí některými mikroorganismy (*Vibrio vulnificus* a *Yersinia enterocolitica*) a houbami jako je *Rhizopus* (Halliwell & Gutteridge 2015). Metaanalýza experimentů na zvířatech dospěla k závěru, že tato látka by mohla na zvířecích modelech účinně léčit intracerebrální hematoma, a proto byl testován na lidech. Tato látka účinně a bezpečně redukovala hematoma a perihematomální edém u pacientů s intracerebrálním hematomem a zlepšila neurologické funkce. Tato látka tedy může představovat nový způsob léčby intracerebrálního hematomu (Zhao et al. 2022).

### **DETAPAC (kyselina diethylenetriaminpentaoctová) neboli DTPA**

Jedná se o jedno z prvních vyvinutých chelatačních činidel pro terapeutické účely. Je dobrým chelátorem železa ( $\text{Fe}^{3+}$ ) a snižuje rychlost vzniku  $\text{OH}^-$ . Nicméně bylo zjištěno, že dvojmocné komplexy DTPA s železem ( $\text{Fe}^{2+}$ -DTPA) jsou skrze reakci s  $\text{H}_2\text{O}_2$  schopné produkce  $\text{OH}^-$  (Halliwell & Gutteridge 2015). Díky své silné chelatační účinnosti se používá k odstranění barytu a kalcitu z ropovodů. Oproti EDTA lépe rozpouští baryt (Guo et al. 2022). Biologická dostupnost této látky je velmi nízká a má nízkou chemickou reaktivitu. Používá se v textilním průmyslu, při zpracování kovů a další. Převážně váže dvojmocné a trojmocné ionty kovů včetně zinku, vápníku, železa a manganu. Ve studiích na potkanech, psech a lidech je orální absorpce DTPA velmi nízká, a proto se podává intravenózně, aby tato látka byla účinná. Po opakovaných dávkách dochází k podrážení očí a kůže, což je spojené s chelatací kovů. Ve studii na lidech byla podávána intravenózně a bylo zjištěno, že tato látka je schopná zvýšit vylučování zinku, což může vést v některých případech k jeho nedostatku, a s tím spojeným zdravotním komplikacím (Arts et al. 2018).

### **EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová)**

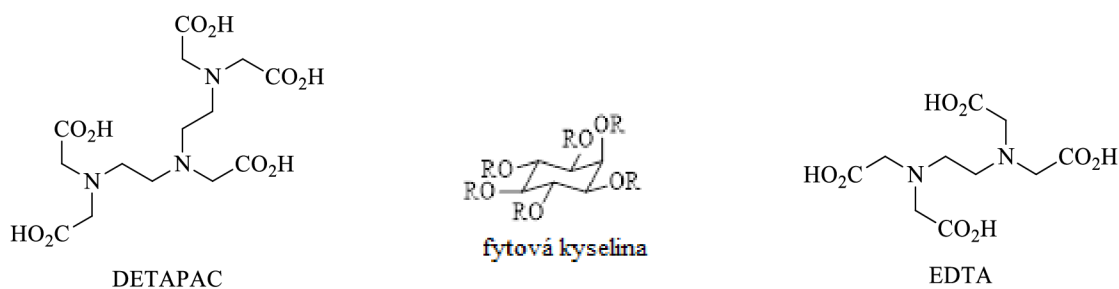
Jedná se o jednu z nejběžnějších aminokarboxylových kyselin a byla široce používána pro chelataci kovových iontů. Tato látka se používá v textilním, celulózovém, potravinářském a papírenském průmyslu. Jedná se o perzistentní organický polutant, protože má nízkou biologickou rozložitelnost a remobilizuje toxické kovy z čistírenských kalů a sedimentů. Proto se nahrazuje šetrnějšími látkami k životnímu prostředí (Zhang & Zhou 2019). Tato látka převážně váže dvojmocné a trojmocné ionty kovů včetně zinku, vápníku, železa a manganu (Arts et al. 2018). Dříve se používala k léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Opakovaná chelatační terapie EDTA, u pacientů s neurodegenerativním onemocněním, byla schopna odstranit všechny toxické kovy bez nežádoucích účinků. Symptomy a oxidační stav se u pacienta, který trpěl revmatoidní artritidou a byl intoxikován těžkými kovy se po terapii touto látkou zlepšily. EDTA je antioxidačním činidlem, které snižuje ROS a zvyšuje celkové antioxidační kapacity ve vzorcích krve pacientů s neurodegenerativním onemocněním. Je schopna vázat toxické kovy a vytvářet stabilní komplexy in vitro s  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  a  $\text{Hg}^{2+}$ . In vivo jsou komplexy eliminovány močí (Alessandro & Maria Elena 2019).

### **Fytová kyselina (myo-inositol 1,2,3,4,5,6-hexakisfosfát)**

Tato kyselina je hlavním zdrojem fosforu v rostlinách zejména v semenech, obilí a zelenině. Chelatuje kationty železa, zinku a vápníku. Přežvýkavci mohou využívat tuto kyselinu, ale monogastriká zvířata a lidé mají omezenou schopnost hydrolyzovat fytáty, protože jim chybí enzym fytáza (Prajapati & Shah 2022). Kyselina fytová se váže na minerály a díky své chelatační schopnosti je zneprístupňuje (Gupta et al. 2015). Pravděpodobně by mohla chránit tlusté střevo tím, že je schopná vázat železo ve stolici (Halliwell & Gutteridge 2015). Označuje se jako antinutrient, protože chelatuje potravinové mikroživiny. Několik studií uvádí, že tato kyselina v některých studiích in vitro a in vivo prokázala silnou protirakovinnou aktivitu. Další studie prokázaly příznivé účinky této látky na několik dalších



onemocnění jako například cévní kalcifikace, cukrovka a další. Dále slouží jako prevence a snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, ischemické srdeční choroby, PD a léčba ledvinových kamenů. Vykazuje antioxidační aktivitu a je schopná zabránit tvorbě  $\text{OH}^-$ , který vzniká působením železa (Blout et al. 2021).



Obrázek 18 – vzorce chelatačních látek

### 3.3.9.1 Ostatní chelatační látky

Jedná se o velmi dobré chelátory kovů (Shakil et al. 2021). Hydroxypyridony jsou orálně aktivní, chelatační látky, které byly vytvořeny jako náhrada DFO při léčbě talasemie. Aby DFO bylo účinné, musí se podávat intravenózně nebo subkutánní infuzí. Hydroxypyridony mají zvýšenou toxicitu, která by mohla být způsobená jejich chemickým složením. Tyto látky zaplňují pouze dvě koordinační místa. Aby došlo k úplné chelataci jednoho Fe, jsou potřeba tři molekuly hydroxypyridonu (oproti DFO, které je šesti vazný a stačí pouze jedna molekula). Dále hydroxypyridony mohou uvolňovat ionty železa z transferinu a laktoferinu, a tím může docházet k produkci volných radikálů (Halliwell & Gutteridge 2015).

#### **HBED (*N,N'*-bis(2-hydroxybenzyl)ethyldiamin-*N,N'*-diacetová kyselina)**

Jedná se o syntetický antioxidant, který vychytává železo. Účinnost a toxicita této látky byla úspěšně testována na buněčných kulturách, potkanech, primátech, psech a také na lidech v klinických studiích fáze 1. Při orálním podání u lidí a primátů se špatně vstřebává (Sullivan et al. 2022). Tato látka se řadí mezi radiofarmaka na bázi kovů s jadernými a farmaceutickými vlastnostmi (Makarem et al. 2019). HBED byla testována u koní, kde bylo zjištěno, že zvýšila vylučování železa v moči a byla koňmi dobře snášena. Na základě tohoto zjištění se předpokládá, že u černých nosorožců, kteří jsou často postiženi přetížením železem by tato látka mohla být pro ně rovněž bezpečná (Sullivan et al. 2022).

#### **PIH (pyridoxal isonikotinoylhydrazon)**

Jedná se o lipofilní činidlo, které chelatuje železo a snižuje nadměrnou cytotoxicitu způsobenou železem. V této studii byly zkoumány účinky této látky na myším modelu intracerebrálního krvácení. Zjistilo se, že podání této látky zabránilo smrti neuronových buněk. Bylo zjištěno, že PIH má ochranné účinky, snižuje produkci ROS, akumulaci železa

a peroxidaci lipidů kolem periferní tkáně hematomu (Zhang et al. 2021). Tato látka může poškozovat játra. Bylo zjištěno, že inhibuje funkci Farnesoidního X receptoru v játrech, což vede k akumulaci žlučových kyselin v hepatocytech. Akumulace toxických intracelulárních žlučových kyselin může vést k poškození hepatocytů (Zhang et al. 2020).

Studie prokázaly, že PIH byl účinný díky jeho silné antioxidační aktivitě v modelech in vitro i in vivo, tím, že vychytával a vylučoval železo z přetížených tkání železem. PIH a jeho analogy mají antiproliferativní aktivitu a mají potenciál při léčbě rakoviny. Tyto látky mají silné antioxidační vlastnosti a rychle vstupují do buněk (Chen et al. 2018).

### **SIH (salicylaldehyd isonikotinoylhydrazon)**

Jedná se o lipofilní chelátor železa, který má mírnou cytotoxickou aktivitu proti neoplastickým buňkám (Potůčková et al. 2014). Tato látka má silné antioxidační vlastnosti, rychle vstupuje do buněk a je schopná vychytávat různé formy železa (Chen et al. 2018). Bylo zjištěno, že tato látka chrání různé typy buněk před látkami, které způsobují oxidační stres. Zabraňuje kardiotoxicitě antineoplastických látek na bázi antracyklinů in vitro i in vivo a působí jako potenciální radioprotektivní, antivirová a protinádorová látka. Má nízkou toxicitu in vitro a in vivo a je dobře snášenlivá, a to i po dlouhodobém podávání zvířatům (Potůčková et al. 2014).

### **Desferrithiocin[(S)-4,5-dihydro-2-(3-hydroxy-2-pyridinyl)-4-methyl-4-thiazolkarboxylová kyselina]**

Jedná se o perorálně dostupný chelátor železa, který má pozitivní farmakokinetický profil, avšak jeho použití bylo klinicky omezeno, protože má nefrotoxický potenciál (Shyam et al. 2019). Tato látka byla izolována ze *Streptomyces antibioticus*. Když byla podávána hlodavcům a primátům zjistilo se, že je velmi dobrým deferenčním činidlem, avšak u potkanů způsobila těžkou nefrotoxicitu (Bergeron et al. 2014).

### **Deferipron**

Jedná se o schválený lék EMA a FDA. Byl testován v mnoha in vitro, in vivo a klinických systémech, kde se ukázal velmi účinným antioxidačním lékem. U léčených pacientů se neprojevil významná toxicita. Některé studie se domnívají, že by mohl být účinný lék proti COVID-19 a podobným nemocem (Kontoghiorghes 2022).

Byl prvním perorálně podávaným lékem k léčbě přetížení železem u talasemie, především u pacientů, kde léčba DFO byla neúčinná. Bylo zjištěno, že tato látka má antiproliferativní účinky a může inhibovat histon lysin demetylázu závislou na železe (Shakil et al. 2021). Jedná se o nejvíce studovaný chelátor v pediatrické populaci s tisíci pacienty, které jsou zařazeny do farmakokinetických studií, dlouhodobých observačních studií a studuje se jeho účinnost a bezpečnost. Na základě těchto studií deferipron vykazuje příznivý poměr rizika a přínosu, pokud se však jedná o snížení hladiny ferritinu a výskytu nežádoucích účinků/reakcí na léky. Aby se předešlo závažným nežádoucím účinkům je zapotřebí zajistit individuální plán terapie a pravidelné sledování (Ceci et al. 2019).

### **Deferasirox**

Jedná se o chelátor železa, perorální lék schválený FDA, který se používá k léčbě přetížení železem (Sedgwick et al. 2021). Tato látka prokázala protirakovinný potenciál proti

různým rakovinným buněčným liniím. Syntetizované mikroemulze s obsahem této látky vykazovaly výrazný cytotoxický účinek proti rakovinovým buňkám Hep G2 v závislosti na jeho koncentraci. Vůči normálním buňkám vykazovaly mnohem menší cytotoxicitu, z čehož vyplývá jeho příznivý potenciál indukce buněčné smrti (Rahdar et al. 2021). Tato látka byla použita v několika molekulárních modelech oxidačního poškození způsobené katalýzou železa a mědi. Jedná se o modely oxidace kyseliny askorbové, peroxidace micel kyseliny linolové a oxidace dihydropyridinu. Defarasirox prokázal antioxidační aktivitu ve všech třech modelových systémech a zjistilo se, že snižuje rychlost oxidace a oxidačního poškození (Timoshnikov et al. 2021).

#### **OR10141 *N,N'*-Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethyldiamin-*N,N'*-dioctová kyselina**

Jedná se o chelátor železa (Galey et al. 2000). V přítomnosti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dochází k hydroxylaci Fe<sup>2+</sup> chelátu OR10141 na aromatickém kruhu a vzniká lepší chelátor železa, a proto tyto sloučeniny zřejmě chelatují železo v oblasti oxidačního stresu, ale obecně ne v těle (Halliwell & Gutteridge 2015). Tato látka účinně chrání biologické molekuly před oxidačním poškozením in vitro, avšak nechrání neporušené buňky kvůli nedostatečné propustnosti membrán. Tato látka chrání lidské kožní fibroblasty před toxicitou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> při dostatečné intracelulární koncentraci (Galey et al. 2000).

#### **LAP (1-(dimethylamino)-8-(1,2-dithiolan-3-yl)oktan-4-on)**

Jedná se o derivát lipoamidu, který je určený k akumulaci v lysozomech. Chrání buňky v kultuře účinněji než DFO před toxickými účinky H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Halliwell & Gutteridge 2015).

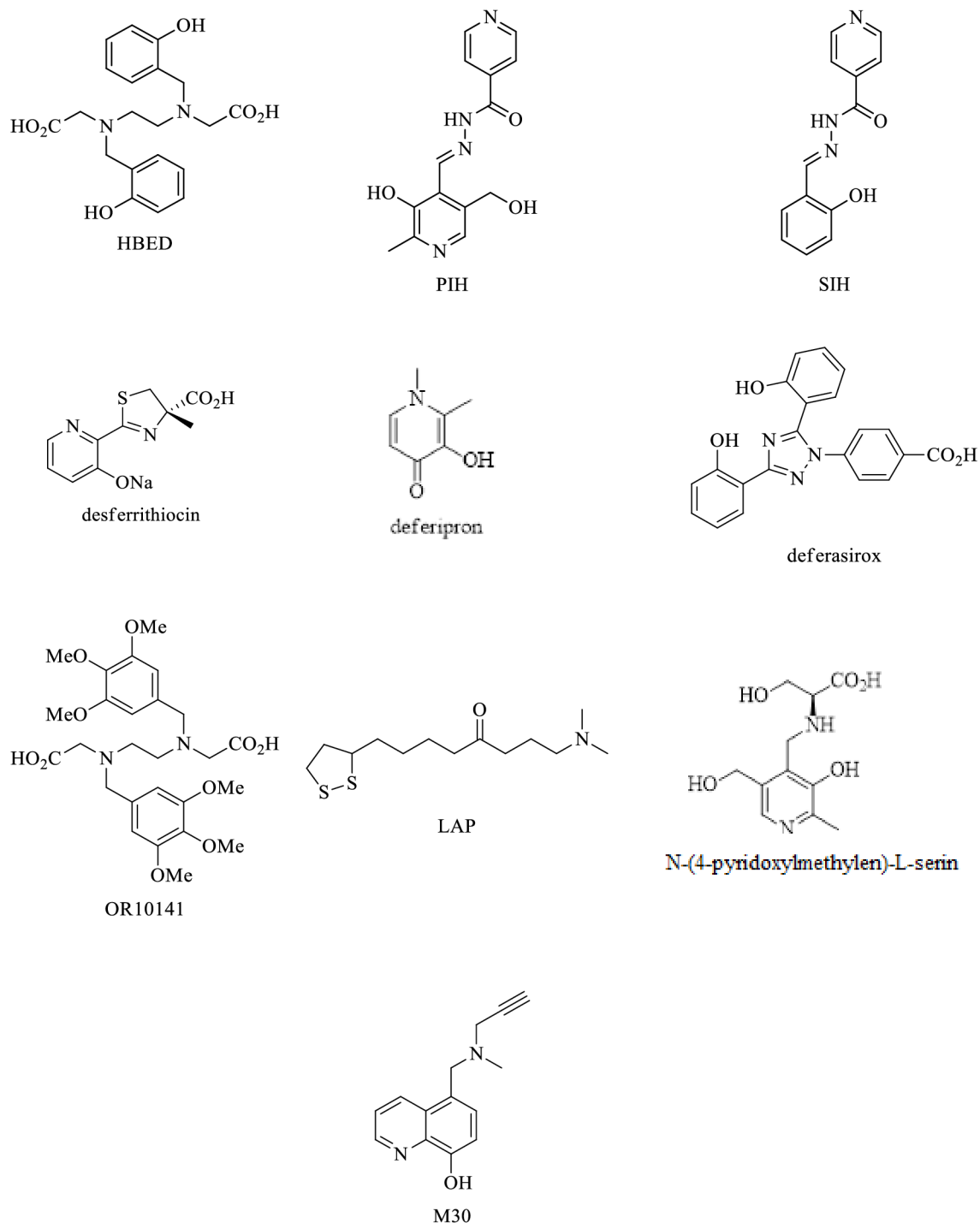
#### **M30 (5-[*N*-methyl-*N*-propargylaminomethyl]-8-hydroxychinolin)**

Jedná se o multimodální chimérický lék, který chelatuje železo, vychytává radikály a inhibuje peroxidaci membránových lipidů, způsobenou železem. Byly prováděné studie na zvířatech, které poskytly pozitivní výsledky podáváním M30, pokud se jedná o AD a související neurodegenerativní poruchy. Tato látka významně snížila expresi proteinu amyloidového prekurzorového proteinu (APP) v různých modelech in vitro a in vivo, zřejmě chelatací železa (Amit et al. 2017). M30 chrání myši před neurotoxicitou MPTP (Halliwell & Gutteridge 2015)

U pacientů s karcinomem hrtanu byly hodnoceny předoperační a pooperační sérové hladiny této látky. Bylo zjištěno, že tyto hladiny byly vysoké nejen u nádorů v pokročilém stádiu, ale i u nádorů v časném stádiu. Pozorování hladiny M30 může být užitečné pro včasnou diagnostiku karcinomu hrtanu (Yılmaz et al. 2021).

#### ***N*-(4-pyridoxylmethylen) -*L*-serine**

Jedná se o látku odvozenou od serinu a vitamínu B6. Bylo zjištěno, že chrání myši kůži před poškozením ultrafialovým zářením, opět pravděpodobně chelatací železa (Halliwell & Gutteridge 2015).



Obrázek 19 – vzorce ostatních chelatačních látek

### 3.3.10 Inhibitory produkce volných radikálů

#### 3.3.10.1 Inhibitory xanthin oxidázy

Jedná se o látky, které jsou schopné inhibovat xanthin oxidázu, což je enzym, který se podílí na katabolismu purinových nukleových kyselin. Tento enzym je nápomocný při přenosu elektronů na molekulu kyslíku, a to při tvorbě  $\text{H}_2\text{O}_2$  nebo  $\text{O}_2^-$ . V normálních hladinách tento enzym pomáhá chránit organismus, ale ve vysokých hladinách může být

cytotoxický a přispívat k poškození tkání při různých patologických stavech jako je ischemie-reperfuze, zánět a hepatitida. Pokud dojde k inhibici enzymatických drah xanthin oxidázy je možné snížit v séru hladinu kyseliny močové a zabránit škodlivým účinkům ROS, které poškozují tkáně a orgány (Kaur et al. 2022).

### Allopurinol

Jedná se o lék schválený FDA, který se používá k léčbě dny a hyperurikémii (Zhang et al. 2022). Inhibuje syntézu purinů a snižuje tvorbu kyseliny močové (Luo et al. 2022). Některé studie ukázaly, že tento lék má ochranný účinek proti demenci, jiné však tyto účinky neprokázaly (Lai et al. 2022).

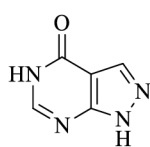
Tato látka byla testována na zvířatech a bylo zjištěno, že je chrání před reoxygenací. Allopurinol se přidává do některých roztoků pro uchování orgánů. Tvorba RS prostřednictvím xanthin oxidázy je zvýšená při onemocnění některými chorobami. Jedná se o talasémii, aterosklerózu, revmatoidní artritidu, Dupuytrenovu chorobu a další. Přínos léčby alopurinolem u těchto onemocnění je stále nejasný (Halliwell & Gutteridge 2015).

Ve studii byla tato látka perorálně podávána pacientům s diabetem, u kterých došlo ke snížení hladiny kyseliny močové v séru a k ochraně renální funkce (Luo et al. 2022).

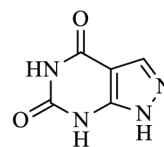
### Oxypurinol

Jedná se o hlavní metabolit alopurinolu, který kromě inhibice xanthin oxidázy může vychytávat HOCl in vitro (Halliwell & Gutteridge 2015).

V séru snižuje koncentrace urátů a vylučuje se převážně ledvinami (Stamp & Chapman 2020). In vitro a in vivo jsou koncentrace alopurinolu a oxypurinolu zřejmě příliš nízké na to, aby vykazovaly ochranný účinek. Tyto látky nebo i jiné inhibitory xanthin oxidázy by mohly chránit tkáně tím, že zabrání oxidaci hypoxantinu, aby se mohl znovu začlenit do adeninových nukleotidů při reoxygenaci tkáně (Halliwell & Gutteridge 2015).



allopurinol



oxypurinol

Obrázek 20 – vzorce inhibitorů xanthin oxidázy

#### 3.3.10.2 Inhibitory NOX (NADPH oxidáza)

Jak již bylo zmíněno výše (viz kapitola 3.1.2), jediná funkce NADPH je právě produkce ROS.

Fagocyty (např. makrofágy, monocyty) jsou důležité při ochraně organismu. Avšak se podílejí na několika patologických zánětlivých stavech včetně autoimunitních onemocnění, infekcí a další (Silva et al. 2018).

Fagocyty produkují RS, které občas přispívají k poškození tkání. Proto by mohly být užitečné inhibitory nábory fagocytů. Jedná se o látky, které inhibují produkci nebo antagonizují účinek prozánětlivých cytokinů (např. infliximab), dále tyto sloučeniny snižují

hladiny adhezních molekul, protilátky zaměřené proti adhezním molekulám nebo syntetické adhezní molekuly, které soupeří s fagocyty o vazbu na endotel (Halliwell & Gutteridge 2015).

NADPH je jeden z nejdůležitějších enzymů, který produkuje superoxidové anionty přenosem elektronů z redukovaného NADPH na kyslík. Některé izoformy NADPH oxidázy místo  $O_2^-$  produkují  $H_2O_2$  (Jiang 2020).

Když je tento enzym aktivován, reguluje produkci ROS u onemocnění CNS (Barua et al. 2019).

#### **Acetovanilon (4-hydroxy-3-methoxy-acetofenon)**

Jedná se o fenolickou sloučeninu, také známá jako apocynin. Vyskytuje se přirozeně, získává se z kořene kanadského konopí. Je inhibitor NADPH oxidázy a zvyšuje antioxidační a protizánětlivou reakci snížením ROS. Tato látka je účinná při léčbě u neuropatie a cévních patologií u zvířecích modelů, které jsou postiženi diabetem (Durak et al. 2023).

Několik studií uvedlo, že léčba apocyninem u ischemické mrtvice může snížit krvácení do mozku, velikost poranění a může obnovit neurologické funkce. V in vitro primárních neuronech, které byly ošetřeny  $\beta$ -amyloidem, apocynin snížil expresi prozánětlivých cytokinů. Dále bylo zjištěno, že tato látka zeslabuje cytotoxický účinek u AD (Barua et al. 2019).

#### **Difenylenjodinum**

Je flavoproteinový inhibitor NOX, který inhibuje produkci superoxidu prostřednictvím inhibice flavoproteinů. Inhibuje také další flavin-dependentní enzymy jako je NOS, xanthin oxidázu a NADH CoQ reduktázu. U zvířecího modelu cévní mozkové příhody byla tato látka podávána a snížila zánětlivé reakce a produkce ROS spolu s projevy proteinů extracelulární matrix MMP-9 a MMP-2 (Barua et al. 2019). V jedné studii byl podáván v ultra nízkých dávkách myším, u kterých byl injekcí azoxymethanu indukován kolorektální karcinom spojený s UC. Myším tato látka zmírnila tumorigenezi tlustého střeva a mechanicky inhibovala produkci prozánětlivých cytokinů. Bylo zjištěno, že tato látka může být účinná v prevenci a výskytu kolorektálního karcinomu spojeného s UC (Kuai et al. 2020).

Výše uvedené látky vykazují neselektivní (nediskriminační) inhibici všech izoform NADPH oxidázy. Nicméně dodnes bylo vyvinuto několik látek, které jsou schopny selektivní inhibice buď jedné nebo více podjednotek NADPH oxidázy. Dodnes bylo celkem popsáno 5 izoform NADPH oxidázy (NOX-1, -2, -3, -4, a-5). Bylo zjištěno, že každá izoforma může mít svou jedinečnou fyziologickou roli a inhibice specifické izoformy může vést k různému terapeutickému či vedlejšímu účinku (Dao et al. 2020).

#### **S17834**

Jedná se o syntetický polyfenol, který silně a trvale stimuluje kinázovou aktivitu aktivované proteinkinázy (Chen et al. 2020). Tato sloučenina inhibuje NADPH oxidázu (NOX-2 a -4) v membránách endoteliálních buněk a vykazuje silné protizánětlivé a antiaterosklerotické vlastnosti. Studie naznačují, že snižuje acetylaci sirtuin-1-dependentního lysinu-382 na p53, a tím i apoptickou signalizaci (Schramm et al. 2012). Tato látka redukovala akumulaci mRNA, která byla stimulována faktorem, který nekrotizuje nádory vaskulární buněčné adheze molekul-1 a expresi proteinu v endoteliálních

buňkách lidské pupečnickové žíly. U myši, kterým chyběl apolipoprotein E, snížil S17834 hladiny aortálního superoxidového aniontu a aortální aterosklerotické poškození (Cayatte et al. 2001).

### **GKT136901**

Jedná se o inhibitor NOX-1 a NOX-4, který v porovnání s jinými inhibitory je dobře snášen a má dobrou orální biologickou dostupnost. Tato látka chrání primární mikrovaskulární endoteliální lidské buňky mozku proti dysfunkci BBB, která je způsobena metamfetaminem, který zvýšil tvorbu ROS. Bylo zjištěno, že GKT136901 inhibicí ROS zabraňuje dysfunkci BBB (Hwang et al. 2020).

Tento inhibitor by mohl být potenciálním lékem při mrtvici, neurodegeneraci a diabetické nefropatii. Ve farmakologické studii působil jako selektivní lapač ONOO<sup>-</sup>, a to již při submikromolárních koncentracích, které zabránily nitraci tyrosinu a dityrosinu. V modelu lidských neuronových buněk zabránil vyčerpání redukováného intracelulárního GSH (Schildknecht et al. 2014).

### **GKT137831 neboli Setanaxib**

Jedná se o přímý inhibitor NOX-1 a NOX-4, který může zpomalit nebo zabránit progresi mnoha kardiovaskulárních poruch tím, že inhibuje produkci ROS. Ve studii bylo zjištěno, že tato látka může zmírnit apoptózu kardiomyocytů u potkanů inhibicí produkce ROS řízené NOX-1 a NOX-4. Apoptóza kardiomyocytů byla způsobena doxorubicinem. Tato látka také inhibovala mitogenem aktivované proteinové kinázy (Zheng et al. 2022).

Tato látka má antifibrotické účinky při fibróze ledvin, jater a plic. GKT137831 byl zkoumán jako terapeutické činidlo v preklinických modelech onemocnění. Na zvířecích a buněčných preklinických modelech v játrech, ledvinách a plicích, bylo zjištěno, že inhibice NOX-1 a NOX-4 nebo redox modulace GKT137831 způsobuje nedostatek NOX1/4 ve všech těchto zmíněných orgánech, a tím dochází k replikaci ochranných účinků.

Doposud byla tato látka zkoumána u pacientů s diabetem 2. typu, albuminurií a u pacientů s primární biliární cholangitidou, avšak výsledky těchto studií zatím nebyly publikovány. Selektivní inhibiční účinek této látky není dosud zcela jasný (Thannickal et al. 2023).

### **ML171 (2-acetylfenothiazin)**

Jedná se o silný inhibitor NOX, který má pouze izoformní selektivitu pro NOX-1. Antioxidační účinky byly studovány v různých fyziologických a patologických procesech. Na myším modelu ischemicko-reperfuzního poškození ledvin, tato látka vykazovala renoprotektivní účinek. Výsledky naznačují, že by ML171 mohl být terapeutickým činidlem pro oxidační poškození v mnoha různých orgánech (Oh et al. 2021).

Tato látka inhibuje serotoninové a adrenergní receptory s velmi nízkou afinitou a účinností (Altenhöfer et al. 2015).

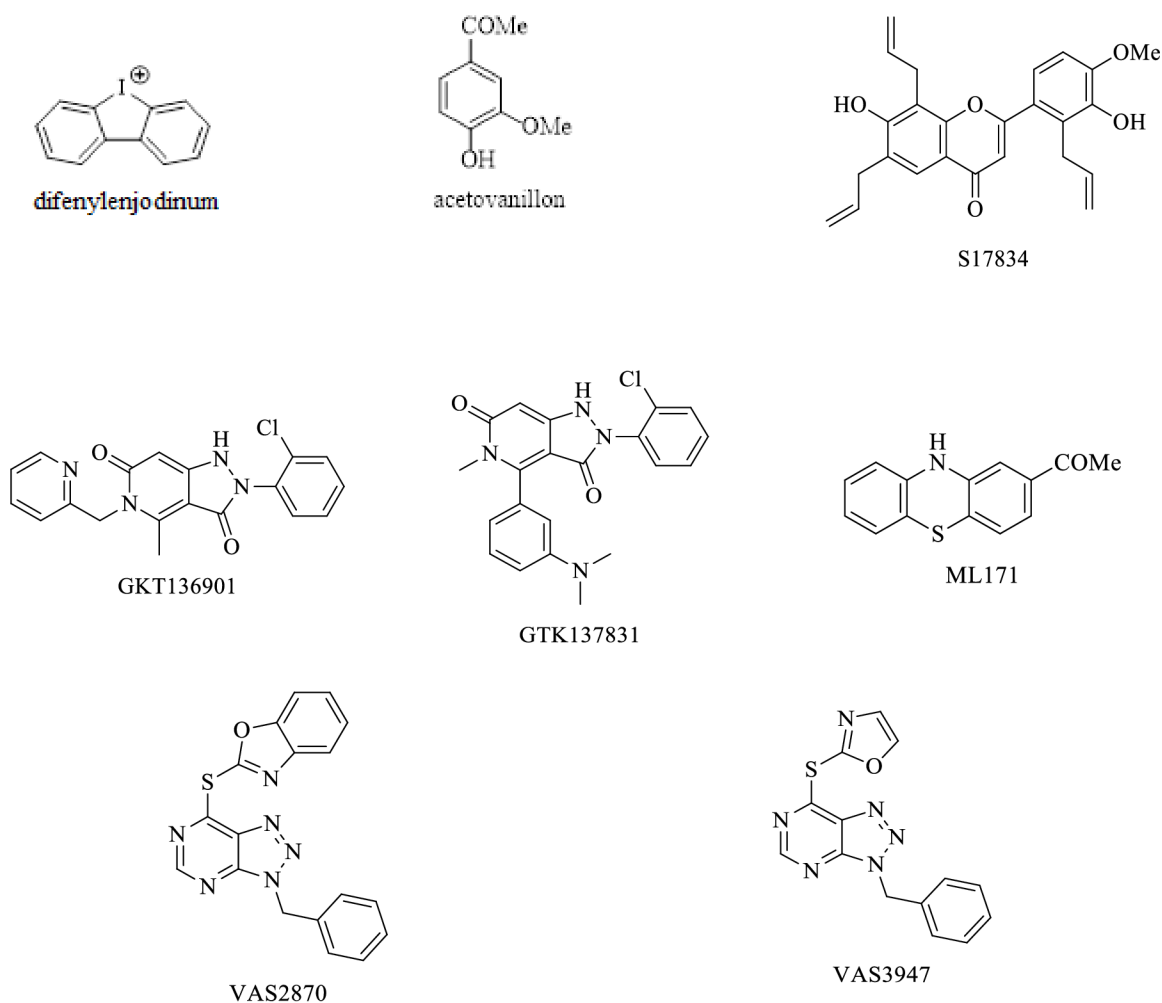
U myši byla formalínem způsobená nociceptivní senzibilizace a zjistilo se, že podávání ML171 působí antinociceptivně tím, že inhibuje TNF1 v dorzálním kořenovém gangliu (Kumar et al. 2019).

## VAS2870

Jedná se o silný inhibitor NOX-2, avšak inhibuje i NOX-4. Tato látka ve vzorcích tkání inhibuje uvolňování ROS z aort starých potkanů, u kterých je spontánní hypertenze. Po léčbě VAS2870 byl pozorován významný pokles tvorby ROS, který byl zvýšený v obnažených ocasních tepnách potkana a v hypoxickém řezu u myši. V modelu ischemické reperfuze myšního mozku byla aktivita NADPH oxidázy inhibována VAS2870 in vivo. V další studii na modelu hojení ran u zebrafish byl DUOX inhibován tímto inhibitorem (Altenhöfer et al. 2012).

## VAS3947

Jedná se o derivát VAS2870, který rovněž inhibuje NOX-2 (i když o něco slaběji než VAS2870). Ve srovnání s VAS2870 inhibuje i NOX-1, a taktéž NOX-4. Bylo zjištěno, že tato látka indukuje apoptózu v lidských buněčných liniích akutní myeloidní leukémie (El Dor et al. 2020). Ve studii zeslabil tvorbu ROS (prostřednictvím inhibice NADPH) v aortách spontánně hypertenzních potkanů (Wind et al. 2010). Přesný účinek této látky však není stále objasněn (El Dor et al. 2020).



Obrázek 21 – vzorce inhibitorů NOX



## 4 Závěr

V závěru lze říci, že v posledních několika desetiletích roste zájem výzkumníků o antioxidanty jako o léčivé látky, aditiva a konzervační látky v potravinářském, farmaceutickém a kosmetickém průmyslu.

Výzkum se nesoustřeďuje pouze na přírodní látky, ale i na (polo)syntetické analogy a produkty úplné syntézy, a to proto, že se obecně uznává, že modifikované struktury v porovnání s jejich přírodními protějšky jsou účinnější a vykazují lepší vlastnosti. Syntetické antioxidanty mohou být toxické a vykazovat nežádoucí vedlejší účinky, avšak přírodní antioxidanty ve velkých dávkách způsobují rovněž nežádoucí účinky. Několik studií předpokládá, že přírodní antioxidanty, zejména pak ty, které se vyskytují ve stravě, jako např. flavonoidy, nepřinášejí terapeutický přínos, a proto je nelze považovat za důležité vzory pro výzkum nových léčiv. Doposud bylo vyvinuto mnoho (polo)syntetických a zcela syntetických derivátů, kterým bylo věnováno poměrně hodně pozornosti. Avšak se zdá, že jsme stále velice daleko od objevu klinicky účinného antioxidantu. Tyto látky jsou vyvíjené především za účelem použití při léčbě lidských nemocí, které jsou pravděpodobně způsobené oxidačním stresem. Existuje však pouze málo definitivních důkazů, že tyto nemoci lze léčit podáváním antioxidantů. To lze objasnit několika důvody. Mnoho antioxidantů bylo zkoumáno v preklinických nebo klinických studiích *in vitro* a *in vivo*. Avšak většina antioxidantů ve studiích selhala a vykazovala toxické a negativní účinky. Dále tyto antioxidanty většinou měly i jiné účinky než pouze antioxidantní (protizánětlivé apod.). U některých látek může být jejich terapeutická účinnost skutečně spojená s antioxidantní aktivitou, ale ve valné většině případů je však jejich terapeutická dávka velmi nízká k dosažení antioxidantního účinku. Použití těchto syntetických látek je doprovázeno problémy jako je nedostatečná propustnost přes BBB, špatná rozpustnost, nedostatečná biologická dostupnost, nízká perorální aktivita a další.

V současné době se z dostupných poznatků zdá, že pozornost si zaslouží pouze několik (polo)syntetických antioxidantních analogů. Jedním z takových je např. ebselen, který prokázal určitý stupeň terapeutického benefitu na zvířecích modelech a v klinických studiích onemocnění spojených s oxidačním stresem. Avšak je stále zapotřebí dalších studií, které by potvrdily účinnost této látky. Analog ebselenu se jeví slibným u pacientů s UC. Dále stojí za zmínku propofol, který u pacientů se sepsí se prokázal účinným. Avšak u těchto látek je stále zapotřebí dalších studií. Pozoruhodnými látkami se také jeví antioxidanty cílené na mitochondrie (např. MitoQ10), avšak jejich výzkum je stále omezený. Dalšími látkami jsou chelátory kovů, z nichž se některé klinicky používají k léčbě některých onemocnění. Avšak jejich terapeutický index může být poměrně omezený jako např. u desferoxaminu, který je dobře prozkoumán, ale používá se pouze při léčbě akutní otravy železem a u onemocnění vyžadující opakované krevní transfuze. Jako nové potenciální cíle antioxidantní terapie byly poměrně nedávno nalezeny různé enzymy z rodiny NOX. Především látky se selektivní inhibiční aktivitou vůči NOX se jeví jako poměrně slibné. I přes jejich slibné účinky jsou však v oblasti antioxidantního výzkumu relativně nové a je zapotřebí dalších studií k prokázání jejich účinnosti v klinické praxi. Lepší výsledky zřejmě přinášejí konzervační látky na bázi antioxidantů, i když je i zde mnoho látek považováno za potenciálně toxické jako např. BHA, BHT, a to i přesto, že se v potravinách používají

v malém množství a jejich toxické účinky se s největší pravděpodobností nemohou projevit. Několik látek se z tohoto důvodu v potravinářském průmyslu přestaly používat jako např. kyselina nordihydroguaiaretická. Současné úvahy nesou myšlenku, že prooxidanty mohou být užitečné i při léčbě onemocnění, které souvisí s oxidačním stresem, tím, že stimulují endogenní antioxidační obranu prostřednictvím systému Nrf2. Avšak volné radikály mají svou nezastupitelnou roli v běžné fyziologii. Proto nadměrné necílené a nespecifické potlačení RS může vést i k rozvoji závažných nežádoucích účinků. Doufejme, že obrovské úsilí věnované těmto látkám v budoucnu povede k vývoji funkčních a klinicky užitečných antioxidantů a pomůže lidem, kteří trpí onemocněním souvisejícím s oxidačním stresem.

## 5 Literatura

- Abbaszadeh M, Meybodi S, Zarei A, Khorasgani E, Heravi H, Kasaiyan N. 2022. Cellulose acetate nanofibrous wound dressings loaded with 1% probucol alleviate oxidative stress and promote diabetic wound healing: an in vitro and in vivo study. *Cellulose* **vol. 29**:5359-5374. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s10570-022-04560-3> (accessed 2023-03-25).
- Abe K, Morita S, Kikuchi T, Itoyama Y. 1997. Protective effect of a novel free radical scavenger, OPC-14117, on wobbler mouse motor neuron disease. *Journal of neuroscience research* **48**:63-70. Available from <https://onlinelibrary-wiley-com.infozdroje.czu.cz/doi/epdf/10.1002/%28SICI%291097-4547%2819970401%2948%3A1%3C63%3A%3AAID-JNR6%3E3.0.CO%3B2-C> (accessed 2023-03-25).
- Akane M, Shimazawa M, Inokuchi Y, Tsuruma K, Hara H. 2011. SUN N8075, a novel radical scavenger, protects against retinal cell death in mice. *Neuroscience Letters* **vol. 488**:87-91. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394010014503> (accessed 2023-03-26).
- Akbulut S. 2014. Amifostine enhances the antioxidant and hepatoprotective effects of UW and HTK preservation solutions. *World Journal of Gastroenterology* **vol. 20**. Available from <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/12292.htm> (accessed 2023-04-14).
- Albulescu L et al. 2020. Preclinical validation of a repurposed metal chelator as an early-intervention therapeutic for hemotoxic snakebite. *Science Translational Medicine* **vol. 12**. Available from <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aay8314> (accessed 2023-03-30).
- Alessandro F, Maria Elena F. 2019. EDTA Chelation Therapy for the Treatment of Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 20**. Available from <http://www.mdpi.com/1422-0067/20/5/1019> (accessed 2023-03-31).
- Ali S, Ahsan H, Zia M, Siddiqui T, Khan F. 2020. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of Food Biochemistry* **vol. 44**. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jfbc.13145> (accessed 2022-12-21).
- Al-Madboly L, Ali S, Fakharany E, Ragab A, Khedr E, Elokely K. 2020. Stress-Based Production, and Characterization of Glutathione Peroxidase and Glutathione S-Transferase Enzymes From *Lactobacillus plantarum*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **vol. 8**. Available from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2020.00078/full> (accessed 2023-03-28).
- Altenhöfer S, Kleikers P, Radermacher K, Scheurer P, Rob Hermans J, Schiffers P, Ho H, Wingler K, Schmidt H. 2012. The NOX toolbox: validating the role of NADPH oxidases in physiology and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* **vol. 69**:2327-2343. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s00018-012-1010-9> (accessed 2023-04-07).
- Altenhöfer S, Radermacher K, Kleikers P, Wingler K, Schmidt H. 2015. Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. **vol.**

23:406-427. Available from <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2013.5814> (accessed 2023-04-07).

Altenhöfer S, Radermacher K, Kleikers P, Wingler K, Schmidt H. 2015. Evolution of NADPH Oxidase Inhibitors: Selectivity and Mechanisms for Target Engagement. *Forum Review Article* **vol. 23**:406-427. Available from <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2013.5814> (accessed 2023-02-27).

Alves-Rodrigues A, Shao A. 2004. The science behind lutein. *Toxicology Letters* **vol. 150**:57-83. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427404000396> (accessed 2023-03-12).

Amir Aslani B, Ghobadi S. 2016. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sciences* **vol. 146**:163-173. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320516300157> (accessed 2023-03-08).

Amitina S, Zaytseva E, Dmitrieva N, Lomanovich A, Kandalintseva N, Ten Y, Artamonov I, Markov A, Mazhukin D. 2020. 5-Aryl-2-(3,5-dialkyl-4-hydroxyphenyl)-4,4-dimethyl-4H-imidazole 3-Oxides and Their Redox Species: How Antioxidant Activity of 1-Hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazoles Correlates with the Stability of Hybrid Phenoxy-Nitroxides. *Molecules* **vol. 25**. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/14/3118> (accessed 2023-03-22).

Amit T, Bar-Am O, Mechlovich D, Kupersmidt L, Youdim M, Weinreb O. 2017. The novel multitarget iron chelating and propargylamine drug M30 affects APP regulation and processing activities in Alzheimer's disease models. *Neuropharmacology* **vol. 123**:359-367. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390817302514> (accessed 2023-04-05).

Andrus P, Fleck T, Oostveen J, Hall E. 1997. Neuroprotective Effects of the Novel Brain-Penetrating Pyrrolopyrimidine Antioxidants U-101033E and U-104067F Against Post-Ischemic Degeneration of Nigrostriatal Neurons. *Journal of Neuroscience Research* **47**:1-5. Available from [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19970315\)47:6%3C650::AID-JNR11%3E3.0.CO;2-Z?casa\\_token=R51pwx5Ii7gAAAAA:EELy3BhrFGGYDDZxWMdoiQLIIFME33Y\\_o0XtxnGmUli9ECf7QPPrbUS5b18qG-Zlq2L3\\_XeRoznyBBo](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-4547(19970315)47:6%3C650::AID-JNR11%3E3.0.CO;2-Z?casa_token=R51pwx5Ii7gAAAAA:EELy3BhrFGGYDDZxWMdoiQLIIFME33Y_o0XtxnGmUli9ECf7QPPrbUS5b18qG-Zlq2L3_XeRoznyBBo) (accessed 2023-03-28).

Arts J, Bade S, Badrinan M, Ball N, Hindle S. 2018. Should DTPA, an Aminocarboxylic acid (ethylenediamine-based) chelating agent, be considered a developmental toxicant?. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **vol. 97**:197-208. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273230018301752> (accessed 2023-03-31).

Asaf R, Blum S, Miller-Lotan R, Levy A. 2007. BXT-51072 and the Prevention of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. **vol. 4**:160-162.

Atallah C, Charcosset C, Greige-Gerges H. 2020. Challenges for cysteamine stabilization, quantification, and biological effects improvement. *Journal of Pharmaceutical Analysis* **vol. 10**:499-516. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2095177919309025> (accessed 2023-03-30).

Augustyniak A et al. 2010. Natural and synthetic antioxidants: An updated overview. *Free Radical Research* **vol. 44**:1216-1262. Available from <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10715762.2010.508495> (accessed 2023-03-08).

Azzi A, Zingg J. 2005. Vitamin E: Textbooks require updating. *Biochemistry and Molecular Biology Education* **vol. 33**:184-187. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmb.2005.494033032451> (accessed 2023-03-09).

Bagryanskaya E, Krumkacheva O, Fedin M, Marque S. 2015. Development and Application of Spin Traps, Spin Probes, and Spin Labels. *Electron Paramagnetic Resonance Investigations of Biological Systems by Using Spin Labels, Spin Probes, and Intrinsic Metal Ions, Part A*:365-396. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0076687915003511> (accessed 2023-03-17).

Baran A, Yildirim S, Ghosigharehaghaji A, Bolat İ, Sulukan E, Ceyhun S. 2021. An approach to evaluating the potential teratogenic and neurotoxic mechanism of BHA based on apoptosis induced by oxidative stress in zebrafish embryo ( *Danio rerio* ). **vol. 40**:425-438. Available from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327120952140> (accessed 2023-03-27).

Bartekova M, Barancik M, Ferenczyova K, Dhalla N. 2018. Beneficial Effects of N-acetylcysteine and N-mercaptopropionylglycine on Ischemia Reperfusion Injury in the Heart. *Current Medicinal Chemistry* **vol. 25**:355-366. Available from <https://www.eurekaselect.com/153020/article> (accessed 2023-03-30).

Barua S, Kim J, Yenari M, Lee J. 2019. The role of NOX inhibitors in neurodegenerative diseases. *IBRO Reports* **vol. 7**:59-69. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S245183011931773X> (accessed 2023-04-07).

Baschieri A, Amorati R. 2021. Methods to Determine Chain-Breaking Antioxidant Activity of Nanomaterials beyond DPPH•. A Review. *Antioxidants* **vol. 10**. Available from <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/10/1551> (accessed 2023-03-25).

Basyony M. 2015. ROLE OF 2-MERCAPTOPROPIONYLGLYCINE IN MANAGEMENT OF HEPATIC DISORDER RATS EXPOSED TO LEAD INTOXICATION. *THE EGYPTIAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL BIOLOGY*. Available from <http://www.egyptseb.org> (accessed 2023-03-30).

Bayne A, Sohal R. 2002. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on life span and oxidative stress resistance in the housefly, *Musca domestica*. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 32**:1229-1234. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584902008493> (accessed 2023-03-13).

Becker C, Bray-French K, Drewe J. 2010. Pharmacokinetic evaluation of idebenone. **vol. 6**:1437-1444. Available from <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2010.530656> (accessed 2023-04-02).

Becker D, Ley J, Echegoyen L, Alvarado R. 2002. Stilbazulenyl Nitron (STAZN): A Nitronyl-Substituted Hydrocarbon with the Potency of Classical Phenolic Chain-Breaking Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society* **vol. 124**:4678-4684. Available from <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja011507s> (accessed 2023-04-15).

Beelman R, Phillips A, Richie J, Ba D, Duiker S, Kalaras M. 2022. Health consequences of improving the content of ergothioneine in the food supply. *FEBS Letters* **vol. 596**:1231-1240. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1873-3468.14268> (accessed 2023-03-30).

Benkel T et al. 2022. How Carvedilol activates  $\beta$ 2-adrenoceptors. *Nature Communications* **vol. 13**. Available from <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34765-w> (accessed 2023-03-26).

Bergeron R, Wiegand J, McManis J, Bharti N. 2014. Desferrithiocin: A Search for Clinically Effective Iron Chelators. *Journal of Medicinal Chemistry* **vol. 57**:9259-9291. Available from <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm500828f> (accessed 2023-04-05).

Betteridge D. 2000. What is oxidative stress?. *Metabolism* **vol. 49**:3-8. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049500800773> (accessed 2023-03-07).

Bhatti J, Nascimento B, Akhtar U, Rhind S, Tien H, Nathens A, da Luz L. 2018. Systematic Review of Human and Animal Studies Examining the Efficacy and Safety of N-Acetylcysteine (NAC) and N-Acetylcysteine Amide (NACA) in Traumatic Brain Injury: Impact on Neurofunctional Outcome and Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation. *Frontiers in Neurology* **vol. 8**. Available from <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00744/full> (accessed 2023-03-29).

Błaszczuk A, Augustyniak A, Skolimowski J. 2013. Ethoxyquin: An Antioxidant Used in Animal Feed. *International Journal of Food Science* **vol. 2013**:1-12. Available from <http://www.hindawi.com/journals/ijfs/2013/585931/> (accessed 2023-04-03).

Bloot A, Kalschne D, Amaral J, Baraldi I, Canan C. 2021. A Review of Phytic Acid Sources, Obtention, and Applications. *Food Reviews International*:1-20. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/87559129.2021.1906697> (accessed 2023-03-31).

Bonetta R. 2018. Potential Therapeutic Applications of MnSODs and SOD-Mimetics. *Chemistry - A European Journal* **vol. 24**:5032-5041. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201704561> (accessed 2023-03-17).

Borodina I, Kenny L, McCarthy C, Paramasivan K, Pretorius E, Roberts T, van der Hoek S, Kell D. 2020. The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical. *Nutrition Research Reviews* **vol. 33**:190-217. Available from [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422419000301/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0954422419000301/type/journal_article) (accessed 2023-03-13).

Borrelli E, Berni A, Cascavilla M, Barresi C, Battista M, Lari G, Reibaldi M, Bandello F, Barboni P. 2023. Visual Outcomes and Optical Coherence Tomography Biomarkers of Vision Improvement in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated With Idebenone. *American Journal of Ophthalmology* **vol. 247**:35-41. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939422004329> (accessed 2023-03-25).

Boulebd H. 2020. Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*

**vol. 1201.** Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022286019313195> (accessed 2023-03-27).

Bozzo F, Mirra A, Carri M. 2017. Oxidative stress and mitochondrial damage in the pathogenesis of ALS: New perspectives. *Neuroscience Letters* **vol. 636**:3-8. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394016302877> (accessed 2023-04-07).

Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Soleti A, Albertini B, Passerini N, Merizzi G, Paolini M. 2018. Efficacy of a new delivery system based on solid lipid microparticles for the oral administration of the non-conventional antioxidant IAC on a diabetes mouse model. *Journal of Endocrinological Investigation* **vol. 41**:1227-1236. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s40618-018-0858-4> (accessed 2023-03-22).

Canli Ö et al. 2017. Myeloid Cell-Derived Reactive Oxygen Species Induce Epithelial Mutagenesis. *Cancer Cell* **vol. 32**:869-883.e5. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153561081730507X> (accessed 2023-04-15).

Carocho M, Ferreira I. 2013. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology* **vol. 51**:15-25. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691512006941> (accessed 2023-02-21).

Carr A, Maggini S. 2017. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* **vol. 9**:1-25. Available from <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/11/1211> (accessed 2023-03-10).

Carr A, Vissers M. 2013. Synthetic or Food-Derived Vitamin C—Are They Equally Bioavailable?. *Nutrients* **vol. 5**:4284-4304. Available from <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/11/4284> (accessed 2023-03-23).

Cauli O. 2021. Oxidative Stress and Cognitive Alterations Induced by Cancer Chemotherapy Drugs: A Scoping Review. *Antioxidants* **vol. 10**. Available from <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/7/1116> (accessed 2023-03-30).

Cayatte A, Rupin A, Oliver-Krasinski J, Maitland K, Sansilvestri-Morel P, Boussard M, Wierzbicki M, Verbeuren T, Cohen R. 2001. S17834, a New Inhibitor of Cell Adhesion and Atherosclerosis That Targets NADPH Oxidase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **vol. 21**:1577-1584. Available from <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hq1001.096723> (accessed 2023-04-07).

Ceci A, Conte R, Didio A, Bonifazi D, Felisi M, Giannuzzi V, Bonifazi F. 2019. An overview of the efficacy and safety of deferiprone in paediatric patients with congenital haemoglobinopathies and chronic iron overload. *Expert Opinion on Orphan Drugs* **vol. 7**:181-197. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2019.1613977> (accessed 2023-03-31).

Cicarelli G, Conte S, Cimmino G, Maiorano P, Morrione A, Giordano A. 2023. Mitochondrial Dysfunction: The Hidden Player in the Pathogenesis of Atherosclerosis?. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 24**:1-12. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1086> (accessed 2023-03-03).

Cipolla M, Sweet J, Chan S. 2017. Effect of hypertension and peroxynitrite decomposition with FeTMPyP on CBF and stroke outcome. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **vol. 37**:1276-1285. Available from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X16654158> (accessed 2023-03-15).

Crook A, De Lima Leite A, Payne T, Bhinderwala F, Woods J, Singh V, Powers R. 2021. Radiation exposure induces cross-species temporal metabolic changes that are mitigated in mice by amifostine. *Scientific Reports* **vol. 11**. Available from <https://www.nature.com/articles/s41598-021-93401-7> (accessed 2023-03-30).

Cui W, Hankey K, Zhang P, Bolduc D, Bünger R, Xiao M, Farese A, MacVittie T. 2020. Identifying Circulating and Lung Tissue Cytokines Associated with Thoracic Irradiation and AEOL 10150 Treatment in a Nonhuman Primate Model. *Radiation Research* **vol. 194**:81-88. Available from <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-194/issue-1/RR14310.1/Identifying-Circulating-and-Lung-Tissue-Cytokines-Associated-with-Thoracic-Irradiation/10.1667/RR14310.1.full> (accessed 2023-03-15).

D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella R, Mitsumoto H. 2013. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 65**:509-527. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584913003109> (accessed 2023-04-07).

da Silva E, Eichwald T, Glaser V, Varela K, Baptistella A, de Carvalho D, Remor A. 2022. Protective Effects of Probucol on Different Brain Cells Exposed to Manganese. *Neurotoxicity Research* **vol. 40**:276-285. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s12640-021-00458-3> (accessed 2023-03-25).

Dailah H. 2022. Therapeutic Potential of Small Molecules Targeting Oxidative Stress in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Comprehensive Review. *Molecules* **vol. 27**. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/17/5542> (accessed 2023-03-31).

Dao V, Elbatreek M, Altenhöfer S, Casas A, Pachado M, Neullens C, Knaus U, Schmidt H. 2020. Isoform-selective NADPH oxidase inhibitor panel for pharmacological target validation. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 148**:60-69. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584919325602> (accessed 2023-04-14).

Dawn L, Whited L. 2022. Dimercaprol. *STATPearls*. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549804/> (accessed 2023-03-30).

Day B. 2004. Catalytic antioxidants: a radical approach to new therapeutics. *Drug Discovery Today* **vol. 9**:557-566. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644604031393> (accessed 2023-04-02).

Day B. 2008. Antioxidants as Potential Therapeutics for Lung Fibrosis. **vol. 10**:355-370. Available from <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2007.1916> (accessed 2023-03-21).

Dees A. 2015. Seven-coordinate manganese complexes and highly charged iron porphyrins for examinations of reactivity towards superoxide. *Disertační práce*. Norimberk. Available from file:///C:/Users/Krpec/Downloads/AnneDeesDissertation.pdf (accessed 2023-03-24).



Deneke S. 2001. Thiol-based antioxidants. *Current Topics in Cellular Regulation* Volume 36:151-180. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070213701800078> (accessed 2023-03-29).

Dhar A, Kaundal R, Sharma S. 2006. Neuroprotective effects of FeTMPyP: A peroxynitrite decomposition catalyst in global cerebral ischemia model in gerbils. *Pharmacological Research* **vol. 54**:311-316. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661806001265> (accessed 2023-03-15).

Ding Y, Jiang Z, Xia B, Zhang L, Zhang C, Leng J. 2018. Mitochondria-targeted antioxidant therapy for an animal model of PCOS-IR. *International Journal of Molecular Medicine*:316-324. Available from <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2018.3977> (accessed 2023-03-31).

Doctrow S et al. 2002. Salen–Manganese Complexes as Catalytic Scavengers of Hydrogen Peroxide and Cytoprotective Agents: Structure–Activity Relationship Studies. *Journal of Medicinal Chemistry* **vol. 45**:4549-4558. Available from <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm020207y> (accessed 2023-04-15).

Dryden G, Deaciuc I, Arteel G, McClain C. 2005. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Current Gastroenterology Reports* **vol. 7**:308-316. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s11894-005-0024-y> (accessed 2023-04-15).

Durak M, Ozhan O, Tetik B, Yildiz A, Aksungur Z, Vardi N, Turkoz Y, Ucar M, Parlakpinar H. 2023. Effects of apocynin on sciatic nerve injury in rabbits. **vol. 98**:172-178. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10520295.2022.2146195> (accessed 2023-04-07).

Durand G. 2013. *Synthetic Antioxidants. Molecular Basis of Oxidative Stress*:377-406. Hoboken, NJ, USA. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118355886.ch15> (accessed 2023-03-22).

El Dor M, Dakik H, Polomski M, Haudebourg E, Brachet M, Gouilleux F, Prié G, Zibara K, Mazurier F. 2020. VAS3947 Induces UPR-Mediated Apoptosis through Cysteine Thiol Alkylation in AML Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 21**. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/15/5470> (accessed 2023-04-07).

Farooq M, Niazi A, Akhtar J, Saifullah , Farooq M, Souri Z, Karimi N, Rengel Z. 2019. Acquiring control: The evolution of ROS-Induced oxidative stress and redox signaling pathways in plant stress responses. *Plant Physiology and Biochemistry* **vol. 141**:353-369. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0981942819301731> (accessed 2023-03-01).

Filograna R, Godena V, Sanchez-Martinez A, Ferrari E, Casella L, Beltramini M, Bubacco L, Whitworth A, Bisaglia M. 2016. Superoxide Dismutase (SOD)-mimetic M40403 Is Protective in Cell and Fly Models of Paraquat Toxicity. *Journal of Biological Chemistry* **vol. 291**:9257-9267. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820411238> (accessed 2023-03-16).

Finley J, Kong A, Hintze K, Jeffery E, Ji L, Lei X. 2011. Antioxidants in Foods: State of the Science Important to the Food Industry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **vol. 59**:6837-6846. Available from <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf2013875> (accessed 2023-03-08).

FLOYD R, HENSLEY K, FORSTER M, KELLEHER-ANDERSON J, WOOD P. 2002. Nitrones as Neuroprotectants and Antiaging Drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences* **vol. 959**:321-329. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02103.x> (accessed 2023-04-15).

Forman H, Zhang H. 2021. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* **vol. 20**:689-709. Available from <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00233-1> (accessed 2023-03-28).

Fujiwara T, Horikoshi H. 2000. Troglitazone and related compounds. *Life Sciences* **vol. 67**:2405-2416. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320500008298> (accessed 2023-04-02).

Fukada A, Toyoshima M, Nozue T, Suda T. 2019. Bucillamine-induced Pneumonitis in a Patient with Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Pneumonia: A Case Report and Review of the Literature. *Internal Medicine* **vol. 58**:1-5. Available from [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/58/15/58\\_2515-18/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/58/15/58_2515-18/_article) (accessed 2023-03-29).

Galey J, Destrée O, Dumats J, Génard S, Tachon P. 2000. Protection against Oxidative Damage by Iron Chelators: Effect of Lipophilic Analogues and Prodrugs of N,N'-Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethylenediamine- N,N'-diacetic Acid (OR10141). *Journal of Medicinal Chemistry* **vol. 43**:1418-1421. Available from <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm9911635> (accessed 2023-04-05).

Gillespie S, Hanrahan T, Rockey D, Majumdar A, Hayes P. 2023. Review article: controversies surrounding the use of carvedilol and other beta blockers in the management of portal hypertension and cirrhosis. **vol. 57**:454-463. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.17380> (accessed 2023-03-26).

Gill S, Anjum N, Hasanuzzaman M, Gill R, Trivedi D, Ahmad I, Pereira E, Tuteja N. 2013. Glutathione and glutathione reductase: A boon in disguise for plant abiotic stress defense operations. *Plant Physiology and Biochemistry* **vol. 70**:204-212. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0981942813002076> (accessed 2023-04-15).

Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, Vooijs M. 2019. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Frontiers in Oncology* **vol. 9**. Available from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00877/full> (accessed 2023-03-31).

Godswill A, Somtochukwu I, Ikechukwu A, Kate E. 2020. Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Food Sciences* **vol. 3**:1-32. Available from <https://iprjb.org/journals/index.php/IJF/article/view/1024> (accessed 2023-03-10).

González M, Fuentes M, Molina V, Quiñones R. 2023. Effects of ethoxyquin on metabolism and composition of active marine microbial communities. *Aquaculture* **vol. 569**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0044848623001187> (accessed 2023-03-26).

Granado F, Olmedilla B, Blanco I. 2003. Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *British Journal of Nutrition* **vol. 90**:487-502. Available from [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114503001521/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114503001521/type/journal_article) (accessed 2023-03-12).

Greenough M, Camakaris J, Bush A. 2013. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* **vol. 62**:540-555. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018612002811> (accessed 2023-04-15).

Gulcin I. 2020. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch toxicol* **94**:651-715. Available from <https://link-springer-com.infozdroje.czu.cz/article/10.1007/s00204-020-02689-3#citeas> (accessed 2022-12-19).

Guo T, Gu H, Wang N. 2022. Dissolution behavior of DTPA-promoted barium slag and synthesis of submicron BaSO<sub>4</sub> particles. *Journal of Cleaner Production* **vol. 362**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959652622020832> (accessed 2023-03-31).

Gupta R, Gangoliya S, Singh N. 2015. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *Journal of Food Science and Technology* **vol. 52**:676-684. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s13197-013-0978-y> (accessed 2023-03-31).

Halliwel B. 1991. Drug Antioxidant Effects. *Drugs* **vol. 42**:569-605. Available from <http://link.springer.com/10.2165/00003495-199142040-00003> (accessed 2023-04-20).

Halliwel B. 1995. Antioxidant characterization. *Biochemical Pharmacology* **vol. 49**:1341-1348. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000629529500088H> (accessed 2023-02-02).

Halliwel B. 2012. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews* **vol. 70**:257-265. Available from <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x> (accessed 2023-03-07).

Halliwel B, Gutteridge J. 2015. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 5rd ed. Oxford Universty Press, Oxford, London.

Halliwel B, Cheah I, Drum C. 2016. Ergothioneine, an adaptive antioxidant for the protection of injured tissues? A hypothesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **vol. 470**:245-250. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X15311281> (accessed 2023-03-31).

Haq M, Akash M, Rehman K, Khurshid M. 2020. Therapeutic role of metformin and troglitazone to prevent cancer risk in diabetic patients: evidences from experimental studies. *Turkish Journal of Biochemistry* **vol. 45**:229-239. Available from <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tjb-2019-0318/html> (accessed 2023-04-02).

Harborne A. 1998. *Fytochemické metody Průvodce moderními technikami analýzy rostlin*. 3 edition. Springer Dordrecht.

Harrison E. 2012. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* **vol. 1821**:70-77. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388198111000849> (accessed 2023-03-12).

Hauptmann S, Scherping I, Dröse S, Brandt U, Schulz K, Jendrach M, Leuner K, Eckert A, Müller W. 2009. Mitochondrial dysfunction: An early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiology of Aging* **vol. 30**:1574-1586. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458007004678> (accessed 2023-04-15).

Hayes J, Dinkova-Kostova A, Tew K. 2020. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* **vol. 38**:167-197. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610820302749> (accessed 2023-02-26).

He R, Zheng W, Rozing K, Li X, Yin Y, EL Andaloussi S, Norgren S, Zhao Y, Hassan M. 2022. The Role of N-Acetylcysteine Amide (NACA) As Prophylactic Treatment for Acute Graft-Versus-Host Disease. *Blood* **vol. 140**:4463-4464. Available from [https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement\\_1/4463/490825/The-Role-of-N-Acetylcysteine-Amide-NACA-As](https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/4463/490825/The-Role-of-N-Acetylcysteine-Amide-NACA-As) (accessed 2023-03-29).

He Y, Li H, He Y, Lu C, Zhu P, Li M, Duan J, Fang Z. 2022. Troglitazone inhibits hepatic oval cell proliferation by inducing cell cycle arrest through Hippo/YAP pathway regulation. *Digestive and Liver Disease* **vol. 54**:791-799. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865821007349> (accessed 2023-03-23).

Hiratsuka T, Inomata M, Hagiwara S, Kono Y, Shiraishi N, Noguchi T, Kitano S. 2013. Bolus injection of newly synthesized vitamin E derivative ETS-GS for the treatment of acute severe ulcerative colitis in a mouse model. *International Journal of Colorectal Disease* **vol. 28**:305-311. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s00384-012-1502-y> (accessed 2023-03-23).

Hlúbik P, Strítecká H, Fajfrová J. 2006. *Interní medicína pro praxi*. *Interní medicína pro praxi* **8**:79-81. Available from <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/02/08.pdf> (accessed 2022-11-21).

Homma T, Kobayashi S, Sato H, Fujii J. 2019. Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death in vitro. *Experimental Cell Research* **vol. 384**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014482719304495> (accessed 2023-03-28).

Hoppe A, Denneberg T, Jeppsson J, Kågedal B. 1993. Canine cystinuria: An extended study on the effects of 2-mercaptopropionylglycine on cystine urolithiasis and urinary cystine excretion. *British Veterinary Journal* **vol. 149**:235-251. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007193505801708> (accessed 2023-03-30).

Hsueh Y, Chen Y, Tsao Y, Cheng C, Wu W, Chen H. 2022. The Pathomechanism, Antioxidant Biomarkers, and Treatment of Oxidative Stress-Related Eye Diseases.

International Journal of Molecular Sciences **vol. 23**:1-26. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1255> (accessed 2023-03-03).

HUANG X, MOIR R, TANZI R, BUSH A, ROGERS J. 2004. Redox-Active Metals, Oxidative Stress, and Alzheimer's Disease Pathology. *Annals of the New York Academy of Sciences* **vol. 1012**:153-163. Available from <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1306.012> (accessed 2023-04-15).

Huang Y, Zhao S, Shi M, Liang H. 2011. A microchip electrophoresis strategy with online labeling and chemiluminescence detection for simultaneous quantification of thiol drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **vol. 55**:889-894. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708511001415> (accessed 2023-03-30).

Hughes C et al. 2021. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *New England Journal of Medicine* **vol. 384**:1424-1436. Available from <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024922> (accessed 2023-03-27).

Hu Y, Yang N, Zhao R, Fu Y, Ling J, Xie X, Cao Q. 2022. A water-soluble luminescent cesium-lead perovskite nanocrystal probe for sensitive detection of penicillamine. *Dyes and Pigments* **vol. 205**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143720822004594> (accessed 2023-03-29).

Hwang J, Cha E, Ha E, Park B, Seo J. 2020. GKT136901 protects primary human brain microvascular endothelial cells against methamphetamine-induced blood-brain barrier dysfunction. *Life Sciences* **vol. 256**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520306676> (accessed 2023-04-07).

Cheah I, Halliwell B. 2021. Ergothioneine, recent developments. *Redox Biology* **vol. 42**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231721000161> (accessed 2023-03-11).

Chen F, Li J, Tian G, Yuan Z. 2020. Increased macrophage activation mediated by caspase recruitment domain 6 knockdown through negatively targeting AMPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **vol. 525**:412-417. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X20303545> (accessed 2023-04-07).

Chen Y, Kong X, Xie Y, Hider R. 2018. The interaction of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone (PIH) and salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone (SIH) with iron. *Journal of Inorganic Biochemistry* **vol. 180**:194-203. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162013417306797> (accessed 2023-04-04).

Chen Z, Zhong C. 2014. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin* **vol. 30**:271-281. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s12264-013-1423-y> (accessed 2023-03-01).

Chiappini S, Schifano F, Corkery J, Guirguis A. 2021. Beyond the 'purple drank': Study of promethazine abuse according to the European Medicines Agency adverse drug reaction reports. *Journal of Psychopharmacology* **vol. 35**:681-692. Available from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881120959615> (accessed 2023-03-26).

Cho S, Shim S, Rhee H, Park H, Jung W, Moon S, Park J, Ko C, Cho K, Park S. 2012. Science Direct: Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* **18**:948-952. Available from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802012001769> (accessed 2022-11-01).

Choudhary M. 1996. *Biological Inhibitors*. 2 edition. Harwood, Netherlands. Available from [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=AEMPEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA47&dq=LY-178002&ots=QytzirS22t&sig=cjyV48PcIiUZBbjQzkOoi9YvD7I&redir\\_esc=y#v=onepage&q=LY-178002&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=AEMPEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA47&dq=LY-178002&ots=QytzirS22t&sig=cjyV48PcIiUZBbjQzkOoi9YvD7I&redir_esc=y#v=onepage&q=LY-178002&f=false) (accessed 2023-03-25)

Iborra M, Moret I, Rausell F, Bastida G, Aguas M, Cerrillo E, Nos P, Beltrán B. 2011. Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *Biochemical Society Transactions* **vol. 39**:1102-1106. Available from <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/39/4/1102/65161/Role-of-oxidative-stress-and-antioxidant-enzymes> (accessed 2023-03-03).

Inoue Y, Isobe M, Shiohara T, Hayashi H. 2003. Inhibitory Activity of CX-659S, a Novel Diaminouracil Derivative, against the Rebound Phenomenon following Withdrawal of Corticosteroid Therapy for Chronic Contact Hypersensitivity Responses. *International Archives of Allergy and Immunology* **vol. 131**:143-152. Available from <https://www.karger.com/Article/FullText/70930> (accessed 2023-03-23).

Ishak R, Abbas O. 2013. Penicillamine Revisited: Historic Overview and Review of the Clinical Uses and Cutaneous Adverse Effects. *American Journal of Clinical Dermatology* **vol. 14**:223-233. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s40257-013-0022-z> (accessed 2023-03-29).

Ishimoto T, Kato Y. 2022. Ergothioneine in the brain. *FEBS Letters* **vol. 596**:1290-1298. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1873-3468.14271> (accessed 2023-03-11).

Jarrahi A et al. 2020. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines* **vol. 8**. Available from <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/10/389> (accessed 2023-03-25).

Jelínek J, Zicháček V. 2007. *Biologie pro gymnázia: (teoretická a praktická část)*. 9. vyd. Nakladatelství Olomouc, Olomouc.

Jiang F. 2020. NADPH Oxidase. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*:1-4. Springer International Publishing, Cham. Available from [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-21573-6\\_10023-1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-21573-6_10023-1) (accessed 2023-04-07).

Karimi-Maleh H, Karimi F, Orooji Y, Mansouri G, Razmjou A, Aygun A, Sen F. 2020. A new nickel-based co-crystal complex electrocatalyst amplified by NiO dope Pt nanostructure hybrid; a highly sensitive approach for determination of cysteamine in the presence of serotonin. *Scientific Reports* **vol. 10**. Available from <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68663-2> (accessed 2023-03-30).

Kato N, Yanaka K, Nagase S, Hirayama A, Nose T. 2003. The antioxidant EPC-K1 ameliorates brain injury by inhibiting lipid peroxidation in a rat model of transient focal cerebral ischaemia. *Acta Neurochirurgica* **vol. 145**:489-493. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s00701-003-0036-z> (accessed 2023-03-24).

Kaur G, Singh A, Arora G, Monga A, Jassal A, Uppal J, Bedi P, Bora K. 2022. Synthetic heterocyclic derivatives as promising xanthine oxidase inhibitors: An overview. **vol. 100**:443-468. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cbdd.14109> (accessed 2023-04-06).

Kavanagh R, Kam P. 2001. Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. *British Journal of Anaesthesia* **86**:1-10.

Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger I, Sakamoto M, Suzuki H, Toyama K, Spin J, Tsao P. 2015. Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 16**:25234-25263. Available from <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/10/25234> (accessed 2023-03-03).

Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, Bajcetic M. 2016. Mitochondria-Targeted Antioxidants: Future Perspectives in Kidney Ischemia Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **vol. 2016**:1-12. Available from <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/2950503/> (accessed 2023-03-07).

Kim E, Shin Y, Kim E, Kim D, De Felice M, Majid A, Bae O. 2022. Neuroprotective efficacy of N-t-butylhydroxylamine (NtBHA) in transient focal ischemia in rats. *Toxicological Research* **vol. 38**:479-486. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s43188-022-00131-7> (accessed 2023-03-22).

Kim J, Rhie S, Yoon S. 2015. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology* **vol. 24**:325-340. Available from <http://www.en-journal.org/journal/view.html?doi=10.5607/en.2015.24.4.325> (accessed 2023-04-15).

Kimura Y, Iyengar J, Engelman R, Das D. 1990. Prevention of Myocardial Reperfusion Injury in Experimental Coronary Revascularization Following Ischemic Arrest by a Novel Antiinflammatory Drug, ONO-31. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **16**:992-999. Available from <https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/toc/1990/12000> (accessed 2023-03-26).

Klein E et al. 2011. Vitamin E and the Risk of Prostate Cancer. *JAMA* **vol. 306**. Available from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1437> (accessed 2023-03-23).

Kline K, Yu W, Sanders B. 2004. Vitamin E and Breast Cancer. *The Journal of Nutrition* **vol. 134**:3458S-3462S. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316623031930> (accessed 2023-03-23).

Komirishetty P, Areti A, Arruri V, Sistla R, Gogoi R, Kumar A. 2021. FeTMPyP a peroxynitrite decomposition catalyst ameliorated functional and behavioral deficits in chronic constriction injury induced neuropathic pain in rats. *Free Radical Research* **vol. 55**:1005-

1017. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715762.2021.2010731> (accessed 2023-03-14).

Kontoghiorghes G. 2022. Deferiprone: A Forty-Year-Old Multi-Targeting Drug with Possible Activity against COVID-19 and Diseases of Similar Symptomatology. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 23**. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6735> (accessed 2023-04-05).

Kosuru R, Roy A, Das S, Bera S. 2018. Gallic Acid and Gallates in Human Health and Disease: Do Mitochondria Hold the Key to Success?. **vol. 62**. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201700699> (accessed 2023-03-27).

Kuai Y, Liu H, Liu D, Liu Y, Sun Y, Xie J, Sun J, Fang Y, Pan H, Han W. 2020. An ultralow dose of the NADPH oxidase inhibitor diphenyleneiodonium (DPI) is an economical and effective therapeutic agent for the treatment of colitis-associated colorectal cancer. *Theranostics* **vol. 10**:6743-6757. Available from <http://www.thno.org/v10p6743.htm> (accessed 2023-04-07).

Kumar S, Singh A, Vinayak M. 2019. ML171, a specific inhibitor of NOX1 attenuates formalin induced nociceptive sensitization by inhibition of ROS mediated ERK1/2 signaling. *Neurochemistry International* **vol. 129**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018619301196> (accessed 2023-04-07).

Lachman J, Jankovský M, Orsák M, Pivec V. 2015. *Chemie II. - Organická chemie. 1.vyd., 6. dotisk. powerprint, Praha 6 - Suchbát, Česká zemědělská univerzita v Praze.*

Lai S, Hwang B, Kuo Y, Liu C, Liao K. 2022. Allopurinol use and the risk of dementia: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine* **vol. 101**. Available from <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000029827> (accessed 2023-04-06).

Lambeth J, Neish A. 2014. Nox Enzymes and New Thinking on Reactive Oxygen: A Double-Edged Sword Revisited. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* **vol. 9**:119-145. Available from <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012513-104651> (accessed 2023-04-15).

Lamie C, Elmowafy E, Attia D, Elmazar M, Mortada N. 2022. Diversifying the skin cancer-fighting worthwhile frontiers: How relevant are the itraconazole/ascorbyl palmitate nanovectors?. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **vol. 43**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1549963422000478> (accessed 2023-03-23).

Lapčík O. 2001. Komu hrozí kurděje aneb Přežili jsme ztrátu životně důležitého genu. *Vesmír* **80**:1-3. Available from <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2001/cislo-9/komu-hrozi-kurdeje.html> (accessed 2023-03-10).

Latos-Brozio M, Masek A. 2020. Biodegradable Polyester Materials Containing Gallates. *Polymers* **vol. 12**. Available from <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/3/677> (accessed 2023-03-27).

Lauderback C, Breier A, Hackett J, Varadarajan S, Goodlett-Mercer J, Butterfield D. 2000. The pyrrolopyrimidine U101033E is a potent free radical scavenger and prevents Fe(II)-



induced lipid peroxidation in synaptosomal membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **vol. 1501**:149-161. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443900000156> (accessed 2023-03-28).

Lee K et al. 2007. A novel thiol compound, N-acetylcysteine amide, attenuates allergic airway disease by regulating activation of NF- $\kappa$ B and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . **vol. 39**:756-768. Available from <https://www.nature.com/articles/emm200782> (accessed 2023-03-29).

Leyane T, Jere S, Houreld N. 2022. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 23**:1-28. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/13/7273> (accessed 2023-03-05).

Ley J, Prado R, Wei J, Bishopric N, Becker D, Ginsberg M. 2008. Neuroprotective antioxidant STAZN protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochemical Pharmacology* **vol. 75**:448-456. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295207006077> (accessed 2023-03-22).

Li D et al. 2023. Idebenone attenuates ferroptosis by inhibiting excessive autophagy via the ROS-AMPK-mTOR pathway to preserve cardiac function after myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology* **vol. 943**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299923000808> (accessed 2023-03-25).

Liu J. 2022. Antiaging agents: safe interventions to slow aging and healthy life span extension. *Natural Products and Bioprospecting* **vol. 12**:1-36. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s13659-022-00339-y> (accessed 2023-03-22).

Liu Z, Zheng S, Wang X, Qiu C, Guo Y. 2018. Novel ASK 1 inhibitor AGI -1067 improves AGE -induced cardiac dysfunction by inhibiting MKK s/p38 MAPK and NF - $\kappa$ B apoptotic signaling. *FEBS Open Bio* **vol. 8**:1445-1456. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.12499> (accessed 2023-03-25).

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews* **vol. 4**:1-10. Available from <http://www.phcogrev.com/article/2010/4/8/1041030973-784770902> (accessed 2023-03-07).

Lourenço S, Moldão-Martins M, Alves V. 2019. Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications. *Molecules* **vol. 24**. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/22/4132> (accessed 2023-04-20).

Lowe D, Pagel P, McGough M, Hettrick D, Warltier D. 1996. Comparison of the cardiovascular effects of two novel superoxide dismutase mimetics, SC-55858 and SC-54417, in conscious dogs. *European Journal of Pharmacology* **vol. 304**:81-86. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299996001203> (accessed 2023-03-24).

Lü J, Nurko J, Weakley S, Jiang J, Kougiyas P, Lin P, Yao Q, Chen C. 2010. Molecular mechanisms and clinical applications of nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and its derivatives: An update. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2927326/> (accessed 2023-03-27).

Luo Q, Cai Y, Zhao Q, Tian L, Liu Y, Liu W. 2022. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure* **vol. 44**:806-814. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2022.2068443> (accessed 2023-04-06).

Lushchak V. 2014. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions* **vol. 224**:164-175. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279714003044> (accessed 2023-02-28).

Makarem A, Sarvestani M, Klika K, Kopka K. 2019. A Multifunctional HBED-Type Chelator with Dual Conjugation Capabilities for Radiopharmaceutical Development. *Synlett* **vol. 30**:1795-1798. Available from <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1690194> (accessed 2023-04-04).

Mann R, Marwaha. 2022. Chlorpromazin. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553079/> (accessed 2023-03-26).

Mazor D, Greenberg L, Shamir D, Meyerstein D, Meyerstein N. 2006. Antioxidant properties of buccillamine: Possible mode of action. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **vol. 349**:1171-1175. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X06019802> (accessed 2023-03-29).

McLachlan J, Hamilton C, Beattie E, Murphy M, Dominiczak A, Nicklin S, Graham D. 2015. 021 Therapeutic effects of MitoQ10 on hypertension and cardiac hypertrophy. *Heart* **vol. 96**:A14.2-A15. Available from <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.2010.195941.21> (accessed 2023-03-31).

Meijboom K, Brown R. 2022. Approaches to Gene Modulation Therapy for ALS. *Neurotherapeutics* **vol. 19**:1159-1179. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s13311-022-01285-w> (accessed 2023-04-07).

Meister A, Anderson M. 1983. GLUTATHIONE. *Annual Review of Biochemistry* **vol. 52**:711-760. Available from <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431> (accessed 2023-03-08).

Merkx D, Plankensteiner L, Yu Y, Wierenga P, Hennebelle M, Van Duynhoven J. 2021. Evaluation of PBN spin-trapped radicals as early markers of lipid oxidation in mayonnaise. *Food Chemistry* **vol. 334**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814620314400> (accessed 2023-03-17).

Miranda M, Muriach M, Almansa I, Arnal E, Messeguer Á, Díaz-Llopis M, Romero F, Bosch-Morell F. 2007. CR-6 protects glutathione peroxidase activity in experimental diabetes. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 43**:1494-1498. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584907005230> (accessed 2023-03-23).

Miri M, Habibi Najafi M, Movaffagh J, Ghorani B. 2021. Encapsulation of Ascorbyl Palmitate in Zein by Electrospinning Technique. *Journal of Polymers and the Environment* **vol. 29**:1089-1098. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s10924-020-01954-x> (accessed 2023-03-23).

Mirończuk-Chodakowska I, Witkowska A, Zujko M. 2018. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences* **vol. 63**:68-78. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1896112617300445> (accessed 2023-03-08).

Moore L, Traystman R. 1994. Role of Oxygen Free Radicals and Lipid Peroxidation in Cerebral Reperfusion Injury. :565-576. Elsevier. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358908606420> (accessed 2023-03-25).

Morén C, deSouza R, Giraldo D, Uff C. 2022. Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 23**. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9328> (accessed 2023-03-25).

Murase K, Lee L, Ma J, Barrett R, Thoolen M. 2022. Evaluation of vaticquinone drug-drug interaction potential in vitro and in a phase 1 clinical study with tolbutamide, a CYP2C9 substrate, and omeprazole, a CYP2C19 substrate, in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* **vol. 78**:1823-1831. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s00228-022-03393-0> (accessed 2023-03-25).

Murphy M. 2014. Antioxidants as therapies: can we improve on nature?. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 66**:20-23. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584913001500> (accessed 2023-04-20).

Najafi N, Mehri S, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. 2022. Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: A comprehensive review. *Phytotherapy Research* **vol. 36**:2300-2323. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.7406> (accessed 2023-03-30).

Nasiri-Ansari N, Androutsakos T, Flessa C, Kyrou I, Siasos G, Randeva H, Kassi E, Papavassiliou A. 2022. Endothelial Cell Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Concise Review. *Cells* **vol. 11**. Available from <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2511> (accessed 2023-03-25).

Nazer A, Fayiz A. 2022. Introducing Trolox as an Antioxidant: Preclinical Safety and Efficacy Investigations on Mice. *Diplomová práce. Amman-Jordan*. Available from <https://www.proquest.com/openview/da105750d127ed8d3e2197526da4a50a/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y> (accessed 2023-03-23).

Nguyen V, Le M, Nguyen H, Ha K, Pham T, Nguyen T, Dao N, Nguyen V, Nguyen D, Trinh N. 2021. Propyl Gallate. *Molbank* **vol. 2021**. Available from <https://www.mdpi.com/1422-8599/2021/2/M1201> (accessed 2023-03-27).

Nimse S, Pal D. 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances* **vol. 5**:27986-28006. Available from <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA13315C> (accessed 2023-03-09).

Nishiyama Y. 2001. Oxidative stress inhibits the repair of photodamage to the photosynthetic machinery. *The EMBO Journal* **vol. 20**:5587-5594. Available from <http://emboj.embopress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/20.20.5587> (accessed 2023-03-02).

Oh S et al. 2021. Single-Dose Toxicity Study on ML171, a Selective NOX1 Inhibitor, in Mice. *BioMed Research International* **vol. 2021**:1-8. Available from <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/5515478/> (accessed 2023-04-07).

Olufunmilayo E, Gerke-Duncan M, Holsinger R. 2023. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants* **vol. 12**. Available from <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/2/517> (accessed 2023-04-15).

Oyagi A, Oida Y, Hara H, Izuta H, Shimazawa M, Matsunaga N, Adachi T, Hara H. 2008. Protective effects of SUN N8075, a novel agent with antioxidant properties, in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. *Brain Research* **vol. 1214**:169-176. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899308005234> (accessed 2023-03-26).

Padayatty S, Levine M. 2016. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases* **vol. 22**:463-493. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12446> (accessed 2023-03-10).

Panas D, Khadour F, Szabó C, Schulz R. 1998. Proinflammatory cytokines depress cardiac efficiency by a nitric oxide-dependent mechanism. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **vol. 275**:H1016-H1023. Available from <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1998.275.3.H1016> (accessed 2023-03-29).

Papuc C, Goran G, Predescu C, Nicorescu V. 2017. Mechanisms of Oxidative Processes in Meat and Toxicity Induced by Postprandial Degradation Products: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **vol. 16**:96-123. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1541-4337.12241> (accessed 2023-03-07).

Paul B, Snyder S. 2019. Therapeutic Applications of Cysteamine and Cystamine in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. *Frontiers in Neurology* **vol. 10**. Available from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.01315/full> (accessed 2023-03-30).

Pereira C, Grácio D, Teixeira J, Magro F. 2015. Oxidative Stress and DNA Damage. *Inflammatory Bowel Diseases* **21**:2403-2417. Available from <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/10/2403-2417/4644927> (accessed 2023-03-02).

Pérez-Gálvez A, Viera I, Roca M. 2020. Carotenoids and Chlorophylls as Antioxidants. *Antioxidants* **vol. 9**:1-34. Available from <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/6/505> (accessed 2023-03-11).

Petrarca C, Viola D. 2023. Redox Remodeling by Nutraceuticals for Prevention and Treatment of Acute and Chronic Inflammation. *Antioxidants* **vol. 12**:1-22. Available from <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/1/132> (accessed 2023-03-03).

Pluym N, Burkhardt T, Rögner N, Scherer G, Weber T, Scherer M, Kolossa-Gehring M. 2023. Monitoring the exposure to ethoxyquin between 2000 and 2021 in urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Environment International* **vol. 172**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412023000545> (accessed 2023-03-26).

Potůčková E et al. 2014. Structure-Activity Relationships of Novel Salicylaldehyde Isonicotinoyl Hydrazone (SIH) Analogs: Iron Chelation, Anti-Oxidant and Cytotoxic Properties. *PLoS ONE* **vol. 9**:1-17. Available from <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0112059> (accessed 2023-04-04).

Prajapati M, Shah H. 2022. Impacts and Industrial Applications of Phytic Acid and Phytase. *Journal of Pure and Applied Microbiology* **vol. 16**:2292-2302. Available from <https://microbiologyjournal.org/impacts-and-industrial-applications-of-phytic-acid-and-phytase/> (accessed 2023-03-31).

Priscillal I, Wang S. 2022. Synchronously activated strontium aluminate nanoflakes anchored functionalized carbon nanofiber nanocomposite for sensitive amperometric detection of food additive: Propyl gallate. *Food Chemistry* **vol. 389**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814622010810> (accessed 2023-03-27).

Puspita L, Chung S, Shim J. 2017. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Molecular Brain* **vol. 10**. Available from <https://molecularbrain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13041-017-0340-9> (accessed 2023-04-15).

Que Z, Zhou W, Chang J, Liu X, Yu J, Sun X. 2013. Neuroprotective effects of mercaptoethyleurine and mercaptoethylguanidine analogs on hydrogen peroxide-induced apoptosis in human neuronal SH-SY5Y cells. **vol. 23**:1793-1796. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X13000711> (accessed 2023-03-29).

Rahdar A, Hajinezhad M, Sargazi S, Barani M, Bilal M, Kyzas G. 2021. Deferasirox-loaded pluronic nanomicelles: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo studies. *Journal of Molecular Liquids* **vol. 323**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167732220355033> (accessed 2023-04-05).

Rajput V et al. 2021. Recent Developments in Enzymatic Antioxidant Defence Mechanism in Plants with Special Reference to Abiotic Stress. *Biology* **vol. 10**:1-28. Available from <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/4/267> (accessed 2023-03-08).

RAO A, RAO L. 2007. Carotenoids and human health. *Pharmacological Research* **vol. 55**:207-216. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661807000357> (accessed 2023-03-11).

Reddy V, Winston N. 2022. Mesna. *StatPearls*. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556021/> (accessed 2023-03-30).

Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. 2008. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathology - Research and Practice* **vol. 204**:511-524. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033808001167> (accessed 2023-04-15).

Romeo C, Antonuccio P, Esposito M, Marini H, Impellizzeri P, Turiaco N, Altavilla D, Bitto A, Zuccarello B, Squadrito F. 2004. Raxofelast, a hydrophilic vitamin e-like antioxidant, reduces testicular ischemia-reperfusion injury. *Urological Research* **vol. 32**:367-371. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s00240-004-0436-4> (accessed 2023-03-23).

Sahinovic M, Struys M, Absalom A. 2018. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics* **vol. 57**:1539-1558. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s40262-018-0672-3> (accessed 2023-03-27).

Salahi E, Amidi F, Zahiri Z, Aghahosseini M, Mashayekhi F, Amani Abkenari S, Hosseinshenatal S, Sobhani A. 2022. The effect of mitochondria-targeted antioxidant MitoQ10 on redox signaling pathway components in PCOS mouse model. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **vol. 305**:985-994. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s00404-021-06230-4> (accessed 2023-03-31).

Salim S. 2014. Oxidační stres a psychické poruchy. *Současná neurofarmakologie* **12**:140-147. Available from <https://dx-doi-org.infozdroje.czu.cz/10.2174/1570159X11666131120230309> (accessed 2022-12-19).

Samuni Y, Goldstein S, Dean O, Berk M. 2013. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **vol. 1830**:4117-4129. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030441651300144X> (accessed 2023-03-29).

Sedgwick A et al. 2021. Deferasirox (ExJade): An FDA-Approved AIEgen Platform with Unique Photophysical Properties. *Journal of the American Chemical Society* **vol. 143**:1278-1283. Available from <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.0c11641> (accessed 2023-04-05).

Senoner T, Dichtl W. 2019. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target?. *Nutrients* **vol. 11**:1-25. Available from <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2090> (accessed 2023-03-02).

Shafirovich V, Geacintov N. 2017. Removal of oxidatively generated DNA damage by overlapping repair pathways. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 107**:53-61. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584916309959> (accessed 2023-04-15).  
Shahidi F, Ambigaipalan P. 2015. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. *Journal of Functional Foods* **vol. 18**:820-897. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615003023> (accessed 2023-03-27).

Shakil M et al. 2021. High Antiproliferative Activity of Hydroxythiopyridones over Hydroxypyridones and Their Organoruthenium Complexes. *Biomedicines* **vol. 9**. Available from <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/123> (accessed 2023-04-04).

Shamim M et al. 2023. Transfersome Encapsulated with the R-carvedilol Enantiomer for Skin Cancer Chemoprevention. *Nanomaterials* **vol. 13**. Available from <https://www.mdpi.com/2079-4991/13/5/929> (accessed 2023-03-26).

Sheng H, Enghild J, Bowler R, Patel M, Batinić-Haberle I, Calvi C, Day B, Pearlstein R, Crapo J, Warner D. 2002. Effects of metalloporphyrin catalytic antioxidants in experimental brain ischemia. *Free Radical Biology and Medicine* **vol. 33**:947-961. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584902009796> (accessed 2023-03-31).

Shu D, Chaudhary S, Cho K, Lennikov A, Miller W, Thorn D, Yang M, McKay T. 2023. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act. *Metabolites* **vol. 13**:1-40. Available from <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/2/187> (accessed 2023-03-02).

Shyam M, Dev A, Sinha B, Jayaprakash V. 2019. Scaffold Based Search on the Desferithiocin Archetype. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **vol. 19**:1564-1576. Available from <http://www.eurekaselect.com/170383/article> (accessed 2023-04-04).

Schildknecht S, Weber A, Gerding R, Pape H, Robotta R, Drescher M, Marquardt M, Daiber A, Feger A, Leist B. 2014. The NOX1/4 Inhibitor GKT136901 as Selective and Direct Scavenger of Peroxynitrite. *Current Medicinal Chemistry* **21**:365-376(12). Available from <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2014/00000021/00000003/art00008> (accessed 2023-04-07).

Schramm A, Matusik P, Osmenda G, Guzik T. 2012. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascular Pharmacology* **vol. 56**:216-231. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1537189112000456> (accessed 2023-04-07).

Sies H. 2018. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology* **vol. 7**:122-126. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468202017301407> (accessed 2023-03-07).

Silva M, Videira P, Sackstein R. 2018. E-Selectin Ligands in the Human Mononuclear Phagocyte System: Implications for Infection, Inflammation, and Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* **vol. 8**. Available from <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01878/full> (accessed 2023-04-07).

Simunkova M, Alwasel S, Alhazza I, Jomova K, Kollar V, Rusko M, Valko M. 2019. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Archives of Toxicology* **vol. 93**:2491-2513. Available from <http://link.springer.com/10.1007/s00204-019-02538-y> (accessed 2023-04-15).

Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. 2019. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules* **vol. 24**:1583. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1583> (accessed 2023-02-20).

Siu A, Lambrecht R, Shani J, Pyne S, Kane-Maguire L. 1998. Synthesis, attempted kinetic resolution and evaluation of [<sup>123</sup>I]-MK-447 analogues as inflammation radiopharmaceuticals. *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals* **9**:711-729. Available from [https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1099-1344\(199709\)39:9%3C711::AID-JLCR22%3E3.0.CO;2-A?casa\\_token=tLrwJqdH7JQAAAAA:-Hf\\_5sO4xLOxXkndTik1EgonKRaw4lzcbtzhoZkj7PyFGCtv86APHfnvxkdsjWJScRaTo\\_G85pRaf08](https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1099-1344(199709)39:9%3C711::AID-JLCR22%3E3.0.CO;2-A?casa_token=tLrwJqdH7JQAAAAA:-Hf_5sO4xLOxXkndTik1EgonKRaw4lzcbtzhoZkj7PyFGCtv86APHfnvxkdsjWJScRaTo_G85pRaf08) (accessed 2023-03-26).

Spivak A, Khalitova R, Odinokov V. 2011. TOCOPHEROL: SOURCES, USES AND HEALTH BENEFITS: DESIGN, SYNTHESIS, AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES AND HYBRID ANALOGS OF A-TOCOPHEROL. Nova Science Publishers, New York. Available from [https://www.researchgate.net/profile/Abul-Mallik/publication/286024214\\_Chromatographic\\_separation\\_of\\_tocopherol\\_isomers/links/57](https://www.researchgate.net/profile/Abul-Mallik/publication/286024214_Chromatographic_separation_of_tocopherol_isomers/links/57)

626e5908ae5c6f86da913c/Chromatographic-separation-of-tocopherol-isomers.pdf#page=53 (accessed 2023-03-23).

Stamp L, Chapman P. 2020. Allopurinol hypersensitivity: Pathogenesis and prevention. **vol. 34**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694220300188> (accessed 2023-04-06).

Stefanutti G, Pierro A, Smith V, Klein N, Eaton S. 2007. Peroxynitrite Decomposition Catalyst FeTMPyP Provides Partial Protection Against Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury in Infant Rats. *Pediatric Research* **vol. 62**:43-48. Available from <http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e31806790c0> (accessed 2023-03-15).

Stip E et al. 2020. The Large Action of Chlorpromazine: Translational and Transdisciplinary Considerations in the Face of COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* **vol. 11**. Available from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.577678/full> (accessed 2023-03-26).

Sullivan K, Lavin S, Livingston S, Knutson M, Valdes E, Warren L. 2022. Safety and efficacy of a novel iron chelator (HBED; (N, N'-Di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N, N'-diacetic acid)) in equine (Equus caballus) as a model for black rhinoceros (Diceros bicornis). *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* **vol. 106**:1107-1117. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpn.13745> (accessed 2023-04-04).

Taha R et al. 2010. Oxidative Stress and Mitochondrial Functions in the Intestinal Caco-2/15 Cell Line. *PLoS ONE* **vol. 5**. Available from <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0011817> (accessed 2023-04-15).

Takemura M, Sahara T, Misawa N. 2021. Violaxanthin: natural function and occurrence, biosynthesis, and heterologous production. *Applied Microbiology and Biotechnology* **vol. 105**:6133-6142. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s00253-021-11452-2> (accessed 2023-03-13).

Tang X, Kaur H, Sun J, Qiu Y, Park S, Schleman M, Halliwell B, Bolli R. 1995. Effect of the hydrophilic  $\alpha$ -tocopherol analog MDL 74,405 on detection of hydroxyl radicals in stunned myocardium in dogs. *American Heart Journal* **vol. 130**:940-948. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002870395901922> (accessed 2023-03-23).

Tanumihardjo S, Russell R, Stephensen C, Gannon B, Craft N, Haskell M, Lietz G, Schulze K, Raiten D. 2016. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Vitamin A Review. *The Journal of Nutrition* **vol. 146**:S1816-S1848. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316623007149> (accessed 2023-03-11).

Tauchen J, Huml L, Rimpelova S, Jurášek M. 2020. Flavonoids and Related Members of the Aromatic Polyketide Group in Human Health and Disease: Do They Really Work?. *Molecules* **vol. 25**:1-31. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/17/3846> (accessed 2023-03-08).

Teleanu D, Niculescu A, Lungu I, Radu C, Vladăcenco O, Roza E, Costăchescu B, Grumezescu A, Teleanu R. 2022. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 23**. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/11/5938> (accessed 2023-04-15).



Thannickal V, Jandeleit-Dahm K, Szyndralewicz C, Török N. 2023. Pre-clinical evidence of a dual NADPH oxidase 1/4 inhibitor (setanaxib) in liver, kidney and lung fibrosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **vol. 27**:471-481. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.17649> (accessed 2023-04-07).

Timoshnikov V, Kichigina L, Selyutina O, Polyakov N, Kontoghiorghes G. 2021. Antioxidant Activity of Deferasirox and Its Metal Complexes in Model Systems of Oxidative Damage: Comparison with Deferiprone. *Molecules* **vol. 26**. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/16/5064> (accessed 2023-04-05).

Tsang A, Chung K. 2009. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **vol. 1792**:643-650. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092544390800269X> (accessed 2023-04-15).

Tucker R, Cheah I, Halliwell B. 2019. Specificity of the ergothioneine transporter natively expressed in HeLa cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **vol. 513**:22-27. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X19303237> (accessed 2023-03-31).

Tufiño C, Bernal C, Ottone C, Romero O, Illanes A, Wilson L. 2019. Synthesis with Immobilized Lipases and Downstream Processing of Ascorbyl Palmitate. *Molecules* **vol. 24**. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/18/3227> (accessed 2023-03-24).

Turner C, Panter S, Sharp F. 1999. Anti-oxidants prevent focal rat brain injury as assessed by induction of heat shock proteins (HSP70, HO-1/HSP32, HSP47) following subarachnoid injections of lysed blood. *Molecular Brain Research* **vol. 65**:87-102. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169328X98003404> (accessed 2023-03-28).

Ullah A, Munir S, Badshah S, Khan N, Ghani L, Poulson B, Emwas A, Jaremko M. 2020. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules* **vol. 25**. Available from <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/22/5243> (accessed 2023-03-08).

Varesi A, Chirumbolo S, Campagnoli L, Pierella E, Piccini G, Carrara A, Ricevuti G, Scassellati C, Bonvicini C, Pascale A. 2022. The Role of Antioxidants in the Interplay between Oxidative Stress and Senescence. *Antioxidants* **vol. 11**:1-42. Available from <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/7/1224> (accessed 2023-03-08).

Velíšek J, Hajšlová J. 2009. *Chemie potravin II. Rozš. a přeprac. 3. vyd.* OSSIS, Tábor.

Vincent A, Thauvin M, Quévrain E, Mathieu E, Layani S, Seksik P, Batinic-Haberle I, Vríz S, Policar C, Delsuc N. 2021. Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models. *Journal of Inorganic Biochemistry* **vol. 219**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0162013421000787> (accessed 2023-03-16).

Vitamin A a karotenoidy. 2022. Vitamin A a karotenoidy. National institutes of health. Available from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/55/history/?l=en> (accessed 2023-03-24).

von Lintig J. 2012. Provitamin A metabolism and functions in mammalian biology. *The American Journal of Clinical Nutrition* **vol. 96**:S1234-S1244. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291652303023X> (accessed 2023-03-11).

Wijesinghe T, Dharmasivam M, Dai C, Richardson D. 2021. Innovative therapies for neuroblastoma: The surprisingly potent role of iron chelation in up-regulating metastasis and tumor suppressors and down-regulating the key oncogene, N-myc. *Pharmacological Research* **vol. 173**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661821004734> (accessed 2023-03-31).

Williams D. 2008. Oxidative Stress and the Eye. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **vol. 38**:179-192. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195561607001349> (accessed 2023-03-03).

Wind S, Beuerlein K, Eucker T, Müller H, Scheurer P, Armitage M, Ho H, Schmidt H, Wingler K. 2010. Comparative pharmacology of chemically distinct NADPH oxidase inhibitors. *British Journal of Pharmacology* **vol. 161**:885-898. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.00920.x> (accessed 2023-04-07).

Wu J, Zhou F, Lai S, Wang W, Wu T, Liu Y, Yang L. 2023. Propofol Inhibits Biological Function of Hepatocellular Carcinoma Cells through LINC00475-Mediated Sonic Hedgehog Pathway. *Pharmacology* **vol. 108**:127-137. Available from <https://www.karger.com/Article/FullText/527200> (accessed 2023-03-27).

Wu J, Möhle L, Brüning T, Eiriz I, Rafahi M, Stefan K, Stefan S, Pahnke J. 2022. A Novel Huntington's Disease Assessment Platform to Support Future Drug Discovery and Development. *International Journal of Molecular Sciences* **vol. 23**. Available from <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/14763> (accessed 2023-03-25).

Xu X, Liu A, Hu S, Ares I, Martínez-Larrañaga M, Wang X, Martínez M, Anadón A, Martínez M. 2021. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chemistry* **vol. 353**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814621004945> (accessed 2023-03-26).

Yamagata K. 2023. Fatty acids act on vascular endothelial cells and influence the development of cardiovascular disease. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* **vol. 165**:1-14. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098882323000011> (accessed 2023-03-03).

Yamamoto S, Hagiwara S, Hidaka S, Shingu C, Goto K, Kashima K, Noguchi T. 2011. The Antioxidant EPC-K1 Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. *American Journal of Nephrology* **vol. 33**:485-490. Available from <https://www.karger.com/Article/FullText/327820> (accessed 2023-03-24).

Yasui F, Sudoh M, Arai M, Kohara M. 2013. Synthetic lipophilic antioxidant BO-653 suppresses HCV replication. *Journal of Medical Virology* **vol. 85**:241-249. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.23466> (accessed 2023-03-23).

Yılmaz Y, Yener H, Akıner U, Tarhan Ö, Ekmekci H, Balcı Ekmekci Ö, Yılmaz M, Özdoğan H. 2021. Diagnostic and Prognostic Value of M30 and M65 in Laryngeal Squamous Cell

Carcinoma. *Journal of Academic Research in Medicine* **vol. 11**:277-282. Available from [https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_50444/jarem-11-277-En.pdf](https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_50444/jarem-11-277-En.pdf) (accessed 2023-04-05).

YIM S, KIM K, LEE C, SONG E, LEE S, KIM S, KIM I, KIM S, SEO S, LEE S. 2021. The Superoxide Dismutase Mimetic M40403, Improves 5-Fluorouracil-induced Small Intestinal Mucositis in a Mouse Model. *In Vivo* **vol. 35**:1485-1497. Available from <http://iv.iiarjournals.org/lookup/doi/10.21873/invivo.12401> (accessed 2023-03-16).

Yokoi T. 2010. Troglitazone. *Adverse Drug Reactions*:419-435. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. Available from [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00663-0\\_14](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00663-0_14) (accessed 2023-03-23).

Yoshino H. 2019. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* **vol. 19**:185-193. Available from <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2019.1581610> (accessed 2023-03-28).

Zavatti M, Corsi L, Zanoli P, Baraldi M. 2009. Anti-ulcer activity of IAC, a novel free-radical scavenger, in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **vol. 61**:395-397. Available from <https://academic.oup.com/jpp/article/61/3/395-397/6135932> (accessed 2023-03-22).

Zhang D, Zhong D, Ouyang J, He J, Qi Y, Chen W, Zhang X, Tao W, Zhou M. 2022. Microalgae-based oral microcarriers for gut microbiota homeostasis and intestinal protection in cancer radiotherapy. *Nature Communications* **vol. 13**. Available from <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28744-4> (accessed 2023-03-30).

Zhang G, Chen L, Wen Y, Rao Z, Wei Y, Wu X. 2020. Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone inhibition of FXR is involved in the pathogenesis of isoniazid-induced liver injury. *Toxicology and Applied Pharmacology* **vol. 402**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041008X2030260X> (accessed 2023-04-04).

Zhang H, Wen M, Chen J, Yao C, Lin X, Lin Z, Ru J, Zhuge Q, Yang S, Chan S. 2021. Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone Improves Neurological Recovery by Attenuating Ferroptosis and Inflammation in Cerebral Hemorrhagic Mice. *BioMed Research International* **vol. 2021**:1-12. Available from <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/9916328/> (accessed 2023-04-04).

Zhang T, Zhang Y, Zhang Z, Wang Z, Zhang X, Hu S, Lu P, Guo S, Meng F. 2022. Discovery of 4-(phenoxyethyl)-1H-1,2,3-triazole derivatives as novel xanthine oxidase inhibitors. **vol. 60**. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X22000580> (accessed 2023-04-06).

Zhang X, Zhou W, Zhang Y. 2018. Improvements in SOD mimic AEOL-10150, a potent broad-spectrum antioxidant. *Military Medical Research* **vol. 5**. Available from <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-018-0176-3> (accessed 2023-03-14).

Zhang Y, Zhou M. 2019. A critical review of the application of chelating agents to enable Fenton and Fenton-like reactions at high pH values. *Journal of Hazardous Materials* **vol.**

**362**:436-450. Available from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389418308306> (accessed 2023-03-31).

Zhao K, Li J, Zhang Q, Yang M. 2022. Efficacy of desferrioxamine mesylate in intracerebral hematoma: a systemic review and meta-analysis. *Neurological Sciences* **vol. 43**:6771-6782. Available from <https://link.springer.com/10.1007/s10072-022-06324-0> (accessed 2023-03-31).

Zheng H, Xu N, Zhang Z, Wang F, Xiao J, Ji X. 2022. Setanaxib (GKT137831) Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Inhibiting the NOX1/NOX4/Reactive Oxygen Species/MAPK Pathway. *Frontiers in Pharmacology* **vol. 13**. Available from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.823975/full> (accessed 2023-04-07).

Zhu H, Li Y. 2012. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence. *Experimental Biology and Medicine* **vol. 237**:474-480. Available from <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ebm.2011.011358> (accessed 2023-04-15).

## 6 Seznam obrázků

Obrázek 1 Reakce volných radikálů s molekulami převzato z (Carocho & Ferreira 2013) 13	
Obrázek 2 - redukce molekulárního kyslíku na vodu (Gulcin 2020).....	21
Obrázek 3 - glutathion.....	26
Obrázek 4 Vzorec flavonolu (Lachman et al. 2015) .....	30
Obrázek 6 vzorec flavanonu (Lachman et al. 2015) .....	30
Obrázek 5 Vzorec flavonu (Lachman et al. 2015).....	30
Obrázek 7 – vzorce SOD mimetik .....	35
Obrázek 8 – Vzorce spinových pastí/nitroxidů .....	39
Obrázek 9 – vzorce syntetických variant vitaminů C a E.....	44
Obrázek 10 vzorce ostatních inhibitorů řetězových reakcí .....	49
Obrázek 11 – vzorce inhibitorů řetězových reakcí užívaných v potravinářském průmyslu .....	51
Obrázek 12 – vzorce dalších brzdíčů řetězových reakcí .....	53
Obrázek 13 – vzorce inhibitorů glutathion peroxidázy.....	54
Obrázek 14 – vzorce lazaroidů .....	56
Obrázek 15 – vzorce thiolů .....	58
Obrázek 16 – vzorce ostatních thiolů.....	62
Obrázek 17 – vzorec mitoquinolu.....	63
Obrázek 18 – vzorce chelatačních látek.....	65
Obrázek 19 – vzorce ostatních chelatačních látek .....	68
Obrázek 20 – vzorce inhibitorů xanthin oxidázy .....	69
Obrázek 21 – vzorce inhibitorů NOX .....	72

## 7 Seznam zkratek a použitých symbolů

(IL)-10	interleukin 10
$^1\text{O}_2$	singletový kyslík
4-HNE	4-hydroxynonenal
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosin
AD	Alzheimerova choroba
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
anti-HCV	protilátka proti viru hepatitidy C
anti-HIV-1	protilátka proti HIV-1
APP	amyloidový prekurzorový protein
ATP	Adenosintrifosfát
BBB	hematoencefalická bariéra
CAT	kataláza
CCI	chronické konstriční poškození
CD	Crohnova choroba
CNS	centrální nervový systém
CO <sub>2</sub>	oxid uhličitý
CoQ	koenzymQ
CoQ10	koenzym Q10
COX	cyklooxygenáza
COX-2	cyklooxygenáza 2
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EMA	Evropský úřad pro kontrolu léčiv
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
G6PDH	glukózo-6-fosfát dehydrogenáza
GPx	glutathion peroxidáza
GRx	glutathion reductáza
GSH	glutathion
GSSG	oxidovaný glutathion
GvHD	reakce štěpu proti hostiteli
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peroxid vodíku
HClO	kyselina chlorná
HCV	vir hepatitidy C
HD	Huntingtonova choroba
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou
IBD	chronické zánětlivé onemocnění střev
IL-4	interleukin 4
IL-6	interleukin-6
iNOS	indukovaná syntáza oxidu dusnatého
LDL	nízkodenzitní lipoprotein
LHON	Leberova dedičná neuropatie zrakového nervu

MDA	methylenedioxyamfetamin
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
mRNA	messengerová ribonukleová kyselina
NMDA	N-methyl-D-aspartát
nNOS	syntáza oxidu dusnatého
NO	oxid dusnatý
NOS	syntáza oxidu dusnatého
NOX	neboli NADPH oxidáza
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
NSAIDs	blokátor iontových kanálů nesteroidních protizánětlivých léků
NSBB	Neselektivní beta-adrenergní blokátor, propranolol
O <sub>2</sub> -	superoxidový radikál
OCTN1	přenašeč organických kationtů
OH-	hydroxylový radikál
ONOO-	peroxydusitan
ORAC	jednotka měření antioxidační kapacity, v angličtině oxygen radical absorbance capacity
PD	Parkinsonova choroba
PPAR	peroxisomový aktivovaný proliferátor
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny
RNA	ribonukleová kyselina
RNS	reaktivní formy dusíku, z angličtiny reactive nitrogen species
ROS	reaktivní formy kyslíku z angličtiny reactive oxygen species
RS	reaktivní formy z angličtiny reactive species
SLM	pevných lipidových mikročásticích
SOD	superoxid dismutáza
TNF – $\alpha$	tumor nekrotizující faktor alfa
TNF1	tumor nekrotizující faktor 1
UC	Ulcerózní kolitida
$\alpha$ -TEA	analog kyseliny octové





