

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Ovlivnění oxidačního stresu nutriční intervencí

Bakalářská práce

Lucie Krumlová

**Zemědělství, zahradnictví a rozvoj venkova
Výživa a potraviny**

doc. Ing. Petr Kačer, Ph.D.

©2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Ovlivnění oxidačního stresu nutriční intervencí" 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 neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17. 4. 2022

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce panu doc. Ing. Petru Kačerovi, Ph.D, za jeho neutuchající optimismus, morální podporu a pomoc při psaní bakalářské práce. Současně bych také chtěla poděkovat vedoucímu katedry chemie panu Ing. Matyáši Orsákovi, Ph.D., za velkou pomoc s vyřizováním a schvalováním zadání práce. Velký dík také patří mé studijní referentce paní Ivetě Bajerové za všechnu ochotu a vstřícnost během celého studia, když mi pomáhala sestavit rozvrh tak, abych byla schopná současně studovat ještě svůj druhý obor. Všem zmíněným patří můj obrovský dík.

Ovlivnění oxidačního stresu nutriční intervencí

Souhrn

V lidském organismu jsou neustále tvořeny reaktivní sloučeniny kyslíku a dusíku, které mají velký potenciál atakovat hlavní biomolekuly organismu, jako jsou lipidy, proteiny, nukleové kyseliny a sacharidy. V těle existuje celá řada antioxidačních mechanismů, které jsou schopné tyto látky neutralizovat. Pokud ovšem dojde k situaci, že převáží účinky reaktivních sloučenin nad antioxidační kapacitou organismu, nastává tzv. oxidační stres. Modifikací biomolekul dochází často ke strukturálním i funkčním změnám. Oxidační stres se podílí na rozvoji celá řada civilizačních onemocnění a poruch, a proto je jeho pochopení a monitorace velmi důležitá.

V této práci byly popsány nejvýznamnější volné radikály a další reaktivní sloučeniny neradikálové povahy a mechanismus jejich reakcí s hlavními biomolekulami. Dále byly uvedeny nejvýznamnější biomarkery, pomocí kterých lze hodnotit oxidační stres a poškození tkání a jejichž výskyt je spojován s určitými chorobami.

Do práce byl také zahrnut popis tělu vlastních antioxidačních mechanismů a také byly uvedeny nejvýznamnější antioxidanty přijímané ze stravy. U každého takového nutrientu byl zdůrazněn jeho účinek, doporučený denní příjem, poruchy spojené s příjmem nesprávného množství a také byly zmíněny příklady v České republice běžně konzumovaných potravin s obsahem dané látky.

Tato bakalářská práce poukazuje na souvislosti mezi působením oxidačního stresu v organismu a rozvojem celé řady závažných onemocnění. Poukázání na hlavní biomarkery a znalost účinků jednotlivých antioxidantů a jejich nejvýznamnějších přirozených zdrojů může být použito v klinické praxi pro mírnění průběhu již vzniklých chorob a také k jejich prevenci.

Klíčová slova: Oxidační stres, biomarker, antioxidanty ve stravě, civilizační onemocnění.

Influence of oxidative stress by nutritional intervention

Summary

Reactive oxygen and nitrogen species are constantly formed in the human body and they have a great potential to attack the body's main biomolecules, such as lipids, proteins, nucleic acids and carbohydrates. There are a number of antioxidant mechanisms in the body that are able to neutralize these substances. However, if a situation occurs that the effects of the reactive compounds outweighs the antioxidant capacity of the organism, the so-called oxidative stress occurs. Modifications of biomolecules often lead to structural and functional changes. Oxidative stress contributes to the development of a number of diseases and disorders of civilization and therefore its understanding and monitoring is very important.

In this work, the most important free radicals and other non-radical reactive species and the mechanism of their reactions with major biomolecules were described. The most important biomarkers that can be used to evaluate oxidative stress and tissue damage and their occurrence are associated with certain diseases.

The work also included a description of the body's own antioxidant mechanisms and also listed the most important antioxidants gained from the diet. For each such nutrient, its effect, recommended daily intake, disorders associated with the intake of the wrong amount were emphasized, and examples of foods commonly consumed in the Czech Republic containing the given nutrient were also mentioned.

This bachelor thesis points out the connection between the effects of oxidative stress in the body and the development of a number of serious diseases. Pointing out the main biomarkers and knowledge of the effects of individual antioxidants and their most important natural sources can be used in clinical practice to alleviate the course of established diseases and also to prevent them.

Keywords: Oxidative stress, biomarker, antioxidants in diet, diseases of civilization.

Obsah

1 Úvod	8
2 Cíl práce.....	9
3 Oxidační stres	10
3.1 Reaktivní formy kyslíku a dusíku – volné radikály	10
3.2 Působení ROS v organismu.....	12
3.2.1 Oxidativní poškození lipidů.....	13
3.2.2 Oxidativní poškození proteinů.....	14
3.2.3 Oxidativní poškození DNA	15
4 Biomarkery oxidačního stresu	16
4.1 Biomarkery spojené s peroxidací lipidů.....	17
4.1.1 Isoprostany (IsoPs)	17
4.1.2 Malondialdehyd (MDA)	18
4.1.3 4-hydroxynonenal (HNE)	19
4.1.4 Akrolein	19
4.2 Biomarkery spojené s oxidačním poškozením proteinů.....	20
4.2.1 Karbonylované proteiny	20
4.2.2 3-Nitrotyrozin	20
4.3 Biomarkery spojené s oxidačním poškozením nukleových kyselin.....	20
4.3.1 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OhdG)	21
4.4 Antioxidační molekuly a enzymy jako biomarkery	21
4.4.1 Glutathion	21
5 Antioxidační ochrana organismu	22
5.1 Enzymové antioxidační systémy	23
5.2 Vysokomolekulární endogenní antioxidanty	24
5.3 Nízkomolekulární antioxidanty	24
5.3.1 Endogenní nízkomolekulární antioxidanty	24
5.3.2 Exogenní molekulární antioxidanty.....	25
6 Antioxidanty ve výživě.....	26
6.1 Vitamín C.....	26
6.2 Vitamín E.....	29
6.3 Vitamín A.....	31
6.4 Karotenoidy	33
6.5 Polyfenoly.....	34
6.6 Selen.....	38
6.7 Zinek.....	39
7 Ovlivnění vzniku a průběhu oxidačního stresu.....	41

8 Závěr.....	43
9 Literatura.....	44
10 Seznam tabulek a obrázků	49

1 Úvod

Volné radikály v biologických systémech byly objeveny v 50. letech minulého století. Kvůli jejich vysoké reaktivitě a krátké životnosti se zpočátku předpokládalo, že mají v organismech za následek jen různé patologické účinky. Až později se podařilo prokázat také jejich fyziologický význam, coby signálních molekul a jejich důležitost např. v imunitním systému (Lushchak 2014). V posledních letech se oxidačním stresem a působením reaktivních molekul kyslíku zabývá velké množství studií, zejména kvůli jejich podílu na rozvoji mnohých závažných onemocnění. Volné radikály jsou v lidském organismu fyziologicky detekovatelné již od narození a jejich přítomnost trvá po celý život. Jejich škodlivý účinek je konstatně potlačován antioxidantními mechanismy organismu. Pokud je porušena rovnováha mezi volnými radikály a antioxidanty, vzniká tzv. oxidační stres.

Porušení rovnováhy mezi antioxidantní kapacitou a působením volných radikálů hraje významnou úlohu při rozvoji celé řady poruch a onemocnění, např. metabolického syndromu, diabetu 2. typu, aterosklerózy, různých kardiovaskulárních a neurodegenerativních onemocněních, a také se podílí na procesu stárnutí.

Významnou roli na zdraví jedince a jeho odolnost vůči rozvoji a působení oxidačního stresu má životní styl a výživa. Antioxidanty jsou přirozenou součástí potravin rostlinného i živočišného původu. Účinky jednotlivých antioxidantů přijímaných potravou se vzájemně doplňují a kooperují také s endogenními antioxidantními mechanismy.

Znalost účinků jednotlivých antioxidantů, jejich dobře biologicky využitelných zdrojů a vztahů k jednotlivým chorobám, stejně jako schopnost dostatečně kvalitně měřit oxidační stres v organismu a jím způsobené škody, představují velký potenciál pro prevenci a léčbu mnohých onemocnění.

2 Cíl práce

Bakalářská práce by měla objasnit vliv oxidačního stresu na organismus. Dále by měla představit možnosti monitorování oxidačního stresu v průběhu života prostřednictvím signálních molekul (biomarkerů). Také by měla poukázat na význam živin a stravovacích návyků na vznik a průběh oxidačního stresu a následně pro rozvoj mnohých onemocnění včetně civilizačních. Bakalářská práce by tedy měla zahrnout odpovědi na následující hypotézy:

- 1/ Oxidační stres je důležitým aspektem rozvoje civilizačních chorob a má své pozadí mimo jiné i ve stravovacích návycích.
- 2/ Dietní zásah zaměřený na zvýšení denního příjmu antioxidantů je zásadním krokem k ovlivnění poškozené rovnováhy mezi produkcí volných radikálů a schopností těla neutralizovat jejich škodlivé účinky.
- 3/ Existují biomarkery, které mohou sloužit k monitoringu rozvoje metabolického syndromu a dalších civilizačních onemocnění.

3 Oxidační stres

V živých organismech vznikají vlivem různých endogenních i exogenních reakcí volné radikály. Za normálních okolností jsou neutralizovány činností antioxidantů, čímž je eliminován jejich škodlivý vliv na organismus. Pokud je narušena rovnováha v tomto mechanismu, dochází k tzv. oxidačnímu stresu. Ten má za následek poškození a stárnutí organismu a přispívá k rozvoji mnoha chorob.

Oxidační stres je tedy definován jako porušení rovnováhy mezi aktivitou volných radikálů a antioxidačními mechanismy v organismu. Důvodů pro takovýto stav může být několik: zvýšená tvorba volných radikálů vlivem endogenních či exogenních faktorů, nedostatek nízkomolekulárních antioxidantů, inaktivace antioxidačních enzymů, snížená tvorba těchto enzymů nebo jiných nízkomolekulárních antioxidantů, případně kombinací více faktorů (Lushchak 2014).

3.1 Reaktivní formy kyslíku a dusíku – volné radikály

Z chemického hlediska lze za příčinu oxidativního stresu považovat volné radikály, tedy vysoce reaktivní ionty, atomy nebo molekuly, mající aspoň jeden nespárovaný elektron ve vnější sféře elektronového obalu. Volný radikál vzniká v buňce přijetím nebo ztrátou jednoho elektronu. Charakteristická je pro ně též velmi krátká doba existence. Jejich tvorba může být vyvolána jak vnitřními, tak vnějšími faktory, které shrnuje tabulka č. 1 a podrobnější popis následuje v textu (Halliwell & Gutteridge 2015).

Tabulka 1 - Přehled nejvýznamnějších endogenních a exogenních faktorů vedoucích ke vzniku volných radikálů (Upraveno podle Liguori et al. 2018)

Vnitřní	Vnější
Elektronové transportní řetězce (v mitochondriích, endoplasmatickém retikulu, na plazmatické membráně)	Záření (UV, tepelné, ultrazvukové)
Hemové proteiny a enzymatické reakce (např. hemoglobin, myoglobin, cytochromy např. P450)	Metabolismus léků, dusíkatých sloučenin, etanolu
Peroxidáza	Oxidy dusíku
Syntázy oxidu dusnatého (NO-syntázy)	Minerální vlákna a prach (např. azbestový)
NADPH-oxidázy	Ozón
Xantin oxidázy	Oxidy síry
Prostaglandin syntázy	Oxidované potraviny
Autooxidace glukózy, thiolů, katecholaminů a kovových iontů	Spalovací procesy (např. kouření) Předávkování kovovými ionty (např. mědi, železa)

Při popisu oxidačního stresu jsou v publikacích často používány pojmy volné radikály a reaktivní sloučeniny kyslíku a dusíku (RONS) jako synonyma. Je potřeba ale zmínit, že

určité molekuly do obou těchto kategorií nespádají. Příkladem může být peroxid vodíku, který nemá volný elektron, a tudíž nemůže být za volný radikál považován. Patří mezi tzv. reaktivní formy kyslíku (ROS) a je pro proces oxidačního stresu také důležitý (Lushchak 2014).

RONS jsou produkovány všemi živými biologickými systémy a hrají roli ve stárnutí a rozvoji mnohých chorob např. kardiovaskulárního systému, aterosklerózy, diabetu, zánětů, neurodegenerativních onemocnění – Alzheimerovy choroby a Parkinsonovy choroby, nádorových bujení, poškození ledvin, jater a dalších. Zároveň jsou také součástí životně důležitých biochemických pochodů. Účastní se intracelulární signalizace, buněčné diferenciaci, apoptózy a jsou nezbytné pro správnou funkci imunitního systému. (Liguori et al. 2018)

Reaktivní formy kyslíku představují vlastně meziproduct v reakci, při níž je kyslík redukován za vzniku vody. K této reakci běžně dochází v terminální fázi dýchacího řetězce na membráně mitochondrií. Cytochromoxidáza kyslík redukuje pomocí čtyř elektronů a protonů za vzniku dvou molekul vody. Pokud dostane kyslík jen jeden elektron mimo tento systém, nebo pokud z tohoto systému unikne, vzniká tzv. superoxid $O_2^{\cdot-}$. Jeho největším producentem v organismu jsou mitochondrie a v nich probíhající dýchací řetězec. Menší množství ROS vzniká i v endoplazmatickém retikulu v souvislosti s činností enzymů z rodiny cytochromu p450. Při oxidaci substrátů unikne část elektronů z elektron-transportujícího systému a spojí se s molekulou kyslíku O_2 za vzniku superoxidového radikálu $O_2^{\cdot-}$. Poměrně výraznými producenty ROS jsou i různé oxidázy. Nejlépe prostudovaný je NADPH (nikotinamidadenin dinukleotidfosfátový) oxidázový komplex. Ten využívají aktivované fagocyty, kterým vzniklé kyslíkové radikály pomáhají v zneškodňování bakterií a dalších patogenů a propagaci zánětu. Zdrojem ROS může být i autooxidace malých molekul endogenního či exogenního původu. Například autooxidace adrenalinu a noradrenalinu nebo mnohých xenobiotik vykazuje jasnou souvislost s tvorbou ROS (Lushchak 2014).

Většina superoxidů je dismutována superoxidodismutázou na peroxid vodíku H_2O_2 . Ten sám o sobě není volným radikálem, protože neobsahuje žádné nespárované elektrony. Může však reagovat s přechodnými kovy (typicky železo nebo měď) a tzv. Fentonovou reakcí tvořit vysoce reaktivní hydroxylové radikály HO^{\cdot} . Ty představují pravděpodobně nejnebezpečnější oxidační činidlo v organismu, způsobující nejvýznamnější oxidační poškození tkání. Destrukční účinek je umocněn typickou schopností radikálů aktivovat řetězové reakce. Ve snaze o vlastní stabilizaci totiž volný radikál často vytrhne elektron z valenční vrstvy jiné struktury a vytvoří tak nový volný radikál. Během života jsou oxidací poškozovány všechny typy biomolekul. Nejznámější je zřejmě oxidace polynenasycených mastných kyselin v molekulách lipidů. Pro živé organismy ale může mít podstatně větší následky oxidace proteinů a molekul DNA, která často vede ke vzniku různých mutací a karcinogenezi (Pláteník 2009; Liguori et al. 2018).

Mezi ROS patří i další peroxidy lipidů, proteinů a nukleových kyselin. Jejich homeostáza je spjatá s mnoha druhy reaktivních sloučenin uhlíku, síry, halogenů a dusíku a karbonylových sloučenin. Oxid dusnatý, který se řadí mezi reaktivní sloučeniny dusíku, je produkován NO-syntázou (NOS) z L-argininu. Rozlišujeme tři druhy NO-syntáz podle jejich lokace a funkce. Neuronální (nNOS) – se uplatňuje v intracelulární komunikaci, epiteliální (eNOS) – se podílí na vaskulárních reakcích, zejména na vasodilataci, a indukibilní (iNOS), která je aktivována vlivem cytokinů či endotoxinů. Reakcí molekulárního kyslíku

s oxidem dusnatým může vzniknout peroxynitrit. (Lushchak 2014). Přehled nejvýznamnějších zástupců RONS je uveden v tabulce č. 2.

Exogenní příčiny vzniku reaktivních molekul kyslíku a dusíku (RONS) zahrnují znečištění vody a vzduchu, kouření, alkohol, těžké a přechodné kovy, některé léky (např. cyklosporiny, tacrolimus, gentamycin, bleomycin), průmyslová rozpouštědla, látky vzniklé při tepelné úpravě pokrmů (zejm. uzením a smažením) a gama-zářením, UV záření, sluneční světlo, radiové frekvence, mikrovlny. (Liguori et al. 2018).

Tabulka 2 - Přehled hlavních reaktivních forem kyslíku a dusíku. Upraveno podle Glucin 2020)

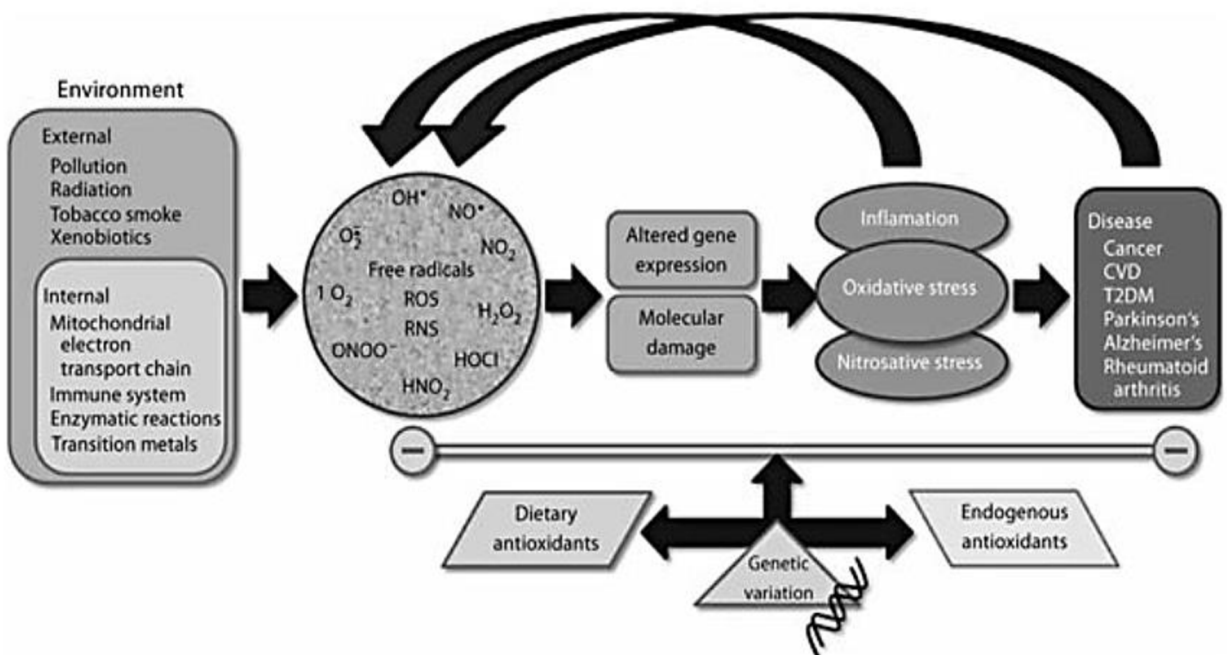
Reaktivní formy kyslíku			
Volné radikály		Látky neradikálové povahy	
Hydroxylový radikál	HO·	Peroxid vodíku	H ₂ O ₂
Superoxidový radikál	O ₂ ·	Singletový kyslík	¹ O ₂
Hydroperoxylový radikál	HOO·	Ozón	O ₃
Peroxylový radikál	ROO·	Kyselina chlorná	HOCl
Alkoxylový radikál	RO·		
Reaktivní formy dusíku			
Reaktivní sloučeniny kyslíku		Látky neradikálové povahy	
Volné radikály		Látky neradikálové povahy	
Oxid dusičitý	NO ₂ ·	Peroxinitrit	ONOO ⁻
Oxid dusnatý	NO·	Dusitany	NO ₂ ⁻
Další volné radikály		Dusičnany	NO ₃ ⁻
		Nitrosyl	NO ⁺
		Kyselina dusitá	HNO ₂
		Oxid dusitý	N ₂ O ₃
		Oxid dusičitý	N ₂ O ₄
		Nitrylchlorid	NO ₂ Cl
Radikál mastné kyseliny	L·	Nitroxid	NO
Lipidový alkoxylový radikál	LO·	Kyselina peroxidusitá	ONOOH
Lipoperoxilový radikál	LOO·		
Thylový radikál	RS·		
Proteinový radikál	P·		

3.2 Působení ROS v organismu

Jak již bylo zmíněno, ROS nepůsobí v organismu pouze patologicky, ale mají i fyziologické funkce. Příkladem je tvorba volných radikálů NADPH-oxidázou aktivovaných fagocytů a dalších buněk imunitního systému (monocyty, makrofágy, eozinofily a granulocyty). Vyprodukovaný superoxid je uvolňován do fagozomů, obsahujících pohlcené mikroby, a také do okolí aktivované buňky. Tento děj se nazývá respirační vzplanutí a je důležitý pro usmrcení pohlcených mikrobu a šíření zánětu. Vrozený defekt této části

nespecifické imunity se nazývá chronická granulomatózní choroba a jejím hlavním projevem jsou opakované hnisavé infekce (Heyworth et al. 2003).

Jednotlivé volné radikály se významně liší svou reaktivitou, a výsledné poškození může být velmi variabilní a komplexní. Některé velmi reaktivní druhy, jako je hydroxylový radikál $\text{HO}\cdot$, jsou schopny oxidovat téměř všechny biomolekuly v blízkosti. Díky velkému množství potencionálních cílů mají tyto radikály velmi krátkou, mikrosekundovou, životnost a velmi omezenou schopnost difúze. Z těchto důvodů jsou poškození způsobená $\text{HO}\cdot$ místně specifická. Méně reaktivní druhy volných radikálů mají delší biologické poločasy a mohou difundovat na velké vzdálenosti, proto se efekt těchto radikálů může projevovat i v jiných částech organismu. Kromě toho je známá i schopnost mnohých volných radikálů se vzájemně přeměňovat a dávat podnět ke vzniku sekundárním produktům s odlišnými vlastnostmi. Volné radikály $\text{R}\cdot$ reagují se všemi významnými molekulami organismu – sacharidy, proteiny, tuky i nukleovými kyselinami (Davies 2016). Stručný přehled vztahů mezi vznikem RONS, oxidačním stresem, rozvojem onemocnění a antioxidačními mechanismy je znázorněn na obrázku č. 1.



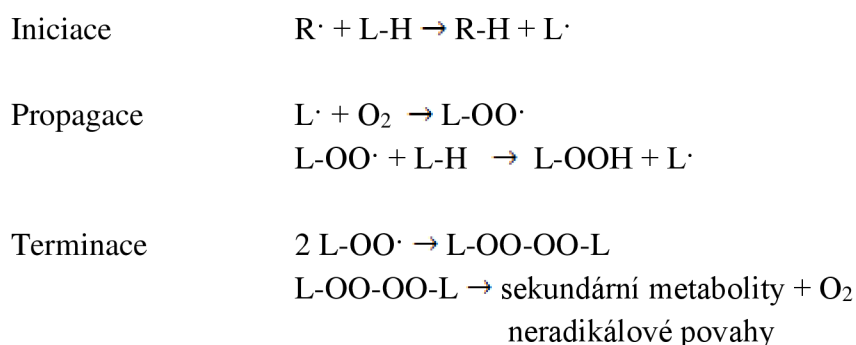
Obrázek 1 - Přehled vztahů mezi produkcí RONS, oxidačním stresem, rozvojem onemocnění a antioxidačními mechanismy. (Upraveno podle Da Costa 2012)

3.2.1 Oxidativní poškození lipidů

Radikálová peroxidace lipidů je neenzymatická a neřízená reakce volných radikálů, které atakují polynenasycené mastné kyseliny, a vznikají tak lipoperoxidy. Proces peroxidace lipidů lze rozdělit na tři fáze. Nejprve dochází k iniciaci, při které volný radikál $\text{R}\cdot$, nejčastěji hydroxylový, atakuje polynenasycenou mastnou kyselinu L-H. Nejnáchylnějším místem v molekule mastné kyseliny je $-\text{CH}_2-$ skupina mezi dvěma nenasycenými vazbami.

Dojde k udržení vodíku a vznikne radikál mastné kyseliny L·. Po přeskupení dvojně vazby a po reakci s kyslíkem vznikne lipoperoxylový radikál L-OO·. Následuje druhá fáze – propagace, při ní lipoperoxylový radikál L-OO· řetězově reaguje s další polynenasycenou mastnou kyselinou. Tím se přemění na hydroperoxid (lipoperoxid) L-OOH a nový radikál mastné kyseliny L·. Reakce je ukončena tzv. terminací, při níž se volný radikál setká s jiným volným radikálem nebo antioxidantem (Halliwell & Chirico 1993; Yin et al. 2011).

Řetězová reakce peroxidace lipidů



Peroxidací lipidů dochází k poškození biomembrán porušením jejich fosfolipidů, a navíc jsou produkovány vysoce reaktivní metabolity, které mohou atakovat další biomolekuly. K nejtoxičtějším patří malondialdehyd (MDA) a 4-hydroxynonolal, které působí agregaci proteinů. Oba tyto mechanismy vedou ke změně fluidity membrány, mění se její propustnost pro ionty, čímž dochází i ke změně klidového membránového potenciálu a může dojít až k lýze buňky (Halliwell & Chirico 1993; Yin et al. 2011).

3.2.2 Oxidativní poškození proteinů

Proteiny patří mezi nejčastější cíle volných radikálů a velikost jejich poškození závisí na několika faktorech. Záleží na koncentraci dané bílkoviny, na rychlostní konstantě reakce oxidantu (RONS) s bílkovinou, na lokalizaci dané bílkoviny v organismu a místě výskytu volných radikálů, jestli jsou tvořeny sekundární toxické metabolity, a na průběhu řetězových reakcí, na aktivitě intra- a inter- celulórní komunikace a konečně na schopnosti organismu opravovat poškození oxidačních reakcí (Davies 2016).

Základní mechanismy uplatňující se při oxidaci proteinů byly objasněny několika studiemi, při kterých byly proteiny, peptidy a aminokyseliny vystaveny ionizujícímu záření, čímž vznikly $O_2\cdot$ a $OH\cdot$ radikály. Výsledky těchto studií ukázaly, že radikálově zprostředkovaná oxidace proteinů vede ke štěpení polypeptidového řetězce, oxidaci aminokyselinových postranních řetězců a vytvoření vazeb mezi proteiny. Místo ataku volného radikálu závisí na jeho povaze a reaktivitě (Davies 2016; Stadtman 2006).

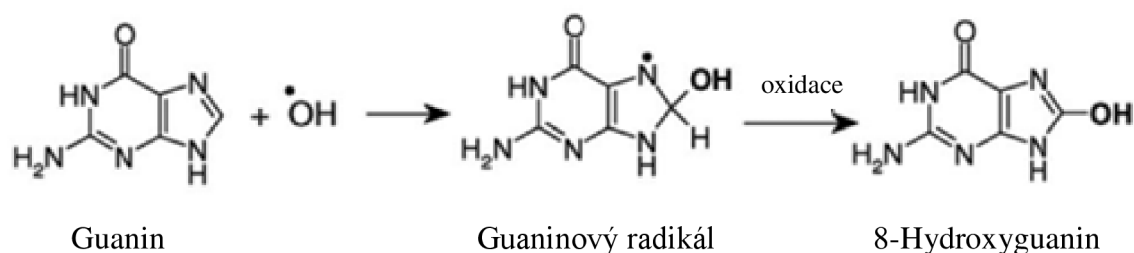
K oxidaci postranního řetězce dochází nejčastěji u aminokyselin nesoucích na vedlejším řetězci –SH skupinu, tzn. methionin a cystein. Oxidace probíhá nejsnadněji na cysteinu. Oxidace methioninu na methioninsulfoxid je vratná reakce, za opětovnou redukci je zodpovědný enzym methioninsulfoxidreduktáza, která tímto mechanismem chrání buňku před

působením oxidačního stresu. Ze studií vyplývá, že mutace, které vedou k poklesu aktivity tohoto enzymu, jsou spojeny se sníženou odolností vůči oxidačnímu stresu a zkrácením délky života, zatímco mutace zvyšující jeho produkci jsou spojeny se zvýšenou odolností k oxidačnímu stresu a prodloužením délky života (Stadtman 2006). U ostatních aminokyselin probíhá oxidace ireverzibilně. U prolinu dochází oxidací k otevření pyrrolidinového kruhu a k rozpadu peptidického řetězce. Kromě ROS jsou za radikálové poškození proteinů zodpovědné i RNS, a to zejména peroxynitrit. Peroxynitrit typicky pomalu reaguje s tryptofanem, fenylalaninem a tyrosinem, a jedná se proto o selektivní oxidaci. K jeho nejvýznamnějším produktům patří 3-nitrotyrosin a 6-nitrotryptofan. Při peroxidaci lipidů vznikají reaktivní aldehydy. Ty jsou schopné se vázat na $-NH_2$ skupinu postranního řetězce lysinu, a tím agregovat a síťovat proteiny. Také mohou působit nepřímou oxidaci některých aminokyselin, hlavně cysteinu, histidinu a lysinu. Postranní řetězce aminokyselin mohou být také glykované či glykooxidovány. Na poškození proteinů má podíl také železo. V molekulách proteinů jsou přítomny aminokyselinové zbytky (např. lisylový), které slouží coby ligandy a jsou schopné vázat dvojmocné železo. To následně spouští Fentonovu reakci, při níž vzniká OH^\cdot , jehož působením je protein dále modifikován a nakonec odstraněn nespecifickými proteázami (Reeg & Grune 2015; Davies 2016).

3.2.3 Oxidativní poškození DNA

Oxidativní poškození DNA je považováno za hlavní příčinu mutací vzniklých během života. Odhaduje se, že denně dojde až k 10^4 lezím na molekulách DNA v jedné buňce. Poškození vyvolaná ROS mohou ústít v rozpad jednoho či obou řetězců molekuly DNA, ve změnu na úrovni jednotlivých nukleotidových bází, v modifikaci deoxyribózy, anebo v tzv. cross-linking (zesíťování) DNA (Klaunig et al. 2010). Cross-linking DNA označuje situaci, kdy mezi řetězci molekuly DNA vzniknou kovalentní vazby. Vznik takovéto vazby je extrémně cytotoxický a může vážně narušit až znemožnit průběh replikace a transkripce. Tohoto mechanismu využívá také řada chemoterapeutik a fototerapie aplikovaná při léčbě různých druhů nádorů a kožních onemocnění (Hashimoto et al. 2016). Pokud nedojde k opravě oxidačního poškození DNA molekuly před replikací, může dojít ke smrti buňky, replikačním chybám, a nestabilitě genomu (Klaunig et al. 2010).

Stejně jako u proteinů, hrají v oxidačním poškození nukleových kyselin hlavní roli hydroxylové HO^\cdot radikály, které odebírají atom vodíku z deoxyribózy, čímž poškozují sacharidovou složku těchto molekul, a vedou k rozpojení polynukleotidového řetězce. Podobným mechanismem reagují HO^\cdot radikály i s purinovými a pyrimidinovými bázemi za vzniku jejich radikálů, čímž spouští řetězovou reakci a zvyšují množství sekundárních metabolitů. Nejvíce zastoupený a také nejčastěji využívaný jako biomarker oxidačního poškození DNA je 8-hydroxyguanin, jehož strukturu ukazuje obrázek č. 2. Mnohé studie ukazují na souvislost mezi jeho zvýšenými hladinami a mnohými typy rakoviny. Oxidačně poškozené báze lze často zjistit před objevením prvních příznaků onemocnění, a lze tak jejich měřením provádět základní screening a posuzovat riziko vzniku rakoviny. (Klaunig et al. 2010)



Obrázek 2 - Vznik 8-hydroxyguaninu (upraveno podle Klaunig et al. 2010)

4 Biomarkery oxidačního stresu

Kvůli souvislosti mezi oxidačním stresem a mnohými akutními i chronickými onemocněními, jako jsou diabetes mellitus, různá kardiovaskulární a neurodegenerativní onemocnění, mnoho druhů rakoviny, rozličná onemocnění plic, jater, ledvin, kůže, zrakového aparátu a další, je snaha o jeho měření a kvantifikaci. Samotné volné radikály mají velmi krátkou životnost a je obtížné zjistit jejich přítomnost či množství v dobře dostupných biologických vzorcích. Proto jsou k popisu oxidačního stresu používány tzv. biomarkery.

FDA-NIH Biomarker Working Group (2016) obecně definuje biomarker jako určitou charakteristiku, která je objektivně měřitelná a slouží jako ukazatel normálních biologických procesů, patogenních procesů, nebo odpovědí na různé expozice a intervence, včetně terapeutických. Biomarkery oxidačního stresu lze klasifikovat jako molekuly, které jsou modifikovány interakcemi s RONS, nebo také jako molekuly antioxidačního systému, jejichž aktivita či koncentrace se mění v reakci na zvýšený oxidační stres. Nukleové kyseliny, lipidy (včetně fosfolipidů), proteiny a sacharidy jsou hlavními molekulami v organismu, které mohou být modifikovány nadměrným množstvím ROS *in vivo*. Tyto modifikace mohou mít přímý vliv na jejich funkci – např. inhibují funkci některého enzymu. Pro to, aby byl určitý biomarker klinicky využitelný, musí splňovat několik podmínek: musí být spojen s funkční změnou v buňce, tkáni nebo orgánu, nebo jeho produkce musí být spojena s probíhajícím oxidačním stresem v určité lokalitě, dále je potřeba, aby byla daná molekula detekovatelná ze snadno získatelného biologického vzorku, biomarker musí být stabilní při skladování a zpracování vzorku a musí být dostupná dostatečně specifická, citlivá a dobře reprodukovatelná metoda, jak vyhodnocovat daný biomarker (Ho et al. 2013). Nejvýznamnější biomarkery oxidačního stresu jsou uvedeny v tabulce č. 3

Tabulka 3 - Biomarkery oxidačního stresu. (Upraveno podle Frijhoff 2015)

Proces, při kterém vzniká biomarker	Biomarkery oxidačního stresu
Peroxidace lipidů	Malondialdehyd (MDA) F2-isoprostany (IsoPs) Oxidované LDL Akrolein 4-hydroxynonenal
Poškození proteinů	Tvorba karbonylů 3-nitrotyrozin
Poškození nukleových kyselin	8-hydroxy-2'-deoxyguanosin

Proces, při kterém vzniká biomarker	Biomarkery oxidačního stresu
Změna antioxidační aktivity	Superoxiddismutáza (SOD) Kataláza (CAT) Glutathionperoxidáza (GPx) Poměr mezi GSH/GSSG v erytrocytech Bilirubin
Ostatní	Volné železo Myeloperoxidáza Xantioxidáza

Přímé měření ROS se *in vitro* a *ex vivo* se provádí elektronovou paramagnetickou rezonancí. Tuto metodu však není možné použít *in vivo* u člověka, protože jsou při ní používány toxické produkty. Teoreticky by bylo možné detekovat ROS ze vzorku krve odebraného do speciální zkumavky s ROS stabilizátory, následně vzorky zcentrifugovat a spektroskopicky analyzovat, ale interpretace takto získaných výsledků je náročná kvůli krátké životnosti ROS, jejich vysoké reaktivitě a nízké koncentraci a je také velmi drahá. Proto se v praxi používají k měření oxidačního stresu hlavně některé produkty reakcí ROS s hlavními biomolekulami a stanovení antioxidační aktivity enzymů (Finaud et al. 2006).

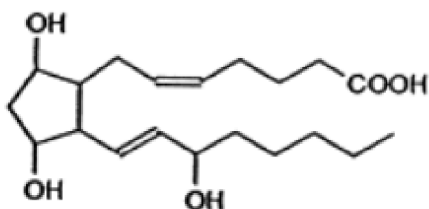
4.1 Biomarkery spojené s peroxidací lipidů

Lipidy, zejména ty obsahující polynenasycené mastné kyseliny, jsou velmi náchylné k oxidaci. Z tohoto důvodu v nich také dochází k největšímu poškození molekulami ROS. Peroxidace lipidů vede ke vzniku celé řady primárních produktů, jako jsou konjugované dieny a lipidové hydroperoxy, a sekundárních oxidačních produktů zahrnujících malondialdehyd, 4-hydroxynonanal, skupinu isoprostanů, zejména F2-isoprostan, a akrolein, které jsou považovány za nejlepší indikátory oxidačního stresu (Finaud et al. 2006).

4.1.1 Isoprostany (IsoPs)

IsoPs představují skupinu stabilních sloučenin, které jsou svou strukturou podobné prostaglandinům (viz obrázek č. 3). *In vivo* jsou isoprostany produkovány neenzymatickou oxidací kyseliny arachidonové volnými radikály, naproti tomu příbuzné prostaglandiny potřebují pro svůj vznik enzym cyklooxygenázu. Nejvýznamnějším zástupcem této skupiny je F2-isoprostan, který se v klinické praxi běžně používá coby biomarker oxidačního stresu. Isoprostany mají v organismu i vlastní nespecifické účinky. Stimulací syntézy tromboxanu působícího na endotel cév vyvolávají vasokonstrikci a mají i bronchokonstrikční účinky. Těmito mechanismy dále podporují tvorbu dalších volných radikálů a výraznější ischemicko-perfuzní poškození. Isoprostany, jako biomarkery oxidačního stresu, mají oproti ostatním celou řadu výhod. Jak již bylo zmíněno, jsou relativně velmi stabilní, vznikají specificky pouze při peroxidaci lipidů, jejich koncentrace v tělních tekutinách je dostatečná, a dají se tak snadno stanovit, jejich množství není ovlivněno dietou a mohou posloužit k posouzení účinnosti určených dávek antioxidantů. K měření IsoPs se využívají hlavně plynová a kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, dále lze využít i ELISA (enzym-linked immunoabsorbance assays) a radioimunoesej. Zvýšená hladina isoprostanů

v moči a v plazmě je charakteristická pro celou řadu onemocnění, jako jsou např. Alzheimerova choroba, astma bronchiale, CHOPN, Huntingtonova choroba, hypercholesterolemie, ateroskleróza, hyperhomocysteinémie, nedostatek selenu a vitamínu E, poškození jater různé etiologie, akutní cholestáza, diabetes mellitus, různá onemocnění ledvin, nestabilní angina pectoris, pankreatitida, rhabdomyolýza, obezita, systémový lupus erytematoides a také kouření. (Ho et al. 2013; Roberts & Morrow 2000)



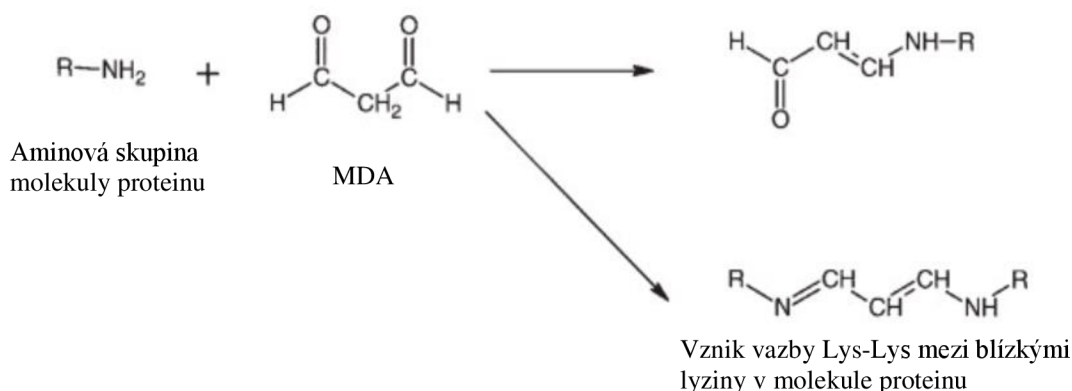
Obrázek 3 - Strukturální vzorec F2-isoprostan (upraveno podle Roberts & Morrow 2000)

4.1.2 Malondialdehyd (MDA)

MDA je *in vivo* tvořen peroxidací polyneenasycených mastných kyselin. V organismu se vyskytuje ve dvou frakcích – volný a daleko častěji vázaný. Při tkáňovém poškození oxidačním stresem vzniká velké množství malondialdehydu. Ten může reagovat s thiolovou a aminovou skupinou na molekulách nukleových kyselin nebo proteinů. Byly prokázány reakce s postranními řetězci lyzinu, histidinu, tyrosinu, argininu a methioninu. Nejvýznamnější a nejlépe popsaná je reakce MDA s lyzinovými zbytky v molekule proteinů. Dochází k tvorbě vazeb Lys-Lys, jak ukazuje obrázek číslo 4, a tím je měněna původní struktura proteinu. Takovýto stav byl popsán u oxidovaných LDL (low density lipoproteins), konkrétně v apolipoproteinu B. Předpokládá se, že touto modifikací se oxidované LDL stávají odolné vůči činnosti makrofágů, hromadí se, a tím je podpořen rozvoj aterosklerózy. Byly popsány také mutagenní účinky malondialdehydu (Ho et al. 2013).

Malondialdehyd je nejčastěji měřen ve vzorku krevní plazmy, ale lze ho stanovit i ze séra a tkání. Snadno reaguje s kyselinou thiobarbiturovou a tvoří červený pigment. Vzniklé reaktivní sloučeniny thiobarbiturové kyseliny (TBARS) lze měřit spektrofotometricky. Metody založené na měření TBARS jsou sice jednoduché, ale mají několik nevýhod, a to sice nízkou specificitu pro MDA a jen část naměřených TBARS je reálně tvořeno *in vivo*. Dostupné jsou i testy založené na ELISA principu, které mají ve srovnání s první popsanou metodou vyšší specificitu (Rajendran et al. 2014).

Zvýšené hladiny malondialdehydu lze naměřit u pacientů s rakovinou plic, prsu, dutiny ústní, ovarií a endometria, s CHOPN (chronickou obstrukční plicní nemocí), glaukomem, Alzheimerovou chorobou, ALS (amyotrofickou laterální sklerózou), astmatem, aterosklerózou, diabetem a dále u lidí závislých na alkoholu (Singh et al. 2014).



Obrázek 4 - Reakce MDA s aminovou skupinou v molekule proteinu. (Upraveno podle Worall & Thiele 2005)

4.1.3 4-hydroxynonenal (HNE)

4-hydroxynonenal je další sekundární metabolit vznikající při peroxidaci lipidů, konkrétně oxidací vázaných omega-6 mastných kyselin, jako jsou kyselina arachidonová a linolová. Hladina HNE vlivem oxidačního stresu vzrůstá na více než desetinásobek své fyziologické hodnoty. Charakteristická je jeho vysoká reaktivita s nukleovými kyselinami, peptidy a fosfolipidy. Nejčastěji reaguje s thiolovou skupinou cysteinu, imidazolovou skupinou histidinu a aminoskupinou lizinu. Důsledkem těchto reakcí jsou mutagenní a cytotoxické vlastnosti HNE. V závislosti na koncentraci může inhibovat syntézu proteinů a DNA, působit inhibičně na některé enzymy, stimulovat fosfolipázu C, ovlivňovat intercelulární komunikaci snížením počtu gap-junctions, stimulovat chemotaxi neutrofilů a modulovat agregaci trombocytů. Organismus má vyvinuté mechanismy, jak tento vysoce toxický metabolit rychle odbourávat. Jsou jimi enzymy glutathion-S-transferáza, aldehyddehydrogenáza a alkoholdehydrogenáza, které přemění HNE na méně reaktivní molekulu a následně jsou vyloučeny močí (Poli et al. 2008).

Zvýšené hladiny HNE lze detekovat např. u Alzheimerovy choroby, aterosklerózy, CHOPN, Parkinsonovy choroby, různých kardiovaskulárních onemocnění, AIDS, revmatoidní artritidy, hluboké žilní trombózy, diabetu a celé řady dalších (Poli et al. 2008).

4.1.4 Akrolein

Akrolein jednak vzniká v organismu činností neutrofilních granulocytů účinkem myeloperoxidázy při degradaci aminokyseliny threoninu, a také činností MAO (monoaminoxidázy) během odbourávání sperminu a spermidinu. Významné množství akroleinu vzniká zejména při zánětu a oxidačním stresu. Akrolein se však do organismu dostává i z vnějšího prostředí, zejména kouřením tabáku, vdechováním emisí z nedostatečně spáleného benzínu, dřeva a plastů a také ze smažených potravin. Zvýšené hladiny akroleinu lze detekovat např. u pacientů s Alzheimerovou chorobou, aterosklerózou a různými kardiovaskulárními onemocněními (Stevens & Maier 2008).

4.2 Biomarkery spojené s oxidačním poškozením proteinů

Za poškození molekul proteinů mohou být zodpovědné jednak samotné volné radikály, nebo sekundární metabolity vzniklé při peroxidaci lipidů, jako jsou MDA a HNE.

4.2.1 Karbonylované proteiny

Oxidační modifikace proteinů volnými radikály jsou spojené se vznikem karbonylových derivátů proteinů – aldehydů a ketonů. Karbonylové skupiny jsou zaváděny do postranních řetězců aminokyselin (zejména prolinu, argininu, lysinu a theroninu). Proto je zvýšení počtu karbonylů velmi dobrým markerem pro stanovení oxidačního stresu. Často se stanovuje poměr karbonylů k celkovému množství proteinů, protože je tento údaj přesnější. Výhodou je, že jsou karbonylované proteiny chemicky stabilní, což je užitečné jak pro jejich detekci, tak pro skladování. Karbonylované proteiny jsou nejobecnějším ukazatelem a nejčastěji používaným markerem oxidace proteinů. Akumulace proteinových karbonylů byla prokázána u řady onemocnění včetně Alzheimerovy choroby, ALS, hepatitidy C, zánětlivých onemocnění střev, revmatoidní artritidy, diabetu, jaterní a ledvinové nedostatečnosti, CHOPN, Parkinsonovy choroby, rakoviny plic. Fyziologicky tato hladina stoupá také s rostoucím věkem (Dalle-Donne 2003).

4.2.2 3-Nitrotyrozin

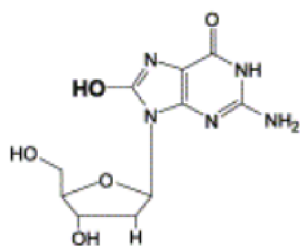
Tyrozin patří mezi aromatické neesenciální aminokyseliny a je součástí většiny proteinů. V důsledku toho, že je v proteinech často exponovaný povrchově, může jeho postranní řetězec relativně snadno podléhat různým modifikacím, včetně nitrace. Nitrace tyrozinu je spojena s tzv. nitrosativním stresem, což je proces srovnatelný s oxidačním stresem s podobnými následky pro organismus, s tím rozdílem, že hlavními aktéry jsou zde reaktivní sloučeniny dusíku - RNS. Nitrací tyrozinu vzniká 3-nitrotyrozin, který může být použit i jako marker oxidačního stresu. Jeho stanovení je relativně obtížné. Zvýšená nitrace proteinů, a tedy i hladina 3-nitrotyrozinu, provází řadu kardiovaskulárních onemocnění, aterosklerózu, astma, zánětlivá onemocnění střev, ledvinové selhání, revmatoidní artritidu, Alzheimerovu a Parkinsonovu chorobu, diabetes mellitus, lupus erythematosus a řadu dalších (Teixeira et al. 2016).

4.3 Biomarkery spojené s oxidačním poškozením nukleových kyselin

Stejně jako proteiny a lipidy, mohou být i nukleové kyseliny poškozovány působením RONS. Náchylnější k oxidaci jsou molekuly RNA, neboť jsou tvořeny pouze jedním řetězcem, a tak nejsou jednotlivé báze této nukleové kyseliny chráněny tvorbou vodíkových můstků ani histony, jako tomu je u molekul DNA. Po reakci s hydroxylovými radikály se odštěpují cukerné zbytky nebo vznikají různě pozměněné nukleotidy. Dochází tak ke štěpení řetězce, modifikaci bází a tvorbě nefyziologických vazeb mezi molekulami DNA, DNA a RNA či DNA a proteiny. Jsou proto důležité reparační mechanismy organismu (Chmátalová & Skoumalová 2014).

4.3.1 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OhdG)

8-OhdG (obrázek č. 5) je nejčastěji používaný biomarker oxidačního poškození nukleových kyselin, protože je snadno stanovitelný a není ovlivňován dietou. Nejčastěji se používá stanovení hladiny tohoto produktu v moči. Lze ale také měřit množství 8-OhdG v plazmě a vybraných tkáních. Vzniká reakcí hydroxylového radikálu a guaninu. Podobně reagují volné radikály i s dalšími bázemi, např. s adeninem, ale tyto reakce nejsou tak časté a nemají tak silný mutagenní efekt jako 8-OhdG. Zvýšené hladiny 8-OhdG jsou biomarkery generalizovaného oxidačního stresu v buňkách a jsou spojeny s rozvojem celé řady nádorů, diabetu, aterosklerózy, Alzheimerovy choroby, hepatitidy C, retinopatie a dalších (Finaud et al. 2006; Wu et al. 2004).



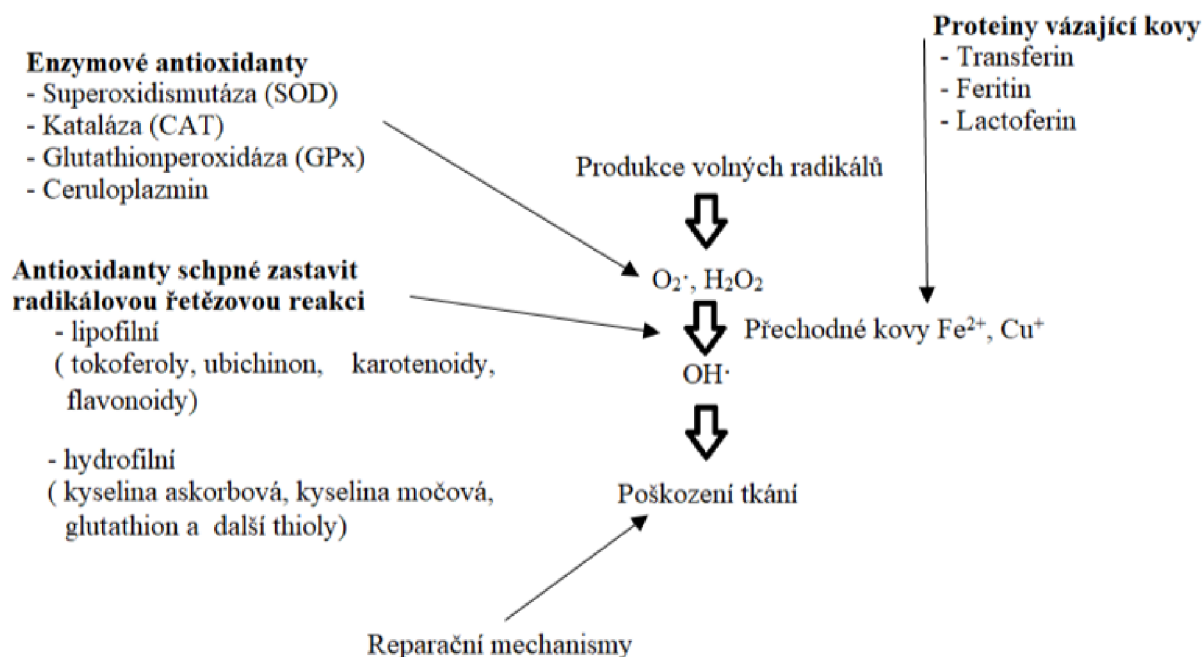
Obrázek 5 - Strukturální vzorec 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinu (upraveno podle Wu 2004).

4.4 Antioxidační molekuly a enzymy jako biomarkery

Kromě sekundárních produktů vznikajících poškozením biomolekul při oxidačním stresu mohou jako markery sloužit také změněné koncentrace a antioxidační schopnosti antioxidantů. Nejčastěji sledovaný coby biomarker oxidačního stresu je glutathion. Dále se v praxi také sleduje aktivita katalázy a glutathionperoxidázy, které budou popsány v kapitole o antioxidačních mechanismech organismu.

4.4.1 Glutathion

Glutathion je tripeptid složený z glycinu, cysteinu a kyseliny glutamové. V buňkách se nachází ve dvou základních formách – redukované GSH a oxidované (GSSG), jak je ukázáno na obrázku č. 6. Redukovaná forma glutathionu (GSH) je nezbytná pro správnou činnost glutathionperoxidázy, což je enzym, který redukuje molekuly peroxidu vodíku na vodu. Glutathion představuje hlavní redoxní ochranu před oxidačním stresem. Jednak odstraňuje ROS, a také udržuje –SH skupiny jiných molekul v redukované formě. Antioxidační kapacita glutathionu závisí na poměru GSH/GSSG. V nepoškozených buňkách se normálně vyskytuje až 98 % GSH. Měření poměru mezi redukovaným glutathionem a oxidovanou formou (GSSG) v séru slouží jako dobrý indikátor oxidativního stresu v organismu. Změněné hodnoty poměru GSH/GSSG, zpravidla zvýšením hladin oxidovaného glutathionu na úkor redukované formy, jsou popsány u osob trpících Parkinsonovou chorobou, onemocněním ledvin, cystickou fibrózou, diabetem, astmatem, HIV pozitivních a mnohých dalších (Owen & Butterfield 2010; Townsend et al. 2003).



Obrázek 7- Antioxidační mechanismy organismu a místo jejich působení. (Upraveno podle Young & Woodside 2001)

5.1 Enzymové antioxidační systémy

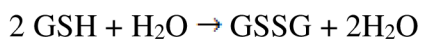
Základní složku systému regulující vznik RONS představuje rodina enzymů superoxididismutáz (SOD), které katalyzují přeměnu superoxidu $O_2^{\cdot-}$ na peroxid vodíku H_2O_2 . U savců se vyskytují tři druhy SOD – první popsaná CuZn-SOD, která se nachází téměř výlučně v intracelulárních cytoplazmatických prostorech, dále Mn-SOD, vyskytující se výhradně v mitochondriích, a poslední poznaná EC-SOD, lokalizovaná extracelulárně (Zelko et al. 2002).



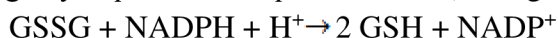
Samotným vznikem H_2O_2 ještě nejsou buňky plně chráněny před destruktivním účinkem volných radikálů, neboť H_2O_2 se za přítomnosti redukovaných přechodných kovů transformuje na extrémně reaktivní HO^{\cdot} . Peroxid vodíku je proto dále rozkládán katalázou (CAT) a glutathionperoxidázou (GPx) na vodu H_2O a molekulární kyslík O_2 . Přeměna peroxidu vodíku katalázou probíhá ve dvou krocích:



Glutathionperoxidáza se vyznačuje svou vysokou afinitou k H_2O_2 a může ho redukovat na molekuly vody i při nízkých koncentracích na rozdíl od katalázy. Neméně důležitou funkcí je schopnost redukovat již vzniklé lipidové hydroperoxy na jejich odpovídající alkoholy. Při obou zmíněných reakcích dochází současně s redukcí peroxidu vodíku také k oxidaci glutathionu (GSH) na oxidovaný glutathion GSSG (Young & Woodside 2001).

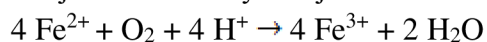


Aktivita glutathionperoxidázy je závislá na dostupnosti redukovaného glutathionu (GSH), za jehož dostatečné množství je zodpovědná glutathionreduktáza. Ta pro svou činnost potřebuje redukovaný koenzym NADPH, který se tvoří v pentózovém cyklu. GSH a GSSG jsou za fyziologických podmínek v poměru 95:5 (Young & Woodside 2001).



5.2 Vysokomolekulární endogenní antioxidanty

Proteiny, které váží přechodné kovy (feritin, transferin, lactoferin, ceruloplasmin), hrají klíčovou roli v antioxidační ochraně tím, že odvádějí železo a měď a ty následně nejsou volně dostupné a nemohou vznikat hydroxylové radikály. Ceruloplasmin, hlavní protein vázající měď, může také fungovat jako antioxidační enzym a katalyzovat oxidaci dvojmocného železa Fe^{2+} . Dvojmocné železo je zodpovědné za Fentonovu reakci, a proto jeho rychlá oxidace na železo trojmocné Fe^{3+} vykazuje antioxidační efekt.



Další velkou skupinou antioxidantů jsou bílkoviny krevní plazmy. Na nich vázané -SH skupiny mohou zastavovat řetězové radikálové reakce tím, že se stanou donory elektronu. Neutralizují tím volné radikály a ve výsledku se z nich stávají thiylové proteinové radikály. Albumin, představující hlavní plazmatickou bílkovinu, je schopen pomocí jedné nespárované -SH skupiny cysteinu neutralizovat peroxylové radikály a také transportovat volné mastné kyseliny krví. Navíc dokáže albumin vázat ionty mědi, a tím inhibovat peroxidaci lipidů a tvorbu hydroxylové radikálu. Také chrání plasmu před působením kyseliny chlorné, která vzniká při fagocytóze (Young & Woodside 2001; Taverna et al. 2013).

5.3 Nízkomolekulární antioxidanty

5.3.1 Endogenní nízkomolekulární antioxidanty

Mezi nízkomolekulární antioxidanty se řadí jak endogenní molekuly, které si organismus dokáže sám tvořit, tak různé exogenní molekuly, které je nutné do organismu dodávat potravou, ať už z přírodních zdrojů, nebo ve formě různých potravinových doplňků.

K endogenním nízkomolekulárním antioxidantům řadíme např. glutathion, bilirubin, α -ketokyseliny, melatonin, kyselinu lipoovou, koenzym Q, močovou kyselinu, trehalózu, melanin, histidin.

Koenzym Q (Co-Q) je jediným endogenním antioxidantem rozpustným v tucích. Vyskytuje se převážně v aktivní, tedy redukované formě. Působí velmi komplexně na peroxidační reakce, což je důvodem jeho velké efektivity coby antioxidantu. Co-Q ve fázi iniciace redukuje volný radikál, sám se mění na semichinon, a zabráňuje tak vzniku lipidového peroxylového radikálu $\text{LOO}\cdot$. Dále je redukovaný Co-Q schopen přímo eliminovat již vzniklé $\text{LOO}\cdot$ a také dokáže efektivně regenerovat vitamín E (α - tokoferoxylový radikál). Všechny tkáně a buňky dokážou za fyziologických podmínek Co-Q syntetizovat v takovém množství, aby byla jeho koncentrace v místě dostatečná i bez redistribuce cirkulací a bez jeho příjmu potravou (Bentinger et al. 2007).

Kyselina močová je odpadní dusíkatý produkt metabolismu purinů a najdeme ho ve všech tělesných tekutinách. Hraje významnou roli při vychytávání volných radikálů, a navíc tvoří nereaktivní komplexy s ionty železa. Podle některých studií spolu s albuminem zastává kyselina močová 24–33 % celkové antioxidační aktivity v plazmě. Zvláště důležitou roli pak zřejmě hraje v ochraně před určitými oxidačními činidly, jako je ozón (Rizzo et al. 2010; Young & Woodside 2001).

I bilirubin dokáže účinně vychytávat volné radikály a zřejmě představuje klíčový antioxidant u novorozenců, které chrání před oxidativním poškozením, neboť hladiny ostatních antioxidantů jsou fyziologicky nízké. Další studie poukazují na spojitost mezi vyššími hladinami bilirubinu v plazmě a nižším výskytem různých kardiovaskulárních onemocnění, včetně aterosklerózy, a také pozitivním účinkem u pacientů s neurotraumaty (Rizzo et al. 2010; Young & Woodside 2001).

Kyselina lipoová a její deriváty působí příznivě proti jevům spojeným s vysokým věkem, jako je zapomínání a zhoršení stavby a funkčnost mitochondrií. Kyselina lipoová ovlivňuje množství redukováných forem dalších antioxidantů, včetně glutathionu, a tímto zřejmě efektivně působí při léčbě diabetu mellitu a neurogenerativních onemocněních (Rizzo et al. 2010).

Melatonin působí více mechanismy. Jednak zřejmě, stejně jako ostatní zmíněné molekuly, vychytává volné radikály, ale také ovlivňuje přes jaderné receptory syntézu celé řady antioxidačních enzymů – glutathionperoxidázy, glutathionreduktázy, katalázy i superoxiddismutázy, a navíc snižuje hladiny prooxidačních enzymů, jako je lipooxygenáza či inducibilní NO-syntáza. Tímto dvojným působením je melatonin mezi antioxidanty unikátní (Rizzo et al. 2010).

5.3.2 Exogenní molekulární antioxidanty

Antioxidanty jsou přirozenou součástí mnohých potravin, zejména rostlinného původu, nebo mohou být i uměle přidávány. Hrají důležitou úlohu v trvanlivosti produktů, protože je chrání před předčasným žluknutím tuků. Antioxidanty jsou také nezbytnou součástí lidské potravy. Při dodržování zásad racionálního stravování není obvykle nutné doplňovat antioxidanty výživovými doplňky a uměle obohacenými potravinami. Doporučený denní příjem ovoce a zeleniny čítá 600 g zeleniny a ovoce v poměru 2:1 a spolu s dalšími rostlinnými a živočišnými potravinami by měla být denní potřeba antioxidantů pokryta (Dostálová et al. 2012). Naopak konzumace potravin smažených, pečených, uzených i zkažených vede ke zvýšenému nároku na množství antioxidantů, neboť při těchto úpravách vznikají karcinogenní a jinak toxické látky a původně obsažené antioxidanty jsou vysokou tepelnou úpravou inaktivovány. Důležitý je také rozdíl mezi antioxidační aktivitou v potravinech a reálnou vstřebatelností a aktivitou antioxidantu v organismu, neboť antioxidanty se obecně špatně vstřebávají v trávicím traktu. Kinetiku látek v organismu ovlivňuje mnoho faktorů. Vstřebávání záleží na formě potravin, kdy platí, že dochází k lepšímu vstřebávání z tekutých forem, rychle se zvyšuje jejich plazmatická koncentrace, a proto jsou i rychleji eliminovány. Z pevných forem potravin je vstřebávání antioxidantů pomalejší, a proto jsou v plazmě detekovatelné a účinkují po delší dobu. Záleží také na struktuře daného antioxidantu. Např. flavonoidy organismus vyhodnotí jako látky cizorodé a snaží se o jejich

urychlenou eliminaci nehledě na jejich vysokou antioxidační aktivitu (Dostálová et al. 2012; Réblová 2012).

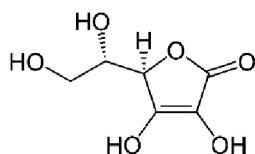
Z mezinárodních průzkumů vyplývá, že ve vyspělých státech užívá doplňky stravy velká část populace. Podle Ronise et al. (2017) je aspoň jednou týdně konzumuje více než 70 % Američanů, McNaughton et al. (2005) uvádí, že ve Velké Británii užívá doplňky stravy asi 40 % žen a 29 % mužů. V ČR lze předpokládat podobná data. Motivací k užívání potravinových doplňků je většinou snaha kompenzovat nesprávný životní styl a stravování. Ze studií porovnávajících efekt různých mikronutrientů přijatých ve stravě a těch z potravinových doplňků vyplývá, že vitamíny a minerály z doplňků stravy většinou nevykazují stejný ochranný efekt na organismus jako látky přirozeně se vyskytující v potravinách. Naopak v případě předávkování mohou být dokonce nebezpečné. Příjem potravinových doplňků, z nichž mnohé působí jako antioxidanty, by měl být vždy opodstatněný a ideálně konzultovaný s výživovým poradcem či lékařem. Vhodné jsou např. za okolností s vyšším rizikem oxidačního stresu, např. vitamínu C u kuřáků či při různých onemocněních (dTest 2019).

6 Antioxidanty ve výživě

Mezi antioxidanty přirozeně se vyskytující v potravinách patří celá řada látek s rozličnými chemickými vlastnostmi a antioxidačním působením. K nejvýznamnějším skupinám antioxidantů patří vitamíny (vitamín A, vitamín C a vitamín E), karotenoidy (karoteny a xantofyly) a polyfenoly (flavonoidy, kyselina fenolová, lignany a stirbeny) (Oroian & Escriche 2015).

6.1 Vitamín C

Chemický název vitamínu C je kyselina L-askorbová, jedná se tedy o optický izomer kyseliny askorbové. Svou strukturou nápadně připomíná molekulu glukózy, jak ukazuje obrázek č. 8. Většina živočichů a rostlin je schopna si tento vitamín sama syntetizovat pomocí enzymu L-gulanolaktóoxidázy. Výjimku tvoří kromě lidí ještě primáti, morčata, někteří netopýři, některé druhy ptáků a ryb. Vzhledem k relativně velké denní potřebě vitamínu C se jedná zřejmě o evoluční defekt a zmíněné druhy živočichů musejí pravidelně přijímat tyto molekuly v potravě (Drouin et al. 2011).



Obrázek 8 - Vzorec kyseliny L-askorbové. (Upraveno podle Oroian & Escriche 2015)

Vitamín C představuje pravděpodobně nejdůležitější hydrofilní antioxidant, který je schopen vychytávat superoxidové, hydroxylové i hydrogenperoxidové radikály a také reaktivní dusíkaté sloučeniny. Podle Oroian & Escriche (2015) při koncentracích nad 1000 mg/kg dokáže vitamín C efektivně vychytávat volné radikály a inhibovat oxidaci, na

druhou stranu při nízké koncentraci (pod 100 mg/kg) katalyzuje oxidační reakce ve svalové tkáni a působí prooxidačně. Vitamín C je velmi citlivý na světlo, oxidaci a vyšší teploty, proto tepelná úprava potravin snižuje jejich antioxidační kapacitu. Nejšetrnější úpravu představuje vaření či dušení v páře co nejvíce celistvé potraviny. Ideálním způsobem skladování je mražení (Oroian & Escriche 2015).

Vitamín C se z potravy vstřebává v tenkém střevě prostřednictvím specifického transportéru. Jeho plazmatické koncentrace jsou přísně kontrolovány a při jeho nadměrném příjmu je vylučován močí. Celkový obsah vitamínu C v organismu se podle dat National Institutes of Health (2021) pohybuje v rozmezí od 300 mg do 2 g. Liší se jeho distribuce v jednotlivých tkáních a orgánech. Nejvyšší množství se akumuluje v leukocytech, očích, játrech, slezině, nadledvinkách, hypofýze a v mozku, kde je jeho koncentrace až 100x vyšší než v jiných orgánech, protože zde chrání hojně zastoupené nenasycené mastné kyseliny před oxidací (Společnost pro výživu 2015; National Institutes of Health 2021).

Vitamín C je nezbytnou součástí stravy. V organismu je potřebný pro biosyntézu kolagenu, L-karnitinu, některých neurotransmiterů a podílí se také na metabolismu bílkovin. Kolagen tvoří základní složku pojivových tkání, a je zásadní pro správné hojení ran, správnou tvorbu kostí a zubů, napomáhá udržovat elasticitu kůže. Jak již bylo zmíněno, vitamín C je také významným antioxidantem. Kromě přímého vychytávání superoxidu, peroxynitritu a dalších volných radikálů, je schopen regenerovat další antioxidanty, včetně α -tokoferolu. Sám se při těchto reakcích oxiduje na dehydroaskorbát, který vstupuje do buněk a je opětovně redukován. Tyto antioxidační procesy probíhají hlavně v játrech. Vitamín C napomáhá správnému průběhu imunitních reakcí a zlepšuje vstřebávání nehemového železa, tedy hlavně železa rostlinného původu. Dále vitamín C snižuje aktivitu koagulačních faktorů, a tím se podílí na prevenci tvorby krevních trombů. Jeho příjem je také nezbytný pro přeměnu vitamínu D3 na cholekalcitriol (Oroian & Escriche 2015; National Institutes of Health 2021).

Mnoho chorobných stavů je spojeno s oxidačním stresem a nízkou hladinou vitamínu C v plazmě a tkáních. Nejběžnějšími prooxidačními stavy jsou kouření, diabetes mellitus, infarkt myokardu, akutní pankreatitida a různé infekce. U pacientů s diabetem má vitamín C prokazatelně příznivý vliv na průběh lipidového a sacharidového metabolismu. Dalším účinkem vitamínu C je působení na stěny cév, ve kterých působí vasodilataci, a tím vede k poklesu kravního tlaku a má ochranný účinek proti cévní mozkové příhodě. Je potřeba zmínit, že tento efekt byl spolehlivě prokázán až při vysokých koncentracích vitamínu C v plazmě. Dalším místem, kde kyselina askorbová působí, je plicní surfaktant, který chrání plíce před účinky kyseliny chlorné, tvořené v makrofázích po jejich aktivaci. Vitamín C má také prokázaný protektivní účinek na stěny žaludku, kde vychytáváním volných radikálů snižuje riziko vzniku rakoviny (Padayatty et al. 2003).

Doporučený denní příjem vitamínu C je 100 mg/den. Přesnější data jsou uvedena v tabulce č. 4. Nedostatečný příjem vede až ke kurdějím. První příznaky se rozvíjejí do 1 měsíce při malém (do 10 mg/den) nebo žádném příjmu vitamínu C. Zpočátku je typická únava, malátnost, zánět dásní, postupně dochází k narušení syntézy kolagenu a oslabení pojivových tkání, což se projevuje petechiemi, purpurou, bolestmi kloubů a zhoršeným hojením ran. Trvající absence vitamínu C končí depresi, oteklými dásněmi, ztrátou zubů, anémií, u dětí i postižením kostí. Neléčené kurděje jsou smrtelné. Předávkování vitamínem C prakticky není nebezpečné, protože nadbytek je bez problémů vyloučen ledvinami. Příliš

vysoký příjem je obvykle provázen průjmem, nevolností, bolestí břicha a dalším gastrointestinálními obtížemi způsobenými osmotickým účinkem nevstřebaného vitamínu C (National Institutes of Health 2020).

Tabulka 4 - Doporučený denní příjem vitamínu C (Společnost pro výživu 2011)

Věk	mg/den
Kojenci (4-11 měsíců)	55
Děti 1-3 roky	60
4-6 let	70
7-9 let	80
10-12 let	90
13-14 let	100
Dospívající a dospělí	100
Těhotné ženy od 4. měsíce gravidity	110
Kojící ženy	150
Kuřáci	150

Vitamín C se vyskytuje zcela běžně v potravinách rostlinného i živočišného původu. Vybrané nejvýznamnější přirozené zdroje jsou uvedeny v tabulkách č. 5 a 6. Kyselina L-askorbová je přidávána také jako aditivum pod číslem E300 do široké škály potravin, ve kterých zpomaluje oxidaci tuků a prodlužuje tak jejich trvanlivost. Pro antioxidační působení je také přidávána pro obohacení různých potravin jako jsou cereální směsi, saláty, džemy a nápoje.

Tabulka 5- Rostlinné zdroje vitamínu C (upraveno podle Centrum pro databázi složení potravin 2020)

Potravina	Množství vitamínu C na 100 g jedlého podílu
Paprika zeleninová, červená	191 mg
Petržel nať	178,5 mg
Rybíz černý	166 mg
Brokolice	121 mg
Křen	117 mg
Paprika zelená	104,1 mg
Kapusta	95 mg
Kiwi	92,7 mg
Květák	76,8 mg
Jahody zahradní	66,6 mg
Špenát	60 mg
Zelí hlávkové, červené	52 mg
Pomeranče	50,7 mg
Citróny	49 mg
Grepfruit	42,8 mg

Tabulka 6 – Živočišné zdroje vitamínu C (upraveno podle Centrum pro databázi složení potravin 2020)

Potravina	Množství vitamínu C na 100 g
Játra telecí	33,8 mg
Játra kuřecí	23 mg
Droby kuřecí	16,2 mg
Ledviny hovězí	11,9 mg
Srdce hovězí	5 mg
Mléko plnotučné	1,2 mg
Maso telecí	1,1 mg
Losos atlantický	1 mg

6.2 Vitamín E

Pojem vitamín E zahrnuje skupinu tokoferolů a tokotrienolů, které jsou zřejmě nejvýznamnějšími antioxidanty v lipofilním prostředí. V přírodě se vyskytují v osmi různých formách (α , β , γ , a δ tokoferoly a α , β , γ , a δ tokotrienoly), které se liší svou biologickou aktivitou. Lidský organismus nemá mechanismy na výrobu těchto látek, a jsou proto plně esenciální, tzn. musí být přijímány potravou (National Institutes of Health 2021).

Vitamín E je relativně nestabilní a je náchylný k různým technologickým úpravám, zejména mechanickému zpracování a sušení, špatně odolává působení slunečního světla a chlóru, tepla a mrazu (Pignitter et al 2019).

Dostatečný příjem vitamínu E je důležitý pro fyziologický průběh metabolismu všech buněk. Jak již bylo zmíněno, patří mezi nejvýznamnější lipofilní antioxidanty, přičemž různé formy vitamínu E mají různé antioxidační schopnosti. Antioxidační formy vitamínu E jsou lokalizované v lipidových membránách, proto jsou schopné velice rychle a účinně zabraňovat peroxidaci polyenových mastných kyselin a stabilizovat tak stavbu buněčných membrán. Hlavní formy vitamínu E získávané z potravy jsou α -tokoferol a γ -tokoferol, který ale představuje jen asi 10-15 % podílu celkového vitamínu E v séru a vykazuje vysokou účinnost při vychytávání dusíkatých radikálů, hlavně peroxyinitritových. Nejvíce zastoupený v séru a v tkáni je α -tokoferol. Pokud dojde ke vzniku hydroxylových $\text{OH}\cdot$ radikálů, mohou být následky jeho extrémně reaktivního charakteru eliminovány tokoferoly. Tyto látky dokážou darovat volnému radikálu vodík z vlastní hydroxylové skupiny a tím zabraňovat peroxidaci lipidů a poškození membrán. Po této reakci vzniká málo reaktivní tokoferolový radikál a pro jeho další funkčnost musí být regenerován, nejčastěji pomocí kyseliny askorbové, glutathionu, koenzymu Q či selenu. Poměr mezi neenzymatickými antioxidanty (vitamín E, vitamín C a obě formy glutathionu) slouží jako ukazatel oxidačního stresu. Vitamín E má také neantioxidační funkce, které byly prokázány u α -tokoferolu, γ -tokoferolu a glutathionu. Jsou zřejmě založené na interakci mezi těmito molekulami a proteiny, čímž dochází k modulaci buněčné signalizace a genové transkripce (Traber & Atkinson 2007).

Vitamín E svým antioxidačním účinkem zřejmě zpomaluje stárnutí buněk, je ochranou LDL cholesterolu před oxidací, snižuje riziko aterosklerózy. Dále podle některých studií

zpomaluje progresi Alzheimerovy choroby, snižuje riziko některých nádorových onemocnění - karcinomu žaludku a tlustého střeva (National Institutes of Health 2021).

Vitamín E je zástupce v tuku rozpustných vitamínů, a proto je vstřebáván spolu s tuky a transportován ve formě chylomikronů spolu s triacylglycerolem, fosfolipidy a cholesterolem. Vitamín E vázaný na chylomikrony je nejprve transportován lymfatickým systémem a dále potom do periferních tkání včetně svalů, kostní dřevě, tukové tkáně, kůže a mozku. Poruchy vstřebávání a distribuce tuku (typicky pacienti po resekcii střev, s cystickou fibrózou a chronickou steatorheou) vedou i k nedostatku vitamínů v něm rozpustných (A, D, E, K). Typické příznaky zahrnují periferní neuropatii, ataxii, kostní myopatii, retinopatii a poruchy imunitní odpovědi. U zdravých osob se však nedostatek vyskytuje jen velmi vzácně. Výjimkou jsou nedonošení novorozenci, kde suplementace chybějícího vitamínu E může snížit riziko retinopatii a různých infekcí. Doporučené dávky vitamínu E pro různé skupiny obyvatel jsou uvedeny v tabulce č. 7. Ideální koncentrace α - tokoferolu v séru je 5-18 mg/l (National Institutes of Health 2021; Jiang 2014).

Tabulka 7- Doporučený příjem vitamínu E u různých skupin v populaci (Společnost pro výživu 2011)

Věk	Tokoferol – mg *TE/den - muži	Tokoferol – mg *TE/den - ženy
Kojenci (4-11 měsíců)	4	4
Děti 1-3 roky	6	5
4-6 let	8	8
7-9 let	10	9
10-12 let	13	11
13-14 let	14	12
Dospívající (15-24 let)	15	12
Dospělí (25-50 let)	14	12
(51-64 let)	13	12
(≥65 let)	12	11
Těhotné		13
Kojící		17

Různé zdroje vitamínu E mají rozdílný poměr jednotlivých forem. V ovoci a zelenině převažuje α -tokoferol. Semena a ořechy jsou bohatými zdroji α -tokoferolu i γ -tokoferolu. Slunečnicová semínka, arašídý a mandle představují hlavně zdroj α -tokoferolu, naopak vlašské a pekanové ořechy, pistácie a sezamová semena obsahují převážně γ -tokoferol. Vitamín E je obsažen i v živočišných produktech, jako je mléko a mléčné výrobky, vejce, maso i živočišný tuk. Příklady potravin s vysokým obsahem vitamínu E jsou uvedeny v tabulce č. 8 (Jiang 2014).

Tabulka 8 - Zdroje vitamínu E (upraveno podle Centrum pro databázi složení potravin 2020)

Potravina	Množství vitamínu E na 100 g *
Olej slunečnicový	55 TE
Mandle	25,03 TE
Ořechy lískové	24,20 TE
Játra tresčí	20 TE
Olej řepkový	18,4 TE
Zázvor	18,02 TE
Hermelínový salát	10,94 TE
Arašídy	9,21 TE
Majonéza	7,6 TE
Ostružiny	5,5 TE
Olej olivový	5,1 TE
Veje	3,88 TE

*TE – tokoferolový ekvivalent, $1 \alpha\text{-TE} = 1 \text{ mg } \alpha\text{-tokoferolu} = 2 \text{ mg } \beta\text{-tokoferolu} = 4 \text{ mg } \gamma\text{-tokoferolu}$

6.3 Vitamín A

Pod pojem „vitamín A“ spadá retinol, retinal a kyselina retinová. Všechny formy jsou rozpustné v tucích. Lidský organismus není schopen si tyto látky sám tvořit, a proto je nutné, aby byly přijímány potravou. Vitamín A je ve vysokých koncentracích toxický. Z tohoto důvodu je v extracelulární tekutině vázaný na proteiny a jinak skladován uvnitř buněk. Primární skladovací formou jsou estery mastných kyselin s dlouhými řetězci vitamínu A, jejichž tvorba je lokalizována v játrech, a jsou do něj zapojeny enzymy acyltransferázy. Při poklesu plazmatické koncentrace vitamínu A hydrolytické enzymy odštěpí vitamín A z retinylesterů a doplní jeho hladinu (Palace 1999).

Retinol, jakožto základní struktura vitamínu A, je alkohol, který může být reverzibilně přeměněn enzymatickou reakcí na retinal a ten pak na kyselinu retinovou, která působí jako transkripční faktor a reguluje růst a diferenciaci buněk. Retinal je součástí molekuly rodopsinu, zrakového pigmentu. Díky změně jeho konformace z cis na trans izomer po dopadu fotonů na sítnici jsou spuštěny signální dráhy v tyčinkách. Dojde k uzavření Na^+ -kanálů na membráně tyčinek, hyperpolarizaci membrány a několika dalším dějům, ústícím ve vznik akčního potenciálu na buňkách zrakového nervu. Informace ze sítnice pokračuje do zrakového centra mozkové kůry, kde je zpracována. Z popisu tohoto procesu je jasné, že vitamín A je naprosto nezbytný pro správnou funkci zraku. Dostatečný příjem vitamínu A je také potřebný pro správnou funkci a stavbu kůže, fungování imunitního systému, hojení ran, zrání pohlavních buněk, růst a zrání epifyzárních chrupavek. Ochranný vliv vitamínu A proti rozvoji nádorových a kardiovaskulárních onemocnění nebyl přesvědčivě dokázán (Rajendran et al. 2014).

Vitamín A má i anioxidační aktivitu, která je relativně slabá, i přesto významná. Je dána hydrofóbním řetězcem polyenových jednotek, které mohou zhášet singletový kyslík, neutralizovat thiolové radikály a také dokážou reagovat s peroxylovými radikáky. Tím zastavují řetězové reakce ještě před peroxydací lipidů a tvorbou hydroxylových radikálů. Obecně platí, že čím delší je polyenový řetězec, tím má větší schopnost stabilizovat peroxylové radikály. Retinol také zřejmě může vychytávat potenciálně škodlivý glutathionový radikál. Vitamín A navíc působí inhibičně na genovou expresi inducibilní NO-sytázy v hladké svalovině cév, endoteliálních buňkách, myocytech a mesangiálních buňkách, což vede ke snížené produkci oxidu dusnatého, jednoho ze zástupců reaktivních forem dusíku (Palace 1999; Fang et al. 2002).

Doporučený příjem retinolu pro dospělé ženy je 0,8 mg/den, pro muže 1 mg/den. Jako u ostatních vitamínů se hodnoty doporučeného denního příjmu liší u různých věkových skupin, jak ukazuje tabulka č. 9, kde jsou hodnoty uvedeny v mg ekvivalentů (RE) na den. Potřeba vitamínu A je totiž kryta jednak samotným preformovaným vitamínem A, např. z jater, ale také provitamíny vitamínu A, mezi které patří hlavně β -karoten, ale i další karoteny z rostlinných zdrojů. Za zmínku stojí vyšší doporučený příjem u těhotných žen, kde v posledních dvou třetinách těhotenství je vitamín A potřebný pro správný vývoj respiračního traktu plodu. Paradoxně jsou ale také mnohé deriváty vitamínu A kontraindikovány u těhotných, protože byl prokázán jejich teratogenní efekt. Těhotné ženy by proto neměly užívat doplňky stravy s vitamínem A a také se vyhnout minimálně v první třetině těhotenství konzumaci jater (Společnost pro výživu 2011).

Tabulka 9 - Doporučený příjem vitamínu A u různých skupin v populaci (Společnost pro výživu 2011)

Věk	mg *RE/den - muži	mg *RE/den - ženy
Kojenci (4-11 měsíců)	0,5	0,5
Děti 1-3 roky	0,6	0,6
7-9 let	0,8	0,8
10-12 let	0,9	0,9
13-14 let	1,1	1,0
Dospívající (15-24 let)	1,1	0,9
Dospělí	1,0	0,8
Těhotné (od 4. měsíce)		1,1
Kojící		1,5

**1 mg retinolového ekvivalentu (RE) = 1 mg retinolu = 1 mg β -karotenu = 12 mg jiných karotenoidů s charakterem provitamínu A*

Deficit v příjmu vitamínu A je zpočátku obtížně zjistitelný, jelikož organismus má mechanismy, jimiž je schopen homeostaticky udržovat jeho koncentrace v krvi v normálu i za situace, že jsou zásoby téměř vyčerpány. Prvními příznaky deficitu jsou šeroslepost a metaplázie dlaždicového epitelu v respiračním traktu. Pokud není deficit vitamínu A dále řešen, objevují se žluté skvrny na rohovkách, vysychání slzných žláz a spojivek, je vážně narušena obranyschopnost organismu a končí to rozpadem přední části oka a oslepnutím.

V západní civilizaci je výskyt takto výrazných následků deficitu vitamínu A raritní. V rozvojových zemích je ovšem výskyt velmi rozšířený a je hlavní příčinou oslepnutí dětí. Nadměrná konzumace vitamínu A je také spojena s mnohými komplikacemi, protože přebytečné množství se hromadí v játrech, kde může působit toxicky, a jejich poškození může být ireverzibilní. Projevy hypervitaminózy záleží na rychlosti a přijatém množství. Chronicky zvýšený příjem vitamínu A se projevuje zvýšením intrakraniálního tlaku, závratěmi, nevolnostmi, bolestmi hlavy, podrážděním kůže, kloubů, v ojedinělých případech dokonce smrtí (Společnost pro výživu 2011; National Health Institute 2021).

Preformovaný vitamín A se vyskytuje pouze v potravinách živočišného původu, zejména ve vnitřnostech, vejcích, mléku a mléčných výrobcích. Jak již bylo zmíněno, organismus si dokáže retinol a následně jeho deriváty také vytvořit z tzv. provitaminů A, tedy hlavně karotenoidů, které získává z rostlinných zdrojů jako je mrkev, paprika, meruňky atd. Významné zdroje vitamínu A jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 10 - Zdroje vitamínu A (upraveno podle Centrum pro databázi složení potravin 2020)

Potravina	Množství vitamínu A na 100 g
Játra telecí	18813 RE
Játra hovězí	14321 RE
Játra vepřová	12238 RE
Játra kuřecí	10182 RE
Droby kuřecí	2657 RE
Vejce slepičí – žloutek	947 RE
Mrkev	828 RE
Máslo	767 RE
Tuňák	383 RE
Špenát	354 RE
Ledviny hovězí	340 RE
Sýr Lučina, 70% tuku v sušině	297 RE
Smetana ke šlehání 33% tuku	293 RE
Meruňky	127 RE

* 1 mg retinolového ekvivalentu (RE) = 1 mg retinolu = 1 mg β -karotenu = 12 mg jiných karotenoidů s charakterem provitaminu A

6.4 Karotenoidy

Je známo více než 600 druhů různých karotenoidů. V běžně konzumovaných potravinách se nachází α a β karoten, lykopen a xantofyly, jako je zeaxantin nebo lutein. Strukturu karotenů lze ve většině případů odvodit od čtyřicetiuhlíkové bazální struktury, která zahrnuje systém konjugovaných dvojných vazeb. Karoteny obsahují pouze atomy uhlíku a vodíku, xantofyly nesou aspoň jeden atom kyslíku. Konfigurace dvojných vazeb ve skeletu ovlivňuje absorpci světla i antioxidační aktivitu těchto látek. Studie ukazují, že karotenoidy s aspoň jedenácti konjugovanými dvojnými vazbami (β -karoten, lutein, lykopen a zeaxantin)

jsou asi pětikrát účinnějšími antioxidanty než samotný vitamín A. Karotenoidy jsou lipofilní molekuly a jako takové mají tendenci se hromadit v lipofilních kompartmentech, jako jsou lipoproteiny a membrány (Jomova & Valko 2013; Stahl & Sies 2003).

Jak již bylo zmíněno, některé karotenoidy, zejména β -karoten, slouží jako provitamíny A, což znamená, že jsou přijímány v nezměněné formě a následně jsou přeměňovány v různých tkáních jako jsou játra, tenké střevo a plíce na retinol. Karotenoidy jsou významnou součástí antioxidantního obranného systému lidí i zvířat. Stejně jako vitamín A, zhašejí singletový kyslík a vychytávají peroxylové radikály, čímž inhibují radikálové řetězové reakce. Singletový kyslík není sám o sobě volný radikál, ale jedná se o excitovaný stav kyslíku, který je vysoce reaktivní. Tímto mechanismem chrání lipidy před peroxidací a také působí jako filtry proti záření, a tím zabraňují oxidačnímu stresu. Bylo prokázáno, že karotenoidy hrají roli v prevenci řady metabolických onemocnění, rakoviny (plic, jícnu, žaludku), kardiovaskulárních onemocnění, obezity a poruch zraku (Oroian & Escriche 2015; Jomova & Valko 2013).

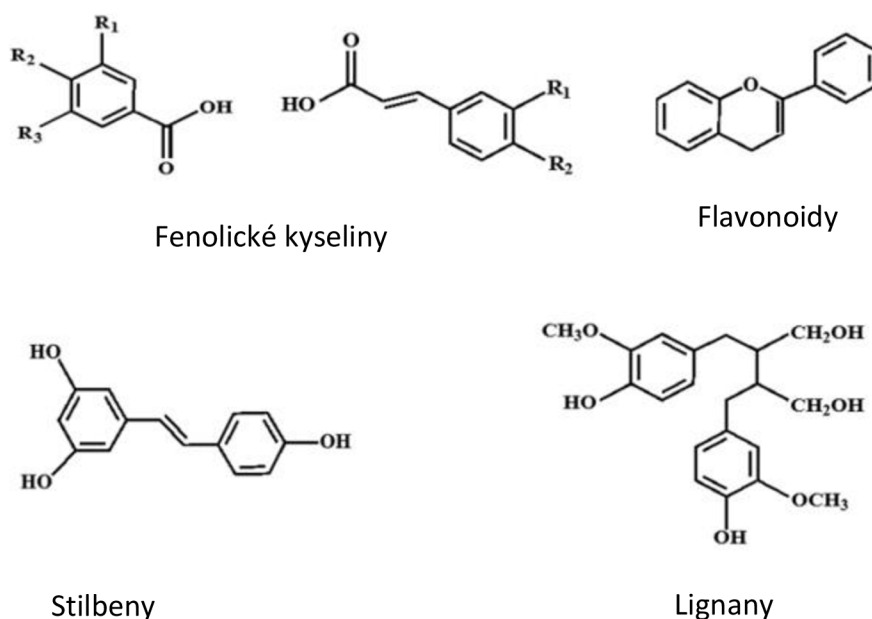
Doporučené denní dávky nejsou u karotenoidů, ani nejvýznamnějšího β -karotenu, stanoveny a v různých zdrojích jsou odhadované dávky velmi rozdílné. Obecně ale platí, že dostatečný příjem ovoce a zeleniny potřeby organismu bez potíží pokrývá a není třeba doplňovat karotenoidy potravinovými doplňky. Při nadměrném příjmu může dojít ke žlutému zabarvení kůže (Společnost pro výživu 2011).

Všechny barevné druhy ovoce a zeleniny jsou dobrými zdroji karotenoidů, ale protože se jedná o látky rozpustné v tucích, je jejich vstřebávání do značné míry závislé na jejich úpravě a podávání spolu s tuky. Nejhojněji zastoupený je β -karoten, který se ve velkém množství nachází např. v paprice, mrkvi, petrželi, špenátu, kopru, meruňkách, brokolici, pórku, hrachu a rajčatech. Zdrojem mohou být i některé živočišné produkty, zejména játra. Lykopen je červený pigment a z toho vyplývají i jeho největší zdroje – rajčata, třešně, vodní meloun, grepfruit a papája. Lutein a zeaxantin jsou přítomny v zelené zelenině, jako je brokolice, růžičková kapusta, špenát a petržel a v kukuřici (Xu et al. 2017).

6.5 Polyfenoly

Dietní polyfenoly patří k nejdůležitějším přírodním antioxidantům a chemoprotektivním látkám, které se nacházejí v lidské stravě. Získat je lze zejména z rostlinných zdrojů. Jedná se o široké spektrum látek, které jsou coby sekundární metabolity tvořeny v rostlinách, ve kterých působí jako barviva a mají ochrannou funkci proti UV-záření a patogenům. Struktura polyfenolů je tvořena jedním či více aromatickými kruhy nesoucími více než jednu hydroxylovou skupinu. Molekuly obsahující jen jednu hydroxylovou skupinu se nazývají fenolické sloučeniny. Tyto termíny jsou však v literatuře často používané jako synonyma. Fenolické sloučeniny obsažené v potravě lze rozdělit do skupin podle počtu aromatických kruhů a struktur, kterými jsou tyto kruhy propojeny, jak je patrné na obrázku číslo 9:

- fenolické kyseliny (kyselina benzoová a její deriváty, kyselina galová a kyselina ellagová)
- flavonoidy (flavonoly, flavony, isoflavony, flavanony, antokyanidiny, flavanoly)
- stilbeny (resveratrol)
- lignany (matairesinol, sekoisolariciresinol) (Zhang & Tsao 2016; Suková 2006).



Obrázek 9 - Struktura základních skupin fenolických sloučenin. (Upraveno podle Pandey & Rizvi 2009)

Biologická dostupnost polyfenolů, tedy poměr mezi polyfenoly zkonsumovanými a těmi skutečně vstřebanými a metabolizovanými normálními cestami je často rozdílný mezi jednotlivými sloučeninami. U polyfenolů neplatí přímá úměra mezi jejich množstvím v potravinách a koncentrací v plazmě. Obecně jsou v tenkém střevě dobře vstřebávány nekonjugované formy. Většinou se však polyfenoly vyskytují v potravinách v konjugovaných formách s jedním nebo více cukernými zbytky, napojenými na hydroxylové skupiny, nebo přímo na aromatický řetězec. Existují i molekuly polyfenolů s navázanými karoxylovými kyselinami, aminy, lipidy či dalšími fenoly. Tyto sloučeniny musí být nejprve hydrolyzovány enzymy ve střevech nebo střevní mikroflórou. Během procesu vstřebávání tak polyfenoly podstupují celou řadu modifikací a ta pokračuje i později v játrech. Následkem toho jsou formy polyfenolů v krvi a tkáních odlišné od těch přijatých v potravě, a proto je obtížné hodnotit jejich biologickou aktivitu. Z předešlého vyplývá, že na koncentraci daného polyfenolu v plasmě mají větší vliv jeho fyzikální a chemické vlastnosti než jeho množství ve stravě (Zhang & Tsao 2016).

Jak již bylo zmíněno, fenolické látky patří mezi silné antioxidanty. Aromatický charakter a hydroxylové skupiny činí polyfenoly dobrými donory elektronů a vodíku, čímž neutralizují širokou škálu reaktivních molekul kyslíku, dusíku a chlóru. Také tímto mechanismem přerušují řetězové radikálové reakce a autooxidaci lipidů. Polyfenoly dokážou chelatovat přechodné kovy, které by se jinak mohly účastnit Fentonovy reakce, jejímž produktem je vysoce reaktivní hydroxylový radikál. Biologická aktivita polyfenolů není založena pouze na přímé interakci s ROS, ale také ovlivňují buněčnou signalizaci. Regulují účinky prozánětlivých cytokinů a také dokáží regenerovat různé antioxidační enzymy. Těmito mechanismy dokáží polyfenoly zabránit oxidačnímu poškození tkání a mírní některé záněty. Jakmile molekuly polyfenolů působí jako redukční činidlo a ztratí elektron, stávají se samy relativně stabilními radikály, avšak jejich oxidované meziproducty mohou působit jako

prooxidanty Stejně tak reakce polyfenolů s přechodnými kovy může vést ke vzniku prooxidantů, které mohou mít nepříznivé účinky na lidské zdraví (Zhang & Tsao 2016).

Vysoký příjem ovoce, zeleniny, nápojů a celozrnných výrobků bohatých na polyfenoly má preventivní vliv na rozvoj a průběh mnohých onemocnění. Oxidace LDL cholesterolu je považována za klíčový mechanismus v rozvoji aterosklerózy. Polyfenoly dokáží tento proces inhibovat a tím působit preventivně proti jejímu rozvoji a chorobám s ní spojenými. Dalšími mechanismy, kterými polyfenoly chrání proti kardiovaskulárním onemocněním, jsou antioxidační, protisrážlivý a protizánětlivý efekt. Kvercetin, zástupce flavonolů, je spojen s nižší mortalitou na onemocnění koronárních tepen. Resveratrol je aktivní molekula obsažená v červeném víně a je zřejmě jedním z původců tzv. Francouzského paradoxu. Ten spočívá v relativně nízké incidenci kardiovaskulárních onemocnění ve francouzské společnosti navzdory vysokému příjmu tuků a kouření. Mechanismus, kterým se resveratrol na tomto jevu podílí, zřejmě spočívá v jeho schopnosti inhibovat cyklooxygenázu 1, čímž zpomaluje agregaci krevních destiček, dále působí vasodilatačně a brání oxidaci LDL (low-density lipoprotein) (Pandey & Rizvi 2009).

Polyfenoly rovněž vykazují protinádorové účinky, které zahrnují esterogenní/antiesterogenní aktivitu, antiproliferační efekt, zahájení apoptózy určitých buněk nebo zablokování jejich buněčného cyklu, prevenci před oxidací, regeneraci různých enzymů, regulaci imunitního systému, protizánětlivé působení a vliv na buněčnou signalizaci. Theaflavin a thearubiginin obsažené v černém čaji vykazují protinádorové účinky u karcinomu prostaty. Kvercetin má díky schopnosti vychytávat volné radikály protirakovinný efekt v plicích. Resveratrol je efektivní ve všech fázích vývoje celé škály nádorů, např. plic, kůže, prsu, prostaty, žaludku a kolorektálního karcinomu (Pandey & Rizvi 2009; Arts & Hollman 2005).

Mnohé studie také poukazují na antidiabetický efekt polyfenolů. Příkladem je třeba ochrana proteinů kvercetinem před působením oxidačního stresu. Diabetičtí pacienti jsou totiž zatíženi významně vyšší tvorbou RONS (Dhanya 2022).

Některé studie také předkládají souvislost mezi antioxidačním a antiinflatorním působením fenolických látek a pomalejším stárnutím. Katechiny, obsažené především v zeleném čaji, svými antioxidačními mechanismy mohou zpomalit nástup stáří. Oxidační stres a poškození makromolekul mozku hrají významnou úlohu u neurodegenerativních onemocnění. Předpokládá se proto, že příjem polyfenolů působí protektivně proti rozvoji těchto onemocnění. Bylo například zjištěno, že konzumace ovocných a zeleninových šťáv aspoň 3x týdně zpomaluje nástup Alzheimerovy choroby. Konzumace zeleného čaje snižuje riziko Parkinsonovy choroby. Dalším účinkem polyfenolů je jejich léčebný efekt u pacientů s astmatem. Například isovlavon - genistein, obsažený v sóje, je spojen s lepší funkcí plic. K dlouhé řadě již zmíněných pozitivních účinků patří i preventivní vliv proti osteoporóze, různým defektům kůže a zlepšení odolnosti vůči virovým infekcím. Z uvedeného výčtu je zřetelný velký potenciál polyfenolů, který by mohl v budoucnu hrát významnou roli v prevenci a léčbě různých patologií (Arts & Hollman 2005; Pandey & Rizvi 2009).

Jednotlivé druhy fenolových sloučenin jsou obsaženy v různých rostlinných zdrojích v různých koncentracích. Tabulka č. 11 zobrazuje obsah různých polyfenolů ve vybraných potravinách.

Tabulka 11 - Zdroje polyfenolů ve stravě (upraveno podle El Gharras 2009)

Fenolická sloučenina	Potravina	Obsah polyfenolů mg/kg	
Hydroxybenzoová kyselina	Ostružiny	80 - 270	
	Maliny	60 - 100	
	Černý rybíz	40 - 130	
	Jahody	20 - 90	
Hydroxyskořicová kyselina	Borůvky	2000 - 2200	
	Kiwi	600 - 1000	
	Třešně	180 - 1150	
	Švestky	140 - 1150	
	Lilek	600 - 660	
	Jablka	50 - 600	
	Hrušky	15 - 600	
	Artyčok	450	
	Mouka: pšeničná, rýžová, žitná	70 - 90	
	Káva	350 - 1750	
Antokyanidiny	Lilek	7500	
	Cyanidin	Ostružiny	1000 - 4000
	Pelagronidin	Černý rybíz	1300 - 4000
	Delfinidin	Červené víno	200 - 350
	Malvidin	Třešně	350 - 4500
Flavonoly		Žlutá cibule	350 - 1200
	Kvercetin	Kadeřavá kapusta	300 - 600
		Cherry rajčata	15 - 200
		Brokolice	40 - 100
		Borůvky	30 - 160
Flavony		Pažitka	240 - 1850
		Celer	20 - 140
Flavonony		Pomerančová šťáva	215 - 685
	Hesperetin	Grepfruitová šťáva	100 - 650
	Naringenin	Citrónová šťáva	50 - 300
Isoflavony		Sójová mouka	800 - 1800
		Vařená sója	200 - 900
		Tofu	80 - 700
		Tempeh	430 - 530
		Sójové mléko	30 - 175
		Čokoláda	460 - 610
Monomerní flavonoly	Katechin	Fazole (bílé nebo zelené)	350 - 550
		Meruňky	50 - 140
		Třešně	50 - 220
		Zelený čaj	100 - 800
		Černý čaj	60 - 500
		Červené víno	80 - 300

6.6 Selen

Selen patří mezi stopové prvky a je nezbytný pro správné fungování lidského organismu. Hraje důležitou roli v selenoproteinových antioxidačních systémech, pomocí kterých se podílí na ochraně před oxidačním stresem iniciovaným přebytkem RONS. Syntéza selenoproteinů vyžaduje začlenění poněkud unikátní aminokyseliny selenocysteinu do primární struktury proteinů. Bylo popsáno již nejméně třicet selenoproteinů, ale u některých zatím není známá jejich biochemická funkce. Kromě selenoproteinů se selen může vyskytovat také v jiných organických formách jako selenomethionin a dimethylselenid nebo v anorganické formě jako seleničitan nebo selenan (Tinggi 2008). Mezi základní selen obsahující proteiny patří řada enzymů jako jsou glutathionperoxidázy, dejodázy, thioredoxinreduktázy, dále plasmatický selenoprotein-P a další proteiny reprodukčních orgánů. Antioxidační aktivita glutathionperoxidázy spočívá v její schopnosti odbourávat peroxid vodíku, hydroperoxydy a fosfolipohydroperoxydy. Dejodázy, konkrétně jódtyronindejodázy, jsou zodpovědné za odštěpení jódu od tyroxinu T₄ a vznik aktivní formy hormonu trijódtyroninu T₃. Dejodázy se také podílejí na odbourávání těchto hormonů štítné žlázy. Thioredoxinreduktáza působí redukci disulfidických můstků v různých molekulách. Tímto mechanismem působí na transkripční faktory a ovlivňuje tak růst a diferenciaci buněk (Společnost pro výživu 2011).

Příjem selenu se mezi jednotlivými populacemi významně liší v závislosti na původu konzumovaných potravin. Potraviny rostlinného původu reflektují obsah a dostupnost selenu v půdě. Například u obilných výrobků může být obsah selenu až 100 x vyšší v místech s bohatým zastoupením selenu v půdách oproti půdám na selen chudým. Některé rostliny jako je česnek, brokolice a houby dokáží akumulovat selen a obsahovat tak vyšší dávky. Výborným zdrojem jsou také některé ořechy původem z Brazílie, ale opět je potřeba zmínit, že i v tomto případě se množství selenu může výrazně lišit. Z živočišných produktů je selen obsažen ve větším množství ve vnitřních orgánech a v mase některých mořských živočichů (Thomson CD 2013).

Doporučený denní příjem selenu je podle Společnosti pro výživu (2011) 30 – 70 µg pro dospělého.

Deficit selenu je spojen s tzv. Keshanskou chorobou. Jedná se kardiomyopatii, která se projevuje poruchou srdeční funkce, zvětšením a fibrotizací srdce. K dalším následkům nedostatečného příjmu selenu patří Kaschin-Beckova nemoc, která se projevuje osteoartrózi s nekrózou kloubů a kloubních chrupavek. Nedostatek selenu se také zřejmě podílí na rozvoji autoimunitních onemocnění štítné žlázy. Typický je výskyt v oblastech s nízkým příjmem selenu v potravě, jako je Čína a Rusko (Thomson CD 2013). Ohroženi jsou také pacienti, kteří jsou dlouhodobě udržováni na parenterální výživě, či speciální dietě např. při fenylketonurii, dlouhodobě hemodialyzováni, dále osoby dodržující některou z jednostranných, nutričně nevyvážených diet (přísné veganství, nízkoenergetické a nízkoproteinové diety) (Společnost pro výživu 2011).

Nadměrný příjem selenu se projevuje poškozením kůže, adnex jako jsou vlasy, nehty, dochází k měknutím zubů, poškození nervů, nauze, celkové slabosti a zvracení. Typický je také česnekový zápach z úst kvůli vydechovanému dimethylselenidu (Thomson CD 2013).

Zejména díky antioxidačním vlastnostem hraje selen významnou roli ve správném fungování imunitního systému. Některé studie ukazují také antikancerogenní účinek selenu, jehož mechanismus není doposud zcela objasněn. Předpokládá se, že podstatou je snižování oxidačního stresu a minimalizace poškození DNA molekul. Po suplementaci selenomethioninem bylo zaznamenáno snížení celkové morbidity na rakovinu o 50 % a také snížení výskytu rakoviny plic, prostaty a kolorekta. Jiné studie naopak upozorňují na nárůst incidence rakoviny prostaty a zhoršení diabetu při suplementaci vysokými dávkami selenu. Lze tedy předpokládat, že křivka souvislosti mezi koncentrací selenu v plasmě a rizikem některých druhů rakoviny má tvar písmene U, a tedy že nadměrný příjem selenu je kontraproduktivní. Nejednotné jsou také studie v otázce preventivního působení selenu na kardiovaskulární onemocnění (Thomson 2013; Tinggi 2008). K dalším příznivým účinkům selenu patří jeho schopnost zastavit nebo aspoň mírnit toxické účinky různých environmentálních polutantů jako jsou těžké kovy, různé karcinogeny (např. akrylamid), mykotoxiny (např. patulin, aflatoxin) a různé pesticidy. Selen také dokáže mírnit nežádoucí účinky některých léků, jako jsou aspirin, některá antibiotika, cisplatina a další (Kiełczykowska et al. 2018).

6.7 Zinek

Další zástupce s antioxidační aktivitou je zinek. Lidský organismus obsahuje celkově asi 2 g tohoto mikronutrientu a jeho rozložení není rovnoměrné. Jeho největší podíl je obsažen v kostech, kůži a vlasech. Zinek musí být potravou dodáván pravidelně, neboť si tělo nedokáže tvořit velké zásoby, které by mohly být využity při nedostatku. Zinek je také součástí ve více než třech stovkách enzymů a hraje roli v optimálním metabolismu nukleových kyselin a proteinů a je nezbytný pro buněčný růst a diferenciaci (Společnost pro výživu 2011).

Zinek působí jako antioxidant různými mechanismy. Jednak soutěží s ionty redoxně aktivních kovů, jako je železo a měď, o vazebná místa na membránách a proteinech a tím omezuje produkci peroxidu vodíku a hydroxydových radikálů, dále se váže na thiolové skupiny biomolekul, čímž je chrání před oxidací, zvyšuje aktivitu antioxidačních enzymů a molekul jako je glutathion, kataláza a superoxidodismutáza, inhibuje prooxidačně působící enzymy (iNOS, NADPH-oxidáza), inhibuje peroxidaci lipidů a indukuje expresi melatoninu, který vychytává HO[•] (Prasad AS 2014).

Doporučený denní příjem zinku je 10 mg/den pro muže a 7 mg/den pro ženy. Podrobnější data jsou uvedena v tabulce číslo 12 (Společnost pro výživu 2011).

Tabulka 12 - Doporučený příjem zinku u různých skupin v populaci (Společnost pro výživu 2011)

Věk	mg/den - muži	mg /den - ženy
Kojenci (4-11 měsíců)	2,0	2,0
Děti 1-3 roky	3,0	3,0
7-9 let	7,0	7,0
10-12 let	9,0	7,0
13-14 let	9,5	7,0
Dospívající a dospělí	10,0	7,0
Těhotné (od 4. měsíce)		10,0
Kojící		11

Príznaky těžkého nedostatku zinku jsou poruchy chuti, vypadávání vlasů, dermatitida, a neuropsychické potíže, úbytek hmotnosti, poruchy růstu, hypogonadismus u mužů, zvýšená náchylnost k infekcím a delší hojení ran. Jednou z nejčastějších příčin deficitu zinku je nedostatečný příjem jeho vstřebatelné formy v potravě. Například obiloviny, ořechy a luštěniny mají střední až vysoké hladiny zinku, ale také obsahují kyselinu fytovou, která je jedním z nejvýznamnějších inhibitorů vstřebávání zinku (Hess 2013). Nedostatkem zinku jsou ohroženi pacienti s dlouhodobou parenterální výživou, po těžkých popáleninách, kteří jsou léčeni chelátotvornými látkami, a pacienti s malabsorbčními syndromy. (Společnost pro výživu 2011).

K předávkování zinkem může dojít při používání pozinkovaného nádobí v kombinaci s potravinami obsahujícími kyseliny. Jednorázově podaná vysoká dávka zinku může způsobit gastrointestinální potíže a horečku. Chronická otrava zinkem může vyvolat hypochromní anémii a neutropenii. Nedoporučuje se přijímat nad 25 mg zinku na den, jelikož i krátkodobý vyšší příjem vede k interakcím s metabolismem železa a mědi (Společnost pro výživu 2011).

Byla prokázána souvislost mezi účinky zinku a prevencí či zlepšením různých civilizačních chorob. Například u diabetiků zinek zvyšuje účinnost inzulínu v periferních tkáních, ovlivňuje skladování a sekreci inzulínu v β -buňkách Langerhansových ostrůvků v pankreatu a chrání endokrinní pankreas a periferní tkáň před účinky RONS. Deficit zinku se řadí k nejvýraznějším rizikovým faktorům karcinomu jícnu a dutiny ústní. Zinek také působí preventivně proti rakovině prsu a tvorbě metastáz (Maret 2013).

Příklady potravin obsahujících zinek jsou uvedeny v tabulce č. 13. Při technologickém zpracování potravin může docházet k velkým ztrátám obsahu zinku, např. při mletí obilí na mouku. Obsah zinku naopak může stoupat u potravin s nižším pH při používání nádobí se zinkovou vrstvou (Společnost pro výživu 2011).

Tabulka 13 -Zdroje zinku (upraveno podle Centrum pro databázi složení potravin 2020)

Potravina	Množství zinku na 100 g
Hovězí maso – pečená plec bez kosti	9 mg
Pšenice jednozrnka	6,3 mg
Hovězí maso – syrová plec bez kosti	5,72 mg
Ježatka	5,3 mg
Maso vepřové-syrová krkovice bez kosti	4,85 mg
Sója	3,6 mg
Sýr Eidam 30 % t.v.s.	3,45 mg
Čočka	3,20 mg
Proso	3,0 mg
Žito	2,7 mg
Oves	2,5 mg
Rýže loupaná	1,89 mg

7 Ovlivnění vzniku a průběhu oxidačního stresu

Ovlivnit vznik a průběh oxidačního stresu lze úpravou životního stylu a stravováním. Obecně se předpokládá, že je účinnější cílit na snížení tvorby volných radikálů, než se snažit zefektivnit jejich neutralizaci (Poljsak 2011).

Epidemiologické studie naznačují souvislost mezi nadměrnou adipozitou a oxidačním stresem. U osob s nadváhou lze naměřit vyšší hladiny biomarkerů, jako je 8-OHdG. Bylo prokázáno, že snížení tělesné hmotnosti o 10 % vede k výraznému snížení hladin biomarkerů poškození DNA (Vetrani et al. 2013).

Jedním ze způsobů jak ovlivňovat vznik a průběh oxidačního stresu je pohybová aktivita. Cvičení zvyšuje nárok organismu na tok energie v mitochondriích a tím se zvyšuje i produkce superoxidu. Ojedinelá nárazová pohybová aktivita tak skutečně zvyšuje metabolismus a přispívá k rozvoji oxidačního stresu během cvičení a bezprostředně poté. Naopak pravidelné cvičení o mírné intenzitě je prospěšné, jelikož se adaptují antioxidační mechanismy organismu a navýší se hladina antioxidačních enzymů (SOD, glutathionperoxidázy a GSH) ve svalech. Zařazení pravidelné mírné pohybové aktivity je spojeno s pomalejším metabolismem během odpočinku, vyšší antioxidační aktivitou, nižší oxidací LDL a lepší ochranou proteinů a DNA před jejich oxidací, zlepšuje se inzulínová citlivost tkání a redukuje se oxidační stres a zánět (Poljsak 2011).

Významným rizikovým faktorem je také kouření. Carnvale et al. (2016) se ve své studii poukázal na zvýšené biomarkery oxidačního stresu a tedy poškození tkání nejen u kuřáků tradičních cigaret, ale i stále oblíbenějších e-cigaret.

Neméně důležitý je dostatečně dlouhý a kvalitní spánek. Během spánku je totiž vyplavován melatonin, tzv. „hormon spánku“. Ten se chová jako silný antioxidant a hraje

významnou úlohu v ochraně jaderné a mitochondriální DNA. Dokáže totiž snadno procházet buněčnými membránami a hematoencefalickou bariérou (Poljsak 2011).

Ke zvýšenému oxidačnímu stresu přispívá také stres. Přírozenou reakcí organismu na stresor je produkce a vyplavování adrenalinu, a jak již bylo popsáno v předešlých kapitolách, metabolismus katecholaminů je jedním z endogenních zdrojů volných radikálů. I v případě prevence chorob spojených s oxidačním stresem proto platí, že je vhodné minimalizovat stres a je důležitý pravidelný a dostatečný odpočinek (Poljsak 2011).

Také strava může významně ovlivnit průběh oxidačního stresu. Mnohé studie prokazují souvislost mezi bioaktivními látkami obsaženými v ovoci a zelenině a nízkými hladinami biomarkerů oxidačního stresu a to jak u zdravých jedinců, tak u osob s metabolickým syndromem a různými kardiovaskulárními onemocněními. Ovoce a zelenina působí preventivně hned několika způsoby. Obsahují dříve popsané antioxidantně působící vitamíny a jejich prekurzory, dále minerály a vlákninu. Tím se zvyšuje antioxidantní kapacita organismu, zlepšují se reparační mechanismy a díky vláknině snižují postprandiální hyperglykémii, která jinak zvyšuje produkci RONS. Neopomenutelný je také obsah fytochemikálií. Další potravinou podílející se na ochraně před oxidačním stresem jsou ořechy. Množství v nich obsažených látek se významně liší s ohledem na druh i místo původu a podmínky pěstování. Např. pistácie u zdravých jedinců významně snižovaly peroxidaci lipidů. Mandle snižovaly oxidační poškození u pacientů s hypercholesterolemií a diabetem 2. typu a ve směsi s vlašskými a lískovými ořechy i u pacientů s metabolickým syndromem. Pozitivní efekt má zřejmě i konzumace olivového oleje, jelikož obsahuje velké množství polyfenolů, a tím ovlivňuje hladinu isoprostanů, které se používají jako biomarkery oxidačního stresu. Zajímavá je také souvislost mezi příjmem kakaa a markery oxidačního stresu. Zdá se, že hořká a mléčná čokoláda působí proti oxidačnímu stresu, zatímco bílá nemá na jeho průběh žádný vliv. Naopak nepřekvapivé je zřejmě souvislost mezi konzumací alkoholu a větším oxidačním poškozením lipidů a DNA. Během metabolismu etanolu totiž dochází k nadprodukci volných radikálů. Za výjimku lze za určitých okolností považovat víno, které díky obsahu polyfenolů může působit i antioxidantně. Mnohem méně kontroverzní je konzumace čaje. I zde antioxidantní účinek záleží na množství obsažených polyfenolů v daném typu čaje a na zkonsumovaném množství. Z různých diet se ukazuje jako nejlepší středomořský typ stravování, který je charakteristický hlavně bohatým zastoupením ovoce a zeleniny, luštěnin, ryb a rostlinných olejů, jakožto zdrojů nenasycených mastných kyselin, a nižší konzumací ostatních živočišných tuků a mléčných výrobků s vysokým podílem tuků s nasycenými mastnými kyselinami (Vetrani et al. 2013).

Lze tedy konstatovat, že složení stravy a životní styl mohou ovlivnit oxidační stres *in vivo*. Tento účinek je v podstatě jasný u monoenoových mastných kyselin, ovoce a zeleniny, které mírní či zpomalují následky oxidačního stresu. Naproti tomu nasycené a trans mastné kyseliny, alkohol, kouření, stres a nedostatečný spánek k rozvoji oxidačního stresu naopak napomáhají. Jelikož oxidační procesy úzce souvisejí se vznikem diabetu 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny a mnohých dalších onemocnění, mohou být dietní zásahy, vedoucí ke snížení oxidačního stresu, účinnou metodou jejich prevence (Vetrani et al. 2013).

8 Závěr

- V živých organismech dochází neustále k tvorbě volných radikálů a dalších reaktivních sloučenin, které svou reaktivitou ohrožují všechny významné biomolekuly, jako jsou lipidy, nukleové kyseliny, proteiny i sacharidy. V této práci proto byly uvedeny nejvýznamnější druhy reaktivních sloučenin a také popsán mechanismus, kterým poškozují buňky, tkáně, potažmo celé orgány.
- Díky obrovskému destrukčnímu potenciálu volných radikálů byly prokázány souvislosti mezi působením oxidačního stresu a rozvojem metabolického syndromu a dalších civilizačních chorob jako jsou diabetes mellitus 2. typu, ateroskleróza a s ní spojené komplikace, další onemocnění kardiovaskulárního systému, retinopatie, různá neurodegenerativní onemocnění, např. Alzheimerova a Parkinsonova choroba a mnoho dalších. Z tohoto důvodu je důležité mít k dispozici spolehlivé biomarkery, které umožní monitoraci oxidačního stresu a poškození tkání. Nejvýznamnější biomarkery byly v této práci uvedeny v souvislosti s procesem, při kterém jsou tvořeny. Také byly zmíněny příklady onemocnění, při kterých jsou hodnoty daných markerů zvýšené.
- Lidský organismus má velice propracovaný antioxidační systém, pomocí kterého se snaží minimalizovat účinky volných radikálů a předcházet propuknutí oxidačního stresu. Existují situace, při kterých je tvořeno velké množství těchto reaktivních sloučenin. Mezi takové patří např. kouření, infekce, různá onemocnění jako diabetes mellitus a další. V určitý okamžik může dojít k vyčerpání, či porušení antioxidační kapacity organismu a začnou převládat reaktivní sloučeniny, nastává tedy tzv. oxidační stres. Do bakalářské práce byl zahrnut popis endogenních antioxidačních mechanismů a následně obsáhlý popis antioxidantů získávaných ze stravy. K jednotlivým antioxidantům byly uvedeny jejich hlavní účinky v organismu s důrazem na antioxidační aktivitu, dále byly zmíněny doporučené denní dávky a rozebrán vliv nedostatečného či nadměrného příjmu těchto látek. U každého nutrientu byly také uvedeny příklady nejvýznamnějších zdrojů těchto látek a jejich obsah v daných potravinách.
- Tato bakalářská práce poukázala na významný vliv oxidačního stresu na rozvoj často velice závažných onemocnění. Možnost jeho monitorace a znalost preventivních a terapeutických účinků jednotlivých antioxidantů však nabízí velký potenciál pro zlepšení stavu již nemocných pacientů a pro prevenci u zdravých osob.

9 Literatura

- Arts IC, Hollman PC. 2005. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition* **81(1)**:317-325
- Bentinger M, Brismar K, Dallner G. 2007. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* **7**:41-50.
- Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, Nocella C, Loffredo L, Perri L, Frati, G. 2016. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest* **150(3)**:606-612.
- Centrum pro databázi složení potravin. 2020. Potraviny, které obsahují vybraný nutrient – vitamín C. Ústav zemědělské ekonomiky a informací. Available from <https://www.nutridatabaze.cz/vyhledavani-potravin/podle-nutrientu/?id=21> (accessed March 2022)
- Centrum pro databázi složení potravin. 2020. Potraviny, které obsahují vybraný nutrient – vitamín E. Ústav zemědělské ekonomiky a informací. Available from <https://www.nutridatabaze.cz/vyhledavani-potravin/podle-nutrientu/?id=28> (accessed March 2022)
- Centrum pro databázi složení potravin. 2020. Potraviny, které obsahují vybraný nutrient – Zinek. Ústav zemědělské ekonomiky a informací. Available from <https://www.nutridatabaze.cz/vyhledavani-potravin/podle-nutrientu/?id=37> (accessed March 2022)
- Da Costa LA, Badawi A, El-Sohemy A. 2012. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Annals of Nutrition and Metabolism* **60**:27-36.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. 2003. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica chimica acta* **329(1-2)**:23-38.
- Davies MJ. 2016. Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical journal* **473(7)**: 805-825.
- Dhanya R. 2022. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **146**:112560.
- Dostálová J, Dlouhý P, Tláškal P. 2012. Výživová doporučení pro obyvatelstvo České republiky. Společnost pro výživu. Available from <https://www.vyzivapol.cz/vyzivova-doporuceni-pro-obyvatelstvo-ceske-republiky/> (accessed March 2022)
- Drouin G, Godin JR, Pagé B. 2011. The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Current genomics* **12(5)**:371-8.
- dTest. 2019. Jídlo, nebo potravinové doplňky? Tělo má raději přirozenou cestu. *Spotřebitele.dTest.cz*. Available from <https://spotrebitele.dtest.cz/clanek-7313/jidlo-nebo-potravinove-doplanky-telo-ma-radeji-prirozenou-cestu> (accessed March 2022)
- El Gharras H. 2009. Polyphenols: food sources, properties and applications—a review. *International journal of food science & technology* **44(12)**:2512-2518.
- Fang YZ, Yang S, Wu G. 2002. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. **18(10)**:872-9.

- FDA-NIH Biomarker Working Group. 2016. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Food and Drug Administration, Silver Spring, National Institutes of Health, Bethesda. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> (accessed March 2022)
- Finaud J, Lac G, Filaire E. 2006. Oxidative stress. *Sports medicine* **36(4)**:327-358.
- Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, Gasparovic AC, Cuadrado A, Weber D, Poulsen HE, Grune T, Schmidt HH, Ghezzi P. 2015. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* **23(14)**:1144-70.
- Gulcin İ. 2020. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology* **94(3)**:651-715.
- Halliwell B, Gutteridge JM. 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, New York.
- Halliwell B, Chirico S. 1993. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American journal of clinical nutrition* **57(5)**:715-725.
- Hashimoto S, Anai H, Hanada K. 2016. Mechanisms of interstrand DNA crosslink repair and human disorders. *Genes and Environment* **38**:9.
- Hess SY. 2013. Zinc: Deficiency Disorders and Prevention Programs. Pages 431–436 in Caballero B, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition*. Academic Press. Baltimore, MD.
- Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. 2003. Chronic granulomatous disease. *Current opinion in immunology* **15(5)**:578-584.
- Ho E, Galougahi KK, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. 2013. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox biology* **1**:483-491.
- Chmátalová Z, Skoumalová A. 2014. Oxidační stres u Alzheimerovy choroby a jeho důsledky. *Klinická biochemie a metabolismus* **22**:189-195.
- Jiang Q. 2014. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine* **72**:76-90.
- Jmova K, Valko M. 2013. Health protective effects of carotenoids and their interactions with other biological antioxidants. *European journal of medicinal chemistry*. **70**:102-110.
- Kiełczykowska M, Kocot J, Paździor M, Musik I. 2018. Selenium-a fascinating antioxidant of protective properties. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* **27(2)**:245-255.
- Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. 2010. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic pathology* **38(1)**: 96-109.
- Krezel A, Bal W. 2004. Studies of zinc (II) and nickel (II) complexes of GSH, GSSG and their analogs shed more light on their biological relevance. *Bioinorganic chemistry and applications* **2**:293-305.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Albet P. 2018. Oxidative stress, aging and diseases. *Clinical interventions in aging*. **13**:757-772. Available from <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>.
- Lushchak VI. 2014. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions* **224**:164-175.

- Maret W. 2013. Zinc and Human Disease. Pages 389-414 in: Sigel A, Sigel H, Sigel R, editors. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*. Springer, Dordrecht.
- McNaughton SA, Mishra GD, Paul AA, Prynne CJ, Wadsworth MEJ. 2005. Supplement Use Is Associated with Health Status and Health-Related Behaviors in the 1946 British Birth Cohort. American Society for Nutritional Sciences, Cambridge.
- National Institutes of Health. 2021. Vitamin A fact sheet for health professionals. National Institutes of Health. Available from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/#h17> (accessed March 2022).
- National Institutes of Health. 2021. Vitamin C fact sheet for health professionals. National Institutes of Health. Available from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/#ref> (accessed March 2022).
- National Institutes of Health. 2021. Vitamin E fact sheet for health professionals. National Institutes of Health. Available from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/> (accessed March 2022)
- Oroian M, Escriche I. 2015. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Research International*, **74**:10-36.
- Owen JB, Butterfield DA. 2010. Protein misfolding and cellular stress in disease and aging. Humana Press, Totowa, NJ.
- Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK, Levine M. 2003. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American college of Nutrition* **22**(1):18-35.
- Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. 1999. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine* **26**:746-761.
- Pandey KB, Rizvi SI. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity* **2**(5):270-278.
- Pignitter M, Grosshagauer S, Somoza V. 2019. Stability of Vitamin E in Foods. *Vitamin E in Human Health*. Nutrition and Health. Humana Press, Cham.
- Pláteník J. 2009. Volné radikály, antioxidanty a stárnutí. *Interní medicína pro praxi* **11**(1): 30-33.
- Poli G, Schaur RJ, Siems WA, Leonarduzzi G. 2008. 4-Hydroxynonenal: A membrane lipid oxidation product of medicinal interest. *Medicinal research reviews* **28**(4):569-631.
- Poljsak B. 2011. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. Available from <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2011/194586/> (accessed April 2022)
- Prasad AS. 2014. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Frontiers in nutrition* **1**:14.
- Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasiah, Nishigaki I. 2014. Antioxidants and human diseases. *Clinica chimica acta*, **436**:332-347.
- Réblová Z. 2012. Význam antioxidantů ve výživě člověka. *dTest*. Available from <https://www.dtest.cz/clanek-2425/vyznam-antioxidantu-ve-vyzive-cloveka> (accessed March 2022).

- Reeg S, Grune T. 2015. Protein oxidation in aging: does it play a role in aging progression?. *Antioxidants & redox signaling* **23(3)**: 239-255.
- Rizzo AM, Berselli P, Zava S, Montorfano G, Negroni M, Corsetto P, Berra B. 2010. Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Bio-farms for nutraceuticals*. Springer, Boston, MA.
- Roberts II LJ, Morrow JD. 2000. Measurement of F2-isoprostanes as an index of oxidative stress *in vivo*. *Free Radical Biology and Medicine*, **28(4)**:505-513.
- Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. 2018. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annual Review Pharmacology and Toxicology* **58**:583-601.
- Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Rupinder KAUR. 2014. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian Journal of Public Health* **43**:7-16.
- Společnost pro výživu. 2011. Referenční hodnoty pro příjem živin. Výživaservis s.r.o., Praha
- Společnost pro výživu. 2015. Vitamin C. Společnost pro výživu. Available from <https://www.vyzivaspol.cz/vitamin-c/> (accessed March 2022).
- Stadtman ER. 2006. Protein oxidation and aging. *Free radical research* **40(12)**:1250-1258.
- Stahl W, Sies H. 2003. Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular aspects of medicine* **24(6)**:345-51.
- Stevens JF, Maier CS. 2008. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Molecular nutrition & food research* **52(1)**:7–25.
- Suková I. 2006. Polyfenoly v ovoci a zelenině. Infomační centrum bezpečnosti potravin. Available from <https://www.bezpecnostpotravin.cz/polyfenoly-v-ovoci-a-zelenine.aspx> (accessed March 2022).
- Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. 2013. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of intensive care* **3(1)**:1-7.
- Teixeira D, Fernandes R, Prudêncio C, Vieira M. 2016. 3-Nitrotyrosine quantification methods: Current concepts and future challenges. *Biochimie* **125**:1-11.
- Thomson CD. 2013. Selenium. Pages 186–192 in Caballero B, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition*. Academic Press. Baltimore, MD.
- Tinggi U. 2008. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med* **13**:102–108.
- Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. 2003. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & pharmacotherapy* **57**:145-155.
- Traber MG, Atkinson J. 2007. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free radical biology & medicine*, **43(1)**: 4–15.
- Vetrani C, Costabile G, Di Marino L, Rivellese AA. 2013. Nutrition and oxidative stress: a systematic review of human studies. *International journal of food sciences and nutrition* **64(3)**:312-326.
- Worrall S, Thiele GM. 2005. Modification of proteins by reactive ethanol metabolites: adduct structure, functional and pathological consequences. *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology* 1209-1222.
- Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. 2004. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica chimica acta*, **339**: 1-9.

- Xu DP, Li Y, Meng X, Zhou T, Zhou Y, Zheng J, Zhang JJ, Li HB. 2017. Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment and resources. *International journal of molecular sciences* **18(1)**:96.
- Yin H, Xu L, Porter NA. 2011. Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical Reviews* **111(10)**:5944–5972.
- Young IS, Woodside JV. 2001. Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology* **54(3)**:176-186.
- Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. 2002. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free radical biology & medicine* **33(3)**: 337–349.
- Zhang H, Tsao R. 2016. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science* **8**:33-42.

10 Seznam tabulek a obrázků

Obrázek 1 – Přehled vztahů mezi produkcí RONS, oxidačním stresem, rozvojem onemocnění a antioxidačními mechanismy.	13
Obrázek 2 – Vznik 8-hydroxyguaninu.....	16
Obrázek 3 – Strukturní vzorec F2-isoprostan	18
Obrázek 4 – Reakce MDA s aminovou skupinou v molekule proteinu.	19
Obrázek 5 – Strukturní vzorec 8-hydroxy-2' deoxyguanosinu	21
Obrázek 6 – Strukturní vzorce redukovaného glutathionu GSH a oxidovaného GSSG	22
Obrázek 7 – Antioxidační mechanismy organismu a místo jejich působení	23
Obrázek 8 – Vzorec kyseliny L-askorbové.....	26
Obrázek 9 – Struktura základních skupin fenolických sloučenin.....	35
Tabulka 1 – Přehled nejvýznamnějších endogenních a exogenních faktorů vedoucích ke vzniku volných radikálů.....	10
Tabulka 2 – Přehled hlavních reaktivních forem kyslíku a dusíku.....	12
Tabulka 3 – Biomarkery oxidačního stresu	16
Tabulka 4 – Doporučený denní příjem vitamínu C	28
Tabulka 5 – Rostlinné zdroje vitamínu C	28
Tabulka 6 – Živočišné zdroje vitamínu C.....	29
Tabulka 7 – Doporučený příjem vitamínu E u různých skupin v populaci	30
Tabulka 8 – Zdroje vitamínu E	31
Tabulka 9 – Doporučený příjem vitamínu A u různých skupin v populaci	32
Tabulka 10 – Zdroje vitamínu A.....	33
Tabulka 11 – Zdroje polyfenolů ve stravě.....	37
Tabulka 12 – Doporučený příjem zinku u různých skupin v populaci.....	40
Tabulka 13 – Zdroje zinku.....	41