

## OKSIDATIVNI STRES

### 4. POVEZANOST STADIJUMA HRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE I VREDNOSTI NEKIH ANTIOKSIDATIVNIH PARAMETARA

Zelen I<sup>1</sup>, Đurđević P<sup>2,4</sup>, Popović S<sup>3</sup>, Stojanović M<sup>1</sup>, Radivojević S<sup>4</sup>, Baskić D<sup>3</sup>, Arsenijević N<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra za opštu i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

<sup>2</sup> Katedra za Patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

<sup>3</sup> Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

<sup>4</sup> Klinički centar Kragujevac

UVOD. Hronična limfocitna leukemija (HLL) je progresivna maligna bolest koje nastaje proliferacijom i akumulacijom klonalnih imunski nekompetentnih limfocita. Smatra se da je osnovni mehanizam nastanka bolesti usporena apoptoza limfocita *in vivo*. Iako uzroci ovog poremećaja nisu do kraja istraženi smatra se da jedan od mogućih mehanizama može biti i oksidativni stres. Cilj našeg istraživanja je da se ispita povezanost stadijuma bolesti i vrednosti antioksidativnih parametara.

MATERIJAL I METODE. U istraživanje je uključeno 49 pacijenata obolelih od hronične limfocitne leukemije koji su se nalazili u različitim stadijuma bolesti, dok se kontrolna grupa sastojala od 31 ispitanika koji su po polu i starosnoj strukturi bili slični grupi obolelih od HLL-a. Ispitivani parametri (aktivnosti superoksid dizmutaze, katalaze, glutacion peroksidaze, glutacion reduktaze i glutacion S-transferaze, kao i koncentracije redukovano glutaciona) određivani su spektrofotometrijskim metodama. Za određivanje povezanosti stadijuma bolesti i vrednosti antioksidativnih parametara unutar svake ispitivane grupe (kontrolna grupa, grupa obolelih sa neprogresivnom tokom bolesti, grupa obolelih sa uznapredovalom bolešću) korelacionom analizom ispitivan je stepen intenziteta povezanosti dve varijable (aktivnosti ispitivanih antioksidativnih enzima i koncentracije redukovano glutaciona), dok je regresionom analizom određivan oblik povezanosti.

REZULTATI. U kontrolnoj grupi, kao i u grupi obolelih od HLL sa neprogresivnim tokom bolesti ni jedan od ispitivanih antioksidativnih enzima, nije se pokazao kao statistički značajan faktor koji može da ima uticaj na ishodišnu varijablu, koncentraciju redukovano glutaciona. U grupi obolelih sa uznapredovalom bolešću (III i IV stadijum bolesti) kao statistički značajne izdvojile su se aktivnosti dva enzima, superoksid dizmutaze i glutacion reduktaze, a kao nezavistan prediktor vrednosti redukovano glutaciona, izdvojila se aktivnost glutacion reduktaze.

ZAKLJUČAK. Rezultati našeg istraživanja jasno pokazuju da su aktivnosti svih antioksidativnih enzima značajno snižene u limfocitima pacijenata obolelih od HLL i da je pad enzimske aktivnosti izraženiji kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću.

**Ključne reči:** hronična limfocitna leukemija, oksidativni stres, superoksid dizmutaza, katalaza, glutacion peroksidaza, glutacion reduktaza, glutacion S-transferaza, redukovani glutacion

### 5. UTICAJ TERAPIJE BETA-BLOKATORIMA NA NIVO MARKERA OKSIDATIVNOG STRESA U PLAZMI PACIJENATA SA HRONIČNOM SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

Davidović G<sup>1</sup>, Živic Ž, Savović I<sup>1</sup>, Irić-Ćupić V<sup>1</sup>, Novokmet S<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centar za kardiologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički Centar Kragujevac

<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Odsek: Farmacija, Univerzitet u Kragujevcu

UVOD. U poslednje tri decenije brojne kliničke studije su pokazale korisne efekte beta-blokatora kao što su značajno smanjenje morbiditeta i mortaliteta, broja hospitalizacija pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (HSI) kao i njihove antioksidativne osobine.

CILJ ISTRAŽIVANJA. Primarni cilj studije bio je da se utvrdi tolerencija terapije četiri različita beta-blokatora (bisoprolol, metoprolol, propranolol i karvedilol) kod pacijenata sa HSI ishemijske etiologije praćenjem nivoa markera oksidativnog stresa u plazmi pacijenata. Određivani su sledeći markeri: superoksid anjon radikal, azot-monoksid (NO) i indeks lipidne peroksiacije (TBARS).

MATERIJAL I METODE. Četrdeset pacijenata sa HSI (NYHA klasa II, ejekciona frakcija leve komore 35%) koji su imali infarkt miokarda i ugrađen aorto-koronarni "bypass grafting" (CBPG) su randomizirano podeljeni u četiri terapijske grupe i to: bisoprolol (ciljna doza 10 mg/dnevno,  $n = 10$ ), metoprolol (ciljna doza 200 mg/dnevno,  $n = 10$ ), propranolol (ciljna doza 160 mg/dnevno,  $n = 10$ ), karvedilol (ciljna doza 50 mg/dnevno,  $n = 10$ ). Pacijenti su bili podvrgnuti ushodnoj titraciji beta-blokatora do postizanja ciljne doze u toku šest nedelja. Svi pacijenti su primali enalapril (ciljna doza 10 mg/dnevno,  $n = 40$ ). Nivoi markera oksidativnog stresa su određivani pre početka terapije i šest nedelja nakon terapije.

**REZULTATI.** Uočeno je smanjenje nivoa superoksid anjon radikala u sve četiri terapijske grupe šest nedelja nakon terapije u poređenju sa vrednostima pre početka terapije ( $p = 0,052$ ). Nivoi NO u plazmi pacijenata sa HSI u grupi sa bisoprololom i karvedilolom su bili smanjeni šest nedelja nakon terapije vs. pre početka terapije ( $p = 0,182$ ) dok je u grupi sa metoprololom i propranololom zabeležen porast nivoa šest nedelja nakon terapije vs. pre terapije ( $p = 0,866$ ). Nivoi TBARS su smanjeni u sve četiri grupe šest nedelja nakon terapije vs. pre početka terapije ( $p = 0,043$ ). U grupi sa karvedilolom, metoprololom i propranololom smanjenje nivoa TBARS u plazmi pacijenata sa HSI bilo je izraženije u odnosu na grupu sa bisoprololom ( $p = 0,018$ ).

**ZAKLJUČAK.** U ovoj studiji je pokazano smanjenje nivoa markera oksidativnog stresa u plazmi pacijenata sa HSI šest nedelja nakon terapije beta-blokatorima vs. pre početka terapije u sve četiri grupe. Ovi rezultati ukazuju na sposobnost beta-blokatora i njihovih metabolita (koji se ponašaju kao endogeni antioksidanti) u sprečavanju procesa lipidne peroksidacije kao i to da deluju kao čistači slobodnih radikala što pruža dodatno smanjenje oksidativnog stresa. Antioksidantni potencijali navedenih beta-blokatora su različiti, a najjači je kod karvedilola.

**Ključne reči:** oksidativni stres, beta-blokatori, hronična srčana insuficijencija

## 6. INDEKS LIPIDNE PEROKSIDACIJE U PACIJENATA SA DIJABETESOM I/ILI KORONARNOM BOLESCU

Nedeljković T<sup>1</sup>, Popović-Katić M<sup>2</sup>, Brakočević D<sup>3</sup> i Jović V<sup>4</sup>

<sup>1</sup> KC "Kragujevac", Služba za laboratorijsku dijagnostiku,

<sup>2</sup> Dom zdravlja "Zvezdara"

<sup>3</sup> Dom zdravlja "Vračar"

<sup>4</sup> Vojno medicinska akademija Beograd

**UVOD.** Lipidni peroksidi (LPO) su značajan pokazatelj oksidativnog stresa indukovano slobodnim radikalima. Oksidativni stres je narocito prisutan kod pacijenata sa dijabetesom (DM) ili koronarnom bolešću (KB): angina pectoris (AP) ili infarkt miokarda (IM). Prisustvo arterijske hipertenzije (AH) kod pacijenata sa DM-om povećava oksidativni stres.

**CILJ.** rada bio je određivanje nivoa LPO pomoću indeksa lipidne peroksidacije (ILP) kod pacijenata sa DM-om sa ili bez AH, kod pacijenata sa AP-om i sa IM-om.

**PACIJENTI I METODE.** Ispitanici su podeljeni u pet grupa - jednu kontrolnu (K) i četiri grupa pacije-

nata: K (n=21), DM-AH (n=16), DM+AH (n=11), AP (n=24) i IM (n=24).

ILP je određivan u plazmi, metodom po Yagi i Satoh-u, merenjem nivoa malondialdehida (MDA), preko proizvoda reakcije sa tiobarbiturnom kiselinom (TBA) spektrofotometrijski na talasnoj dužini  $\lambda = 533$  nm.

**REZULTATI I DISKUSIJA.** Dobijeni rezultat ukazuju na veoma visoku signifikantnost porasta ILP-a u grupi DM+AH i grupi AP gde su  $x+SD=6.7+0.4$  nM/mL i  $6.7+1.2$  nM/mL u odnosu na K grupu gde je  $x+SD=2.4+0.4$  nM/mL ( $p<0.001$ ), na visoku signifikantnost u grupi DM-AH, gde je  $x+SD=4.7+0.6$  nM/mL ( $p<0.01$ ) i statisticku značajnost u grupi IM, gde je  $x+SD=3.8+0.8$  nM/mL ( $p<0.05$ ). ILP je metod određivanja slobodnih radikala, koji je veoma brz, jeftin i osetljiv. Rezultati sugerisu da se ILP može koristiti u monitoringu oksidativnog stresa u kliničkoj praksi. Registrovana je i visoka statistički značajnost razlike vrednosti ILP-a kod DM+AH u odnosu na DM-AH ( $p<0.01$ ).

**ZAKLJUČAK.** U zaključku rada isticemo značaj određivanja ILP kao mere za određivanje nivoa LPO.

**Ključne reči:** indeks lipidne peroksidacije, dijabetes melitus, koronarna bolest

## 7. PRIMENJENA ISTRAŽIVANJA OKSIDATIVNOG STRESA KOD KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA

Nedeljković T<sup>1</sup>, Jakovljević V<sup>1</sup>, Popović-Katić M<sup>2</sup>, Nedeljković I<sup>2</sup>, Jović P<sup>3</sup>

<sup>1</sup> KC "Kragujevac", Medicinski fakultet, Kragujevac,

<sup>2</sup> KBC "Dr Dragisa Misović", Beograd

<sup>3</sup> Vojno medicinska akademija Beograd

**UVOD.** Poslednjih godina sve više se raspravlja o kiseoničnim slobodnim radikalima (KSR) i štetama koje nanose organizmu čoveka. Ukazano je da se oni mogu dovesti u vezu sa više od 100 različitih bolesti među koje se ubrajaju kardiovaskularna oboljenja (KVO): ateroskleroza (AS), arterijska hipertenzija (AH), ishemična koronarna bolest, kao i dijabetes melitus (DM) i druge bolesti. Oksidativni stres (OS) rezultat je povećane proizvodnje i dejstva reaktivnih kiseoničnih vrsta (RKV) ili oslabljene antioksidativne odbrane (AO). Oksidisani "low density lipoproteins" (ox-LDLs) igraju važnu ulogu u patogenezi AS i endotelnih poremećaja. Lipidni peroksidi (LPO) su značajan indikator OS. Prisutni su kod pacijenata, obolelih od DM, sa ili bez AH i kod ishemične koronarne bolesti kao što su angina pectoris (AP) i akutni infarkt miokarda (AIM).

**CILJ.** naših primenjenih istraživanja bio je određivanje nivoa serumskih lipidnih peroksida (LPO), izraženih kao Indeks Lipidne Peroksidacije (ILP). Ovaj rad jeste sumarni prikaz vrednosti ILP u KVO.

**MATERIJAL I METODE.** naša primenjena istraživanja OS odnosila su se na ispitivanje serumskih LPO kod pacijenata, obolelih od KVO koji su podeljeni u četiri grupe: 1. dijabetes melitus bez arterijske hipertenzije (DM-AH), 2. dijabetes melitus sa arterijskom hipertenzijom (DM+AH), 3. angina pectoris (AP) i 4. akutni infarkt miokarda (AIM). Kontrolna grupa (K) sastojala se od zdravih dobrovoljaca. Određivali smo koncentraciju serumskih LPO kao najvažniji pokazatelj OS indukovano pomoću KSR. Serumski LPO su određivani pomoću spektrofotometrijske metode ( $\lambda = 533 \text{ nm}$ ) merenjem apsorbance boje u reakciji između tiobarbiturne kiseline (TBK) i malondialdehida (MDA).

**REZULTATI.** Vrednosti ILP u svim grupama u odnosu na kontrolnu su statistički značajno uvećane: počev od grupe DM-AH, gde je  $ILP = 4.7 \pm 0.6 \text{ nM/mL}$  ( $p < 0.01$ ), preko DM+AH, gde je  $ILP = 6.7 \pm 0.4 \text{ nM/mL}$  ( $p < 0.001$ ), AP gde je  $ILP = 6.7 \pm 1.2 \text{ nM/mL}$  ( $p < 0.001$ ) do AIM, gde je  $ILP = 7.3 \pm 1.3 \text{ nM/mL}$  ( $p < 0.001$ ).

**ZAKLJUČAK.** Prikazani rezultati sugerišu da određivanje nivoa serumskih LPO može biti u funkciji pomoći u dijagnozi i monitoringu OS u rutinskoj, kliničkoj praksi, diferencijalnoj dijagnozi (nekim KVO, njihovih stadijuma i oblika), u monitoringu terapije npr. antioksidantnim supstancama, prognozi i prevenciji oksidativnog oštećenja u AS i KVO.

**Ključne reči:** primenjena istraživanja, oksidativni stres, kardiovaskularna oboljenja

## 8. UTICAJ PROGRESIJE METABOLIČKOG SINDROMA X NA LIPOREGULACIJU I OKSIDATIVNI STRES U PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU

Bubanja D<sup>1</sup>, Đukić A<sup>2</sup>, Mladenović V<sup>1</sup>, Đukić S<sup>1</sup>, Đurđević P<sup>2</sup>, Živančević S<sup>2</sup>, Nešić J<sup>1</sup>, Arsenijević N<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interna klinika, KC Kragujevac

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Kragujevac

**UVOD.** Dislipidemija se smatra jednim od centralnih poremećaja u procesu aterogeneze, a ona je ujedno jedan od elemenata Metaboličkog sindroma X (MSyX).

**CILJ.** Cilj istraživanja bio je ispitivanje promene parametara liporegulacije i oksidativnog stresa tokom

progresije MSyX (prema toleranciji glikoze i nivou insulina) u osoba sa koronarnom bolešću (KB).

**METOD.** U istraživanje je uključen 31 ispitanik sa koronarografijom potvrđenom KB. Na osnovu kretanje glikemije i insulinemije oni su razvrstani u 4 podgrupe koje korespondiraju sa razvojnim fazama MSyX: NTG-NI (normalna tolerancija glikoze i normoinsulinemija), NTG-HI (normalna tolerancija glikoze i hiperinsulinemija), patološka tolerancija glikoze i hiperinsulinemija) i PTG-NI (patološka tolerancija glikoze i normo/hipoinsulinemija). Kontrolna grupa se sastojala od 19 pacijenata bez KB i sa normalnom tolerancijom glikoze i normoinsulinemijom. U okviru parametara liporegulacije određivani su: ukupni holesterol (tHol) i trigliceridi (TAG) (standardnim enzimbokolorimetrijskim metodama), HDL-holesterol (HDL) (metodom taloženja HM, VLDL i LDL), a LDL-holesterol je izračunavan Fridenwald-ovom formulom. U okviru parametara oksidativnog stresa određivani su: azot-monoksid (NO) (spektrofotometrijska metoda Gries-ovim reagensom), Malondialdehid (MDA) (metodom TBARS) i Totalni antioksidantni status (TAS) (originalni metod Randox Lab.).

**REZULTATI.** Uticaj nivoa TAG i HDL je statistički značajan na vrednosti NO ( $p = 0,021$ ) i MDA ( $p = 0,002$ ), ali ne TAS ( $p > 0,05$ ).

**ZAKLJUČAK.** Statistički značajan porast nivoa TAG je zabeležen tokom progresije MSyX (ostale lipidne frakcije ne menjaju značajno, iako su vrednosti tHol i LDL povišene). Postoji statistički značajna veza između vrednosti lipida i parametara oksidativnog stresa, što bi moglo govoriti u prilog njihove kompleksne interakcije tokom procesa aterogeneze.

**Ključne reči:** metabolički sindrom, koronarna bolest, oksidativni stres.

## 9. UTICAJ OKSIDATIVNOG STRESA KOD AKUTNOG MIOKARDNOG INFARKTA

Popovic-Katic M<sup>1</sup>, Nedeljkovic IP<sup>2</sup>, Nedeljkovic TI<sup>3</sup>, Jakovljevic V<sup>3</sup> i Jovic P<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja "Zvezdara" Beograd

<sup>2</sup> KBC "Dedinje", Beograd

<sup>3</sup> KC "Kragujevac", Kragujevac

<sup>4</sup> Vojno medicinska akademija Beograd

**UVOD.** Oksidativno oštećenje ćelijskih komponenti je odgovorno za patogenezu mnogih bolesti kao što su kardiovaskularna, degenerativna i metabolička. Oksidisani *low density lipoproteins* (ox-LDLs) igraju važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze (AS) i endotelijalnih ćelijskih oštećenja. Lipidni peroksidi

(LPO) indukovani reaktivnim kiseoničnim radikalima mogu doprineti srčanom oštećenju preko ishemijske/reperfuzijske procesa.

**MATERIJAL I METODE.** Serumski LPO određivani su pomoću spektrofotometrijske metode merenjem apsorbance jedinjenja nastalog u reakciji između tioobarbiturine kiseline (TBA) i malondialdehida (MDA). 11 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (AIM) hospitalizovanih u Kliničkoj Koronarnoj Jedinici (KKJ) ispitivano je u toku jedne nedelje, a sadržaj serumskih LPO je određivan svakog dana. Ovi nalazi upoređivani su sa kontrolnom grupom, koja se sastojala od 16 osoba bez koronarne arterijske bolesti.

**REZULTATI.** Dobijeni rezultati pokazuju da nema razlike u prva dva dana između dvaju grupa. Promene u serumskim nivoima LPO observirani su nakon tri dana kada su oni bili signifikantno veći nego u kontrolnoj grupi:  $7.34 \pm 1.26$  nM/mL vs.  $2.78 \pm 0.92$  nM/mL ( $p < 0.001$ ).

**ZAKLJUČAK.** Prikazani rezultati sugerišu da određivanje serumskih LPO nivoa može biti u funkciji prognoze i prevencije oksidativnog oštećenja.

**Cljučne reči:** oksidativni stres, akutni infarkt miokarda, ishemijska/reperfuzijska

## 10. ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA KOD DIABETES MELLITUSA I KORONARNE SRČANE BOLESTI

*Nedeljkovic T<sup>1</sup>, Jakovljevic V<sup>1</sup>, Popovic-Katic M<sup>2</sup>, Nedeljkovic II<sup>2</sup>, Jovic P<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> KC "Kragujevac", Medicinski fakultet, Kragujevac

<sup>2</sup> KBC "Dr Dragisa Misovic-Dedinje", Beograd

<sup>3</sup> Vojno medicinska akademija Beograd

**UVOD.** Oksidativne ozlede ćelijskih komponenti su odgovorne za mnoge bolesti kao što su kardiovaskularne, degenerativne i metaboličke. Oksidisani *low density lipoproteins* (ox-LDLs) igraju važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze i endotelijalnih ćelijskih oštećenja. Lipidni peroksidi (LPO) indukovani pomoću reaktivnih kiseoničnih radikala mogu doprineti srčanom oštećenju putem ishemijske/reperfuzijske procesa.

**MATERIJAL I METODE.** Serumski LPO su određivani pomoću spektrofotometrijske metode koja meri forme tiobarbiturine kiseline (TBA) i reaktivnog malondialdehida (MDA). 11 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (AIM) hospitalizovani u Kliničkoj Koronarnoj Jedinici su istraživani tokom jedne nedelje, a sadržaj serumskih LPO je određivan svakodnevno.

Ovi nalazi upoređivani su sa kontrolnom grupom, koja se sastojala od 16 osoba bez koronarne arterijske bolesti.

**REZULTATI.** Rezultati, koji su dobijeni pokazuju da nema razlike u prva dva dana između dvaju grupa. Promene u serumskim LPO nivoima observirani su nakon tri dana kada su bile signifikantno veće nego u kontrolnoj grupi:  $7.34 \pm 1.26$  nM/mL vs.  $2.78 \pm 0.92$  nM/mL ( $p < 0.001$ ). Rezultati su upoređivani sa našim prethodno publikovanim rezultatima kod pacijenta sa dijabetes melitusom (DM) sa ili bez arterijske hipertenzije (AH), kod pacijenata sa anginom pectoris (AP), AMI i hroničnim miokardnim infarktom (HMI).

**ZAKLJUČAK.** Prikazani rezultati sugerišu da određivanje nivoa serumskih LPO mogu biti u funkciji prognoze i prevencije oksidativnih oštećenja.

**Cljučne reči:** oksidativni stres, diabetes mellitus, koronarna srčana bolest

## 11. SLOBODNI RADIKALI I EKSCITATORNE AMINOKISELINE KAO MEDIJATORI OŠTEĆENJA NEURONA

*Zorica Jovanović*

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu*

Savremena medicinska istraživanja sve više razmatraju učešće reaktivnih oblika kiseonika i ekscitatornih aminokiselina u nastanku oštećenja ćelija. Slobodni radikali imaju značajnu ulogu u nekim patofiziološkim stanjima CNS-a, bilo da direktno oštećuju tkiva ili su posledica oštećenja tkiva. Njihova uloga u patogenezi se pretpostavlja u ishemijskoj, epileptičkoj, Parkinsonovoj bolesti, amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi, Alzheimerovoj demenciji, starenju.

Velike količine polinezasićenih masnih kiselina, visoka metabolička aktivnost mozga (troši oko 20% celokupnog kiseonika), kao i niska aktivnost antioksidativnih enzima, čini da je od svih organa, CNS, najpogodniji za stvaranje i najosetljiviji na dejstvo slobodnih radikala. Ovo svojstvo mozga uslovljeno je činjenicom da neki delovi mozga, posebno bazalne ganglije akumuliraju gvožđe, a sa druge strane kapacitet cerebrospinalne tečnosti za vezivanje gvožđa je nizak. Nastanak oksidativnog stresa u CNS-u je olakšan i anatomskom povezanošću udaljenih neurona aksonima i dendritima, procesima ekscitacije i transmisije.

Oksidativni stres podrazumeva narušavanje ćelijske homeostaze i disbalans u ravnoteži između pro- i antioksidanasa u korist prvih, što vodi potencijalnom oštećenju ćelije.

Nekoliko različitih i zavisnih mehanizama mogu indukovati oksidativni stres u CNS-u: lipidna peroksi-

dacija, povećana koncentracija intracelularnog kalcijuma, oslobađanje ekscitatornih aminokiselina. Ekscitotoksičnost nastaje usled prekomerne ekscitacije postsinaptičkih neurona, što dovodi do neurotoksičnosti i degenerativnih promena u neuronima. Mehanizmi neurotoksičnosti su veoma složeni: pad nivoa visokoenergetskih fosfata, poremećaj funkcionisanja jonskih pumpi, produžena depolarizacija ćelijske membrane, povećanje koncentracije intracelularnog  $Ca^{2+}$ , sa aktivacijom proteaza i fosfolipaza, ireverzibilno oštećenje mitohondrija, što je praćeno ćelijskom disfunkcijom i degeneracijom. Mehanizmi ekscitotoksičnosti su takođe posredovani i acidozom, proizvodnjom slobodnih radikala i aktivacijom apoptoze.

Oksidativni stres dovodi do poremećaja funkcije receptora i signalne transmisije. Reaktivni oblici

kiseonika remete vezivanje liganda za membranske receptore, a takođe i vezivanje receptora za G protein i efektorne enzime. Reagujući direktno sa sulfhidrilnim grupama NMDA receptora, dovode do njihove inhibicije i na taj način sprečavaju glutatom-indukovana oštećenja (deluju neuroprotektivno), ali sa druge strane oslobađaju ekscitatorne aminokiseline i inhibišu njihovo iskorišćavanje ispoljavajući neurotoksično dejstvo.

**ZAKLJUČAK.** patofiziološki mehanizmi koji dovode do oštećenja i smrti neurona su veoma kompleksni. Samo delujući zajedno proizvode efekat za kojim sledi degeneracija neurona. Poznavanje ovih procesa je neophodno da bi se ćelija zaštitila od oštećenja.

**Ključne reči:** oksidativni stres, reaktivni oblici kiseonika, ekscitatorne aminokiseline, intracelularni kalcijum