

ZASTOSOWANIE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO I TOKOFEROLU W FARMAKOLOGICZNEJ TERAPII ZATRUCIA DIOKSYNĄ – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

The use of acetylsalicylic acid and tocopherol in the pharmacological treatment of dioxin intoxication – a review

Maciej Dobrzyński¹, Ireneusz Calkosiński², Justyna Bazan², Joanna Rosińczuk³, Łukasz Pałka², Olga Parulska⁴

¹ Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Samodzielna Pracownia Neurotoksykologii i Diagnostyki Środowiskowej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³ Zakład Chorób Układu Nerwowego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴ Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

adres do korespondencji: justyna.bazan@umed.wroc.pl

STRESZCZENIE

Zagrożenia środowiskowe wynikające ze skażenia trwałymi związkami organicznymi (TZO), do których należą również dioksyny, mimo ustawowych ograniczeń ich emisji, stanowią nadal istotny problem zdrowotny. Wynika to z pojawiania się nowych źródeł powstawania dioksyn oraz możliwości ich przedostawania się zarówno bezpośrednio do żywności, jak i krążenia w łańcuchach pokarmowych. Przykładem pozalimentarnego narażenia na dioksyny jest skażenie nimi środowiska stwierdzone w obszarze katastrofy World Trade Center w Nowym Jorku. Zaznaczyć należy, że monitoring stężeń tych związków zarówno w środowisku, jak i w żywności nie ma charakteru ciągłego i jest wyrwykowy. Dlatego kwestię narażenia ludzi na dioksyny stale podnosi się w mediach, m.in. w związku z nielegalnym spalaniem tworzyw sztucznych czy możliwością skażenia nimi żywności (np. tzw. afery kurczakowa czy afery solna). Antagonizm kwasu acetylosalicylowego i tokoferolu do receptora AhR sugeruje możliwość wykorzystania tych leków jako środków ograniczających skutki zatrucia dioksynami. Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego możliwości wykorzystania kwasu acetylosalicylowego i tokoferolu w ograniczaniu skutków zatrucia dioksyną.

Słowa kluczowe: tokoferol, kwas acetylosalicylowy, dioksyny.

SUMMARY

Environmental risks arising from contamination of persistent organic (POPs), which also include dioxins, are still a serious health problem. This results from the appearance of new sources of dioxin formation and their ability to contaminate food and enter the food chain. An example of beyond alimentary exposure to dioxin is environmental contamination found in the New York after attacks on World Trade Center. It should be noted that monitoring the concentration of these compounds, both in the environment and in food, is not continuous, but random. Therefore, the issue of human exposure to dioxins is constantly rising in the media, inter alia, in connection with the illegal burning of plastics and the possibility of contamination of food (eg, so-called. chicken or salt scandal). Antagonism of acetylsalicylic acid and tocopherol to the AhR receptor, suggests the possibility of using these drugs for limiting the effects of dioxin poisoning. Here we present the review about possible use of acetylsalicylic acid and tocopherol in reducing the effects of dioxin intoxication.

Key words: tocopherol, acetylsalicylic acid, dioxin.

WSTĘP

Dioksyny cechuje mała trójpierścieniowa, lipofilna cząsteczka, niewykrywalna organoleptycznie. Powstają podczas reakcji spalania związków organicznych, drewna oraz jako produkty uboczne w wielu przemysłowych procesach technologicznych. Dalekosiężne skutki środowiskowego zatrucia dioksynami do dziś obserwowane są w Wietnamie, gdzie w latach 60. XX w. Amerykanie stosowali defoliant *Agent Orange*, skażony najbardziej toksyczną z dioksyn – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyną (TCDD), której działanie toksyczne jest 10 000 razy silniejsze niż cyjanku potasu [1]. Należy podkreślić także istnienie dioksynopodobnych PCB (polichlorowane bifenylo), z których trzy (PCB 77, PCB 126 i PCB 169) są analogami przestrzennymi TCDD [2]. Bezpośrednie narażenie (zwłaszcza ciężarnych) na TCDD oraz spożywanie skażonej nią żywności i wody doprowadziło do powstania wielu poważnych zaburzeń genetycznych, metabolicznych i behawioralnych. W Polsce, by zapobiec powstawaniu dioksyn w procesach bezkatalitycznego spalania odpadów, stosuje się w tych procesach temperaturę rzędu 1350°C, czas reakcji 2,5 s oraz szybkie schładzanie spalin [3].

Działanie biologiczne dioksyn, które dostały się do organizmu różnymi drogami, jest wielokierunkowe. Mechanizm toksycz-

nego działania dioksyn w głównej mierze wiąże się z aktywacją cytoplazmatycznego receptora wodorowęglanu aryłowego (AhR) powodując ich rozkład oraz powstanie w komórkach wielu narządów metabolitów o prozapalnych i mutagennych właściwościach [4]. Metabolity te mogą wpływać na ekspresję genów kontrolujących wiele procesów w organizmie, tj. synteza enzymów, hormonów czy proliferacja komórek [5]. W wyniku skażenia dioksynami organizmu ciężarnej następuje ich oddziaływanie również na płód. Wykazano, że jedną z ważniejszych dróg ich oddziaływania na organizm jest pobudzanie kaskady cytokin zapalnych i wywoływanie stresu oksydacyjnego. Skutecznym sposobem przeciwdziałania zatruciom dioksynami może być podawanie czynników przeciwzapalnych oraz antyutleniaczy [6]. W związku z powyższym stale prowadzi się poszukiwania środków farmakologicznych, które mogłyby jednocześnie spełniać funkcje antyoksydanta oraz antagonisty receptora AhR, ograniczając w ten sposób negatywne skutki działania dioksyn.

PRÓBY OGRANICZANIA SKUTKÓW NEGATYWNEGO DZIAŁANIA DIOKSYNY PRZEZ STOSOWANIE TOKOFEROLU

Tokoferole określane mianem witaminy E stanowią produkty chemicznej kondensacji metylobenzochinonów z fitolem. Spo-

śródo tokoferoli wyodrębniono osiem ich postaci naturalnych, posiadających aktywność biologiczną. Produkcja przemysłowa tej witaminy obejmuje kilka pochodnych, do których należą m.in. 1) d- α -tokoferol(2,5,7,8-tetrametylo-2-(4,8,12-tridecylo)chroman-6-ol), 2) dl- α -tokoferol (2,5,7,8-tetrametylo-2-(4,8,12-tridecylo)chroman-6-ol), 3) d- α -octan tokoferolu; dl-octan α -tokoferolu, 4) d-bursztynylo α -tokoferol; dl-bursztynylo α -tokoferol oraz kilka innych pochodnych syntetycznych posiadających aktywność biologiczną, jednak ich struktura chemiczna została objęta tajemnicą firmową [7].

Najczęściej używaną postacią farmakologiczną tej witaminy jest d- α -octan tokoferolu. Jeden miligram d- α -octanu tokoferolu posiada aktywność 1,36 IU jednostki międzynarodowej [6]. Norma stężenia tokoferolu w osoczu krwi dla człowieka kształtuje się w przedziale 0,7–0,14 mg/100 ml, przy czym na stan niedoborowy tej witaminy wskazuje spadek jej stężenia poniżej 0,4 mg/100 ml osocza. Tokoferol rozpuszczony w tłuszczach zostaje wchłonięty w jelitach podczas procesu trawienia lipidów. Następnie zaabsorbowane chylomikrony z prądem krwi docierają do tkanek zawierających enzym lipazę lipoproteinową, a także do układu wrotnego wątroby w postaci chylomikronów resztkowych. Z wątroby z lipoproteinami o małej gęstości tokoferol przedostaje się do krwiobiegu. Witamina E, w przeciwieństwie do innych witamin, po spełnieniu funkcji antyoksydanta nie ulega recykulacji, dlatego wymagane jest podanie nowej dawki [8]. Dla zapewnienia prawidłowego stężenia tokoferolu w osoczu niezbędne jest jego dostarczanie w ilości 25–30 mg/dzień [6].

Działanie antyoksydacyjne witaminy E opiera się na ochronie błon mitochondrialnych, błon cytoplazmatycznych oraz siateczki śródplazmatycznej przed utlenianiem zawartych w tych strukturach wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [9]. W wyniku deficytu witaminy E, w organizmie dochodzi do zwiększenia przepuszczalności błon lizosomalnych, w konsekwencji czego w komórkach występuje zwiększone przenikanie enzymów lizosomalnych [6]. Niedobór tokoferolu przejawia się m.in. obniżeniem oporności osmotycznej, kreatynurią, niedokrwistością wywołaną hemolizą erytrocytów, zwiększeniem krzepliwości krwi oraz tworzeniem się ciałek Heinza (struktur składających się z zdenaturowanej hemoglobiny oraz białek zřębu erytrocytu) [10]. Deficyt witaminy E przyczyniał się również do występowania niedokrwistości, zaburzeń płodności oraz dystrofii mięśniowej [11]. Niektóre choroby przewodu pokarmowego zaburzają proces prawidłowego wchłaniania tokoferolu w jelitach, prowadząc do występowania w organizmie niedoboru tej witaminy. Do chorób tych należą m.in. torbielowa wstępnika oraz zapalenie trzustki i celiakia. Zaburzenia wchłaniania tokoferolu występują także w przypadku stosowania diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz po przebytych zabiegach resekcji żołądka [12].

W prowadzonych w ostatniej dekadzie eksperymentalnych badaniach na zwierzętach oceniano możliwość protekcyjnego oddziaływania tokoferolu na organizm dotknięty zapaleniem. Zwrócono uwagę, że stosowanie dużych dawek tokoferolu pozwala ograniczać stężenie wolnych rodników powstających w przebiegu stresu oksydacyjnego, wywołanego różnymi czynnikami prozapalnymi, w tym również dioksynami [8, 13]. Hassoun i wsp. [14] stwierdzili, że równoczesne podawanie szczurom TCDD oraz tokoferolu przez okres 90 dni przyczyniło się do ograniczenia stresu oksydacyjnego, ocenianego pomiarem stężenia produktów peroksydacji lipidów, nadtlenu azotu oraz występowania uszkodzeń pojedynczych nici DNA. Także badania Alsharifa [15] prowadzone na myszach udowodniły, że równoległa podaż TCDD oraz dużych dawek tokoferolu (40 mg/kg m.c.) pozwoliła zmniejszyć negatywne skutki działania dioksyny, przejawiające się przede wszystkim ograniczeniem masy kości oraz grasicy, jak również w znacznym stopniu doprowadziła do zmniejszenia stężenia wykładników stresu oksydacyjnego. Badania Całkosińskiego [8] związane z wpływem tokoferolu na przebieg doświadczalnego odczynu zapalnego u szczurów poddanych działaniu 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny wyka-

zały, że stosowanie tokoferolu w wysokich dawkach (30 mg/kg m.c.) przez 3 tygodnie powodowało znaczące zmniejszenie cytokin prozapalnych TNF i IL-6. W powyższym eksperymencie stwierdzono także, że w grupie zwierząt, w której wywołano odczyn zapalny, suplementacja tokoferolem hamowała degradację kolagenu, czego dowodem było obniżenie stężenia telopeptydu ICTP.

Najnowsze badania nad mechanizmami farmakologicznego działania tokoferolu wykazały, że nowo zsyntezowana pochodna witaminy E 5-fluorofenylotokoferol posiada silne powinowactwo do receptora AhR. Pochodna ta blokuje receptor AhR uniemożliwiając dioksynie stworzenie z nim kompleksu ligand-receptor, zapoczątkowującego kaskadę cytotoksycznych reakcji biotransformacji dioksyn [16].

Opisane powyżej mechanizmy działania tokoferolu związane z ograniczaniem skutków stresu oksydacyjnego w indukowanym odczynie zapalnym oraz właściwością blokowania receptora AhR stwarzają potencjalną możliwość stosowania tej witaminy w przypadkach intoksykacji dioksynami.

PRÓBY OGRANICZANIA SKUTKÓW NEGATYWNEGO DZIAŁANIA DIOKSYNY PRZEZ STOSOWANIE KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Kwas acetylosalicylowy (ASA) należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o działaniu przeciwgorączkowym, przeciwzapalnym oraz przeciwbólowym. Synteza ASA uzyskana przez firmę Bayer (1897 r.) zapoczątkowała powszechne stosowanie tego związku w medycynie. Kwas acetylosalicylowy łatwo przenika przez łożysko, jest pozbawiony działania teratogenne i embriotoksyczne. W małych dawkach wchłania się w żołądku i dwunastnicy. U podstaw działania ASA leży reakcja hydrolizy tego związku, w wyniku której powstają dwa produkty: grupa acetylowa oraz salicylan. Grupa acetylowa powoduje nieenzymatyczną modyfikację białek, salicylany mają zdolność łączenia się z białkami osocza, głównie albuminami [17].

Mechanizm działania ASA związany jest głównie z hamowaniem aktywności cyklooksygenazy (COX), enzymu biorącego udział w jednym ze szlaków przemian kwasu arachidonowego, którego końcowymi produktami są: prostanoidy (prostaglandyny (PG), tromboksany (Tx) oraz prostacyklina (PGI₂)). Na początku lat 90. XX wieku odkryto istnienie 2 izoenzymów COX: COX-1 (konstytutywny) oraz COX-2 (produkt genu tzw. odpowiedzi wczesnej, izoforma indukowana przez czynniki pozapalne, tj. IL-1 β , TNF- α , LPS oraz onkogenne) [18, 19]. W ostatnich badaniach wykazano istnienie trzeciej izoformy: COX-3, zlokalizowanej w obrębie OUN [20, 21]. Prostanoidy, których powstawanie katalizuje COX-1, odgrywają ważną rolę w agregacji płytek, ochronie błony śluzowej żołądka, pobudzaniu czynności skurczowej macicy, jak również warunkują m.in. prawidłową funkcję kłębuszków nerkowych oraz prawidłowy rozwój płodu [21]. Kwas acetylosalicylowy działa 150–200 razy skuteczniej w stosunku do COX-1 niż do COX-2, co implikuje znaczne różnicowanie terapeutycznych dawek przeciwzakrzepowych oraz przeciwzapalnych. Zarówno prostaglandyny, jak i ich cykliczne nadtlarki są nie tylko mediatorami procesów zapalnych, ale również uczestniczą w przekazywaniu bodźców bólowych [17].

Należy podkreślić, że obok szlaku cyklooksygenazy istnieje także drugi alternatywny szlak przemiany kwasu arachidonowego, tzw. szlak lipooksygenazy, którego produktami są leukotrieny (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), odgrywające również istotną rolę w odczynie zapalnym (regulacja funkcji granulocytów obojętno- i kwasochłonnych, zwiększenie przepuszczalności naczyń włosowatych, chemotaksja makrofagów i stymulowanie ich do wyrzutu TNF- α) oraz procesie percepcji bólowej [17, 22].

Ze względu na fakt, iż wytwarzane przez płytki krwi tromboksany nasilają ich agregację, zahamowanie syntezy tych związków przez kwas acetylosalicylowy (zwłaszcza TxA₂) doprowadza do zahamowania agregacji trombocytów. Nieodwracalna blokada płytkowego COX-1 hamuje bezpowrotnie możliwość syntezy tromboksanów [23]. Dopiero po okresie 7–10 dni wy-

tworzenie nowych, w pełni funkcjonalnych płytek krwi, daje ponowne możliwości agregacyjne. Stwierdzono, że u człowieka dawka antyagregacyjna ASA nieuszkodzająca przewodu pokarmowego wynosi 75–160 mg/dobę [17]. Z kolei w komórkach śródbłonna blokowanie COX-1 jest przejściowe, ponieważ acetylowana pula komórkowej cyklooksygenazy stopniowo zastępowana jest nowo zsyntetyzowaną formą enzymu. Kwas acetylosalicylowy posiada także zdolność ograniczania syntezy tlenu azotu, co wiąże się z zahamowaniem aktywności śródnabłonkowej syntazy tlenu azotu, u podstaw której leży reakcja acetylacji [24, 25].

Hamowanie syntezy PGI₂ oraz PGE₂ działających cytoprotekcyjnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego przez duże dawki ASA w dużej mierze odpowiada za działania niepożądane tego leku. W wyniku tej reakcji dochodzi do zmniejszonego wytwarzania śluzu i uwalniania wodorowęglanów, a także łatwiejszej penetracji niektórych czynników szkodliwych, tj. *Helicobacter pylori* [17]. PGI₂ oraz PGE₂ działają także cytoprotekcyjnie na nerki, dlatego upośledzenie ich czynności prowadzi do retencji sodu oraz wody z następczymi obrzękami i skłonnością do nadciśnienia. ASA przez zahamowanie izoformy COX-1 aktywuje szlak przemian 5-lipooksygenazy (5-LO), którego końcowymi produktami są leukotrieny (LCT₄ i LTD₄) – związki bardzo silnie kurczące oskrzela, co może w niektórych przypadkach prowadzić do powstania tzw. astmy aspirynopochodnej.

Działanie antyoksydacyjne ASA polega na zdolności wymiatań wolnych rodników tlenowych i hydroksylowych w aktywowanych granulocytach oraz hamowaniu generacji anionodników ponadtlennokowych [26]. ASA posiada zdolność hamowania ekspresji niektórych genów przez wpływ na aktywność czynnika transkrypcyjnego NFκB [27]. Czynniki NFκB współodpo-

wiada za ekspresję genów kodujących białka kontrolujące, m.in. reakcję zapalną (np. IL-1, IL-6, ICAM-1, VCAM-1) czy odpowiedź immunologiczną organizmu (np. MHC-I, MHC-II). Proces hamowania aktywności czynnika NFκB przez kwas acetylosalicylowy polega na zapobieganiu degradacji inhibitora IκB, z którym NFκB pozostaje w nieaktywnym kompleksie [28].

Ostatnie badania związane z molekularnym mechanizmem działania 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksyny wykazały, że związek ten wykazuje swoistą aktywność prozapalną przez indukcję izoformy COX-2 [6]. Istota tego mechanizmu polega na stymulacji przez TCDD receptora AhR, uruchamiającego kaskadę przemian kwasu arachidonowego związaną z syntezą prostaglandyn. Odkrycie powyższego mechanizmu stwarza możliwość próby wykorzystania kwasu acetylosalicylowego (zwłaszcza nowej pochodnej zawierającej w swoim pierścieniu donor tlenu azotu bardziej swoiście hamującej COX-2 [29]) w przypadku intoksykacji TCDD. Oprócz właściwości ASA związanej z hamowaniem aktywności COX-2, indukowanej m.in. przez dioksynę, wykazano istnienie nieznanego wcześniej mechanizmu ochronnego kwasu acetylosalicylowego w stosunku do TCDD. Badania MacDonald i wsp. [30] wykazały, że ASA posiada zdolność skutecznego blokowania receptora AhR, uniemożliwiając w ten sposób dioksynie stworzenia aktywnego połączenia z tym receptorem.

WNIOSEK

Przedstawione właściwości antyoksydacyjne kwasu acetylosalicylowego i tokoferolu oraz ich antagonizm w stosunku do receptora AhR dowodzą możliwości wykorzystania tych leków w farmakologicznej terapii zatrucia dioksyną.

BIBLIOGRAFIA

- Piecuch T. Termiczna utylizacja odpadów. *Rocznik Ochrona Środowiska* 2000; 2: 11–37.
- Dąbrowska L, Rosińska A. Usuwanie PCB i jonów metali ciężkich z wody powierzchniowej w procesie koagulacji. *Rocznik Ochrona Środowiska* 2013; 15: 1228–1242.
- Gorzką Z, Żarczyński A, Zaborowski M, i wsp. Utlennianie związków chloroorganicznych występujących w ciekłych odpadach przemysłowych w obecności katalizatora palladowego. *Rocznik Ochrona Środowiska* 2011; 13: 557–570.
- Dobrzyński M. *The influence of tocopherol and acetylsalicylic acid on tooth organ structure in offspring of rat dams undergoing 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)*. Wrocław: Wrocław Medical University; 2012.
- Struciński P, Piskorska-Pliszczynska J, Goralczyk K, i wsp. Dioxins and food safety. *Rocz Państw Zakł Hig* 2011; 62(1): 3–17.
- Całkosiński I, Rosińczuk-Tonderys J, Szopa M, i wsp. High doses of tocopherol in the prevention and potentiation of dioxin in experimental inflammation-potential application. *Post Hig Med Dośw* 2011; 65: 143–157.
- Siewiński M, Han S, Antonowicz J, i wsp. Perspektywy zastosowania dużych dawek witaminy E. *Adv Clin Exp Med* 2000; 9: 171–178.
- Całkosiński I. *The influence of tocopherol on diagnostic indexes of inflammatory reaction in rats undergoing dioxin exposition*. Wrocław: Wrocław Medical University; 2008.
- Guz J, Dziarn T, Szpila A. Do antioxidant vitamins influence carcinogenesis? *Post Hig Med Dośw* 2007; 61: 185–198.
- Horwitt MK, Century B, Zeman AA. Erythrocyte survival time and reticulocyte levels after tocopherol depletion in man. *Am J Clin Nutr* 1963; 12: 99–106.
- Fitch CD. Experimental anemia in primates due to vitamin E deficiency. *Vitam Horm* 1968; 26: 501–514.
- Braunstein H. Tocopherol deficiency in adults with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1961; 40: 224–231.
- Całkosiński I, Gamian A, Dobrzyński M. *Possibilities of the use of tocopherol in the case of intoxication with dioxins. Natural and civilization. Catastrophes. The dangers and challenges for the global security*. Wrocław: The Tadeusz Kosciuszko Land Forces Military Academy Publishing House; 2009: 275–279.
- Hassoun EA, Vodhanel J, Abushaban A. The modulatory effects of ellagic acid and vitamin E succinate on TCDD-induced oxidative stress in different brain regions of rats after subchronic exposure. *J Biochem Mol Toxicol* 2004; 18(4): 196–203.
- Alsharif NZ, Hassoun EA. Protective effects of vitamin A and vitamin E succinate against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced body wasting, hepatomegaly, thymic atrophy, production of reactive oxygen species and DNA damage in C57BL/6J mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95(3): 131–138.
- Kloser E, Böhmendorfer S, Brecker L, et al. Synthesis of 5-(Fluorophenyl)tocopherols as novel dioxin receptor antagonists. *Eur J Organic Chem* 2011; 13: 2450–2457.
- Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010.
- Amberger A, Hala M, Saurwein-Teissl M, et al. Suppressive effects of anti-inflammatory agents on human endothelial cell activation and induction of heat shock proteins. *Mol Med* 1999; 5(2): 117–128.
- Wu KK, Sanduja R, Tsai AL, et al. Aspirin inhibits interleukin 1-induced prostaglandin H synthase expression in cultured endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(6): 2384–2387.
- Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostagl Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72(2): 85–87.
- Burda F, Chalas A, Szumilo J. Cyclooxygenase and prostanoids – biological implications. *Post Hig Med Dośw* 2006; 60: 129–141.
- Frąszczak P, Jóźwik B, Fal AM. Leukotrieny w procesach zapalnych. *Współcz Alergol Info* 2008; 3: 45–53.
- Czyż M, Watała C. Aspirin – the prodigious panacea? Molecular mechanisms of the action of acetylsalicylic acid in the organism. *Post Hig Med Dośw* 2005; 59: 105–115.
- Amin AR, Vyas P, Attur M, et al. The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(17): 7926–7930.
- Madajka M, Korda M, White J, et al. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb Res* 2003; 110(5–6): 317–321.
- Katusic ZS, Schugel J, Cosentino F, et al. Endothelium-dependent contractions to oxygen-derived free radicals in the canine basilar artery. *Am J Physiol* 1993; 264(3 Pt 2): H859–H864.
- Grilli M, Pizzi M, Memo M, et al. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science* 1996; 274(5291): 1383–1385.
- Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature* 1998; 396(6706): 77–80.
- Burgaud JL, Ongini E, Del Soldato P. Nitric oxide-releasing drugs: a novel class of effective and safe therapeutic agents. *Ann NY Acad Sci* 2002; 962: 360–371.
- MacDonald CJ, Ciolino HP, Yeh GC. The drug salicylamide is an antagonist of the aryl hydrocarbon receptor that inhibits signal transduction induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Cancer Res* 2004; 64(1): 429–434.run.pl.

Adres do korespondencji:

Mgr inż. Justyna Bazan
Zakład Chorób Układu Nerwowego
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Bartła 5
51-618 Wrocław
E-mail: justyna.bazan@umed.wroc.pl
Tel.: 71 784 18 27

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.05.2013 r.

Po recenzji: 25.06.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 14.07.2013 r.