

VÝZNAM STOPOVÝCH KOVŮ PRI TERAPII CHRONICKEJ OBŠTRUKČNEJ CHOROBY PĽÚC

ALEXANDRA PLANKOVÁ^a, JOSEF JAMPÍLEK^b
a PETER MIKUŠ^a

^a Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie,

^b Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,
Univerzita Komenského v Bratislave, Odbojárrov 10, 832
32 Bratislava

plankova@spharm.uniba.sk

Došlo 8.3.17, prepravované 22.6.17, prijaté 7.7.17.

Kľúčové slová: chronické ochorenia respiračného systému, chronická obštrukčná choroba pľúc, stopové prvky, selén, mangán, zinok, meď

Obsah

1. Choroby dýchacích ústrojov
2. Chronická obštrukčná choroba pľúc
3. Stopové prvky a chronická obštrukčná choroba pľúc
4. Záver

1. Choroby dýchacích ústrojov

Počet chronických civilizačných ochorení sa štatisticky každoročne zvyšuje, pričom obrovský nárast zaznamenali ochorenia respiračného systému, ako chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), astma, cystická fibróza, choroby pľúcneho interstícia. Vývoj týchto chorôb býva pomalý, prebiehajú dlho bez významnejších ťažkostí a pacienta začnú trápiť, až keď sú pľúcne funkcie vážne narušené¹. Pacienti s týmito ochoreniami sú náchylnejší na akútne respiračné infekcie, ktoré sú celosvetovo najčastejšou príčinou ochorení a treťou najčastejšou príčinou úmrtí². Latentná adenovírusová infekcia alebo kolonizácia dýchacích ciest patogénmi napr. *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* alebo *Chlamydia pneumoniae*, môžu prispievať k patogenéze CHOCHP (cit.³). CHOCHP je spojená s komorbiditami ako sú kardiovaskulárne a metabolické ochorenia, chronické ochorenia obličiek, spánkové apnoe, anémia, depresia, rakovina pľúc, chudnutie, svalová slabosť a osteoporóza. Tieto komorbidity predstavujú nielen závažný medicínsky problém, ale i značnú ekonomickú záťaž^{4,5}.

2. Chronická obštrukčná choroba pľúc

CHOCHP je progredujúce ochorenie, spojené s rozšírenou chronickou zápalovou odpoveďou, ktorej výsledkom je kombinácia ochorenia dýchacích ciest a deštrukcie pľúcneho parenchýmu⁶. Podľa WHO trpí stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP 65 miliónov ľudí. V roku 2012 zomrelo na túto chorobu 3 milióny ľudí, čo je 6 % z celkového počtu úmrtí na celom svete. V súčasnosti je CHOCHP na 4. mieste v poradí príčin úmrtnosti na celom svete^{7,8}. Na Slovensku bolo v roku 2000 evidovaných 52 215 pacientov s CHOCHP, roku 2013 už 85 143 pacientov. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie najvyššia prevencia CHOCHP na Slovensku bola v roku 2007 (1,98 na 100 000 obyvateľov) a v Českej republike bola najvyššia prevencia na CHOCHP v roku 2008 (4,04 na 100 000 obyvateľov)^{9,10}. Hlavným rizikovým faktorom pre rozvoj a progresiu choroby je fajčenie, ktoré má u žien stúpajúcu tendenciu, preto postihuje rovnako ženy ako mužov. Rizikovým faktorom je aj pasívne fajčenie^{3,11}. Ochorenie súvisí s nevhodnými pracovnými podmienkami (prach z obilia, uhlia, minerálny prach, ťažké kovy, výpary z lepidiel a.i.)^{12,13} a taktiež so zhoršeným životným prostredím (dlhodobý prach, dym z fosílnych palív, priemyselné emisie, výfukové plyny, oxid siričitý, oxid dusičný, ozón a.i.)⁶. Ďalšie riziko predstavujú nanočastice, ktoré sa dostávajú do ľudského organizmu najčastejšie dýchacími cestami a sú schopné poškodzovať bunky predovšetkým oxidačným stresom nasledovaným zápalovou reakciou¹⁴⁻¹⁷. K patogenéze CHOCHP prispievajú aj genetické zmeny, napr. v α_1 -antitrypsíne, α_1 -chymotrypsíne, proteíny viažuce vitamín D, α_2 -makroglobulín, cytochrome P450 A1, v nedostatku imunoglobulínu G (cit.^{3,18}).

Charakteristickými symptómami sú chronická a progresívna dýchavičnosť, kašeľ a produkcia spúta¹⁹. Chronický kašeľ sa vyskytuje väčšinou ako prvý príznak a často je pacientmi braný ako očakávaný dôsledok dlhodobého fajčenia alebo expozície environmentálnych faktorov. Ďalšími príznakmi bývajú piskoty a ťažoba na hrudníku²⁰. U pacientov s CHOCHP sa často objavujú aj exacerbácie zápalu respiračného traktu, doprevádzané oxidačným stresom, ktorý spôsobuje inaktiváciu antiproteáz, poškodenie dýchacích ciest, zvýšený prechod neutrofilov do pľúcneho obehu a zvýšenú expresiu génu pre prozápalové mediátory. Oxidanty deaktiváciou antiproteáz spôsobia hypersekreciu hlienu. Nerovnováha proteázovo-antiproteázového systému v pľúcach vedie k rozpadu spojivového tkaniva pľúcneho parenchýmu a tým k deštrukcii tkaniva prejavujúceho sa ako emfyzém^{10,21,22}.

Pre správnu diagnostiku ochorenia je potrebné zhotoviť podrobnú anamnézu pacienta, ktorá zahŕňa osobnú a rodinnú anamnézu, expozíciu rizikovým faktorom, vý-

skyt v znečistenom ovzduší vonkajšieho a pracovného prostredia, históriu CHOCHP a iných respiračných ochorení, históriu exacerbácií, hospitalizácií kvôli respiračným poruchám a prítomnosť komorbidít. V posledných rokoch sa zdôrazňuje heterogenita klinického obrazu CHOCHP, ktorá viedla k vytvoreniu fenotypov a následne špecifickej liečby pre jednotlivé typy pacientov²³. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease definovala na základe spirometrického vyšetrenia klasifikáciu ochorenia na ľahkú, stredne ťažkú, ťažkú a veľmi ťažkú CHOCHP (cit.²¹).

Neexistuje farmakologická terapia, ktorá by znižovala stupeň klesania funkcie pľúc alebo redukovala úmrtnosť. Hlavnými cieľmi farmakoterapie je zredukovať príznaky, čiastočne dýchavičnosť, zlepšiť pohybovú kapacitu a prevencia akútnej exacerbácie²⁴. Základ liečby tvoria bronchodilatanciá, kortikosteroidy, mukolytiká a inhibítory fosfodiesterázy-4 (cit.^{25,26}). Súčasťou terapeutického prístupu pri CHOCHP sú aj nefarmakologické intervencie ako napr. dlhodobá kyslíková terapia, pľúcna rehabilitácia, vakcinácia, nutričná podpora a chirurgická terapia. Dôležité je skončiť s fajčením^{24,27}.

3. Stopové prvky a chronická obštrukčná choroba pľúc

Prvky sa nachádzajú v organizmoch v rôznych koncentráciách, pričom v určitej koncentrácii sú niektoré z nich pre organizmus esenciálne, avšak z hľadiska závislosti od dávky a dĺžky účinku môžeme charakterizovať všetky prvky ako potenciálne toxické. Prvky, ktoré sú pre organizmus potrebné vo väčších denných množstvách (približne do 1 g), označujeme ako makroprvky. Medzi makroprvky patria uhlík (C), vodík (H), kyslík (O), síra (S), dusík (N), fosfor (P), vápnik (Ca), draslík (K), sodík (Na), chlór (Cl) a horčík (Mg). Niektoré z nich (C, H, O, N, S a P) sú označované ako organogénne, pretože zohrávajú dôležitú úlohu pri formovaní tkanív a orgánov. Prvky, ktorých telu stačí niekoľko miligramov, označujeme ako stopové prvky, ako napr. železo (Fe), zinok (Zn), meď (Cu), mangán (Mn), kremík (Si), lítium (Li). Medzi ultra-stopové prvky patria napr. selén (Se), nikel (Ni), kobalt (Co), fluór (F), jód (I), pričom ich denná potrebná dávka je niekoľko mikrogramov. Nerovnováha medzi stopovými prvkami sa môže priamo alebo nepriamo pričiňovať pri rôznych ochoreniach (napr. pri patogenéze CHOCHP), ale aj pri karcinogénnych procesoch. Oxidačný stres v pľúcach je charakteristickým znakom CHOCHP a pacienti majú nižší antioxidantný status v porovnaní so zdravými jedincami. Infekcie a inhalované znečisťujúce látky aktivujú leukocyty k produkcii oxidantov. Reaktívne formy kyslíka priamo kontrahujú hladké svalstvo dýchacích ciest a môžu stimulovať uvoľňovanie histamínu z mastocytov. Príjem antioxidantov by preto mohol modulovať poškodenie pľúc, indikované oxidačným stresom^{29,30}. Rastúce množstvo dôkazov ukazuje, že veľa prechodných prvkov hrá dôležitú úlohu v biologických procesoch aktiváciou alebo inhibíciou enzymatických re-

akcií, ktoré súťažia o väzbové miesta s inými prvkami alebo menia permeabilitu bunkovej membrány³¹. Jedným z faktorov spôsobujúcich oxidačný stres, a tým aj CHOCHP, je cigaretový dym. Cigaretový tabak obsahuje okrem nikotínu stopové prvky Al, Ni, Sr, Cd, Co, Cr a izotopy Pb (cit.²⁹). Medzi aditívne prvky v tabaku radíme Cu a As (cit.^{31,33}). Fajčenie predstavuje nebezpečnú expozíciu toxickými ťažkými kovmi³². Vysoké hladiny Ni pozorované v sére pacientov s rakovinou pľúc ukazujú na fakt, že Ni je karcinogénna látka, spôsobuje oxidačné poškodenie DNA, poškodzuje väzbu medzi reťazcami chromozomálnej DNA, mení DNA metyláciou a inhibuje reparačné mechanizmy^{31,33}. Vysoká koncentrácia Cu v cigaretovom dyme spôsobuje oxidačné poškodenie nielen v pľúcach, ale aj v krvi fajčiarov. Toxicita Cu sa tiež prejavuje tak, že jej voľné ióny nahradia iné kofaktory na ich metalloenzýmov a tým zabráni, aby sa naviazali na svoju cieľovú sekvenciu. Týmto spôsobom antagonizuje napríklad pôsobenie Zn, vid' napr. superoxididismutáza – SOD1 – nachádzajúca sa v cytoplazme, ktorá v aktívnej forme obsahuje Cu a Zn (cit.^{33,34}). Bolo zistené, že esenciálne aj neesenciálne stopové prvky môžu výrazne ovplyvniť aj reguláciu bunkového cyklu, replikáciu a transkripciu, inhibíciu/aktiváciu enzymatických reakcií, aktiváciu rastových faktorov, aktiváciu imunitných buniek, neutralizáciu voľných radikálov a iné^{35,36}. V ľudskom tele sa nachádzajú enzýmové systémy – superoxididismutáza (SOD), kataláza (CAT) a glutatiónperoxidáza (GSH-Px), ktoré sú zodpovedné za premenu, rozklad a deaktiváciu. Tieto systémy využívajú stopové prvky ako súčasť ich štruktúry v enzymatických reakciách. SOD je zložená z troch metalloenzýmov CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) a extracelulárna SOD (SOD3). SOD chráni bunky pred superoxidovými radikálmi a ich produktmi²⁹. Cytoplazmatická SOD1 obsahuje ako kofaktory Cu a Zn, SOD2 Mn, kofaktorom pre GSH-Px je Se a CAT obsahuje Fe (cit.²). Koncentrácia Zn v sére u pacientov s CHOCHP je nižšia ako u zdravých jedincov a hladina ešte výraznejšie klesá pri ťažkej CHOCHP. Nedostatok Zn u pacientov s CHOCHP zvyšuje riziko infekčných chorôb. Zn môže ako špecifický antioxidant pôsobiť dvoma mechanizmami. Môže súťažiť s Cu alebo Fe o väzbu na bunkové membrány alebo proteíny, a tak sú tieto kovy k dispozícii pre väzbu na feritín a metalotioneín. Druhým mechanizmom je väzba na sulfhydrylové skupiny v proteínoch, čím ich chráni pred oxidáciou. Zn nemá priamo pod kontrolou množstvo peroxidu v tkanive, ale môže určité molekuly chrániť pred oxidačným a peroxidačným poškodením³⁸. Napríklad Tadzhiiev³⁹ dospel k záveru, že liečba pacientov s chronickou bronchitídou sulfátom zinočnatým znormalizovala koncentrácie Zn a Cu a zlepšil sa taktiež ich zdravotný stav. Kirkil a spol.⁴⁰ sledovali vplyv suplementácie pikolinátom zinku na oxidačný stres a funkciu pľúc u 30 pacientov so stabilnou CHOCHP. Priemerná koncentrácia Zn v krvnom sére pacientov bola na začiatku terapie 0,773 $\mu\text{g ml}^{-1}$, v porovnaní so zdravými jedincami, ktorých priemerná koncentrácia Zn bola 0,914 $\mu\text{g ml}^{-1}$. Pacientom bolo 8 týždňov podávaných 22 mg pikolinátu zinku. Po 8 týždňoch došlo

u pacientov k výraznému zvýšeniu hladiny Zn na $0,874 \mu\text{g ml}^{-1}$. Výsledky naznačujú, že suplementácia Zn má pri pacientoch s CHOCHP priaznivé účinky na rovnováhu dvojice systému oxidant – antioxidant. Avšak pre získanie klinického benefitu je potrebné dlhšie trvanie doplnenia Zn.

Fe je dôležitou súčasťou antimikrobiálnych obranných mechanizmov proti organizmom, ako je napr. *Pseudomonas aeruginosa*, ktorý je dôležitým patogénom spôsobujúcim chronické ochorenia pľúc³⁰. Vyšší príjem Fe v potrave bol spojený so znížením rakoviny pľúc⁴¹. Približne 10–30 % pacientov s CHOCHP trpí anémiou. Každé zníženie hladiny hemoglobínu má za následok redukciu kapacity kyslíka v krvi a tým negatívny dopad na klinický stav^{5,42}. U anemických pacientov bola stanovená nízka hladina Fe $0,57 \pm 0,42 \mu\text{g ml}^{-1}$ oproti pacientom bez anémie, u ktorých hladina Fe bola $0,91 \pm 0,29 \mu\text{g ml}^{-1}$ (cit.⁴³). Únava, depresie a nechutenstvo, ktoré sú spôsobené nízkou hladinou Mg a Ca, sú bežnými príznakmi pri CHOCHP a môžu byť spojené so zvýšeným rizikom exacerbácií^{44,45}. Bolo preukázané, že vyšší príjem Ca v potrave má ochranný účinok proti rakovine pľúc a prispieva k výraznému zníženiu výskytu CHOCHP (cit.⁴¹). Mn je esenciálny stopový prvok, ktorý je kofaktor mnohých enzýmov s antioxidantnou aktivitou. Bronchiálna reaktivita je nepriamo úmerná jeho príjmu v potrave. Najnižšie koncentrácie Mn boli spojené s viac ako päťnásobne zvýšeným rizikom vzniku bronchiálnej reaktivity⁴⁶. Oxidačný stres je zhoršený aj nedostatkom stopového prvku Se, ktorý je nevyhnutný pre aktivitu GSH-Px. Nedostatok Se je tiež spojený so zníženou imunitnou odpoveďou, s vyšším stupňom poškodenia tkanív, s infekciou alebo s poškodením/zlyhaním orgánov a so zvýšenou mortalitou³⁷.

Na kvantitatívne stanovenie Se v plazme u 22 pacientov s rôznymi stupňami CHOCHP žijúcich v New Yorku použili Agler a spol.⁴⁷ metódu hmotnostnej spektrometrie s indukčne viazanou plazmou (ICP-MS). Medzi jednotlivými stupňami nebol prítomný významný rozdiel v koncentracii Se, priemerné stanovené koncentrácie so zvyšujúcim sa stupňom od 0 až 4 boli $0,165 \mu\text{g ml}^{-1}$, $0,183 \mu\text{g ml}^{-1}$, $0,188 \mu\text{g ml}^{-1}$, $0,183 \mu\text{g ml}^{-1}$, $0,192 \mu\text{g ml}^{-1}$, avšak oproti skupine bez ochorenia s priemernou koncentraciou $0,230 \mu\text{g ml}^{-1}$ boli hodnoty koncentracii výrazne znížené.

Cieľom štúdie El-Attar a spol.³⁷ bolo skúmať vplyv intravenózne podávaných stopových prvkov Se, Zn a Mn (Se, Zn a Mn sú súčasťou antioxidantných enzýmov) pacientom počas doby strávenej na mechanickej ventilácii (viď výsledky v tab. I). Štúdie sa zúčastnilo 80 pacientov s CHOCHP a 40 zdravých dobrovoľníkov. Pacienti boli rozdelení do 2 skupín, pričom jednej skupine boli podávané stopové prvky, druhá skupina dostávala placebo. Stopové prvky boli pacientom podávané intravenózne, a to $0,4 \text{ mg Mn/deň}$ ($0,1 \text{ mg ml}^{-1} \text{ MnCl}_2$), 2 mg Zn/deň ($1,0 \text{ mg ml}^{-1} \text{ ZnCl}_2$) a $100 \mu\text{g Na}_2\text{SeO}_3/\text{deň}$. Hladiny koncentracii Mn, Zn a Se boli stanovené v krvnej plazme metódou ICP-MS. Z výsledku vyplynulo, že bola signifikantne skrátená doba, ktorú pacienti strávili na mechanickej ventilácii pri suplementácii stopovými prvkami, oproti pacientom, ktorí dostávali placebo. Priemerná doba na mechanickej ventilácii pacientov, ktorí dostávali suplementáciu bola $9,4 \pm 7,3$ dňa, kým u pacientov bez suplementácie bola táto doba $17,8 \pm 7,6$ dňa. Autori zhodnotili, že úprava nedostatku stopových prvkov a zvýšenie antioxidantnej kapacity u kriticky chorých pacientov by znížila morbiditu. Koncentrácia Se u zdravých dobrovoľníkov bola $1,4 \times$ vyššia a koncentrácie Zn a Mn boli približne $1,3 \times$ vyššie ako u pacientov s CHOCHP. Stanovené koncentrácie stopových prvkov sú uvedené v tab. I.

Atómovú absorpčnú spektrometriu (AAS) použili autori Koç a spol.²⁹ na stanovenie koncentracii stopových prvkov Zn a Cu v krvnom sére 30 pacientov s CHOCHP po akútnej exacerbácii a následnom 6 týždňovom zotavení a 20 kontrolných subjektov, ako je dokumentované v tab. II. U pacientov s CHOCHP bola hladina Cu v sére v stabilnom období významne vyššia ako hladina počas akútnej exacerbácie. Hladina Cu v sére pacientov bola vyššia v porovnaní so zdravými jedincami. Avšak hladina Zn v sére bola nižšia u pacientov so stabilným obdobím CHOCHP v porovnaní s kontrolnou skupinou. Zistenia tejto štúdie naznačujú, že zvýšenie obsahu Cu môže naznačovať chronický zápal počas stabilnej fázy CHOCHP, a znížené hladiny Cu v akútnej fáze môže ukázať spotrebu. Hladina Zn v sére bola vyššia u zdravých jedincov ako u pacientov s CHOCHP, čo odráža opäť chronický zápal²⁶. Stanovené koncentrácie stopových prvkov sú uvedené v tab. II.

Tabuľka I

Stanovené hladiny Se, Zn a Mn v krvnej plazme u pacientov a zdravých jedincov³⁷

Prvok	Zdraví dobrovoľníci	Pacienti pred ventiláciou	Pacienti na ventilácii + stopové prvky
Se, $\mu\text{g ml}^{-1}$	$0,0964 \pm 0,0268$	$0,0546 \pm 0,0191$	$0,0673 \pm 0,0263$
Zn, $\mu\text{g ml}^{-1}$	$0,9100 \pm 0,0120$	$0,5926 \pm 0,0871$	$0,6966 \pm 0,1103$
Mn, $\mu\text{g ml}^{-1}$	$0,0008 \pm 0,0001$	$0,0002 \pm 0,0001$	$0,0006 \pm 0,0001$

 $P < 0,05$

Tabuľka II

Porovnanie hladín Cu, Se a Zn v krvnom sére pri fáze akútnej exacerbácie, stabilnej fáze CHOCHP a u zdravých jedincov²⁹

Prvok	Fáza akútnej exacerbácie	Stabilná fáza	Kontrola
Cu, $\mu\text{g ml}^{-1}$	1,07±0,21	1,22±0,24	1,04±0,16
Zn, $\mu\text{g ml}^{-1}$	0,63±0,13	0,61±0,08	0,69±0,16

$P < 0,01$

Isik a spol.⁴⁸ stanovovali u 25 pacientov s CHOCHP a 20 zdravých nefajčiarov koncentrácie stopových prvkov Cu, Zn a malondialdehydu (MDA) ako markeru oxidačného stresu a antioxidantnú aktivitu paraoxonázy 1 (PON1). Krvné sérum analyzovali pomocou AAS. U pacientov zaznamenali nielen zvýšené koncentrácie MDA, ale aj Cu. Hodnoty Zn neboli u pacientov zmenené oproti zdravým jedincov, ale znížená bola aktivita PON1.

K podobnému výsledku dospeli Devrim a spol.⁴⁹, ktorí metódou AAS analyzovali Cu, Zn a Fe v krvnom sére 25 pacientov s CHOCHP a 25 zdravých jedincov. Stanovené koncentrácie stopových prvkov sú uvedené v tab. III. Hladiny Zn a Fe boli u pacientov znížené, zatiaľ čo u Cu boli namerané vyššie hodnoty u pacientov s CHOCHP ako pri kontrolnej skupine.

Karadag a spol.⁵⁰ analyzovali obsah Cu a Zn v krvnom sére pacientov v jednotlivých štádiách CHOCHP pomocou AAS a Fe pomocou priamej potenciometrie. Rovnako ako v predchádzajúcich štúdiách uviedli znížené hodnoty Zn. Výraznejší pokles hladiny zaznamenali pri pacientoch s ťažkou CHOCHP, kedy bola priemerná hodnota Zn na dolnej hranici normálnych hodnôt. Tiež uviedli vyššie koncentrácie Cu pri pacientoch s CHOCHP ako u zdravých jedincov. Hladiny Fe sa pri jednotlivých štádiách choroby veľmi nelíšili, pri porovnaní s kontrolnou skupinou však boli nižšie. Stanovené koncentrácie stopových prvkov v krvnom sére u 26 pacientov s CHOCHP a u 24 zdravých jedincov sú uvedené v tab. IV.

Znížené hladiny Zn a Fe uvádzajú vo svojej štúdií tiež Karul a spol.³⁹. Metódou AAS stanovili obsah Cu, Zn, Mg a potenciometricky obsah Fe v krvnom sére 39 pacientov

Tabuľka III

Porovnanie hladín Cu, Fe a Zn v krvnom sére u pacientov s CHOCHP a kontrolnej skupiny⁴⁹

Prvok	Pacienti s CHOCHP	Kontrola
Cu, $\mu\text{g ml}^{-1}$	1,18±0,25	1,01±0,18
Fe, $\mu\text{g ml}^{-1}$	1,00±0,37	1,23±0,38
Zn, $\mu\text{g ml}^{-1}$	0,96±0,32	1,16±0,28

$P < 0,05$

a u 24 zdravých jedincov. Stanovené koncentrácie stopových prvkov v krvnom sére sú uvedené v tab. V.

Nutné podotknúť, že prítomnosť CHOCHP zvyšuje riziko vzniku rakoviny pľúc, preto je nutné sledovanie hladín stopových kovov nielen pri CHOCHP, ale i pri ostatných pľúcnych ochoreniach. Sarita a spol. našli zmeny v koncentráciách stopových prvkov vo vzorkách krvného séra u 20 pacientov s rakovinou pľúc v porovnaní s 50 zdravými jedincami. Na identifikáciu a kvantifikáciu bolo použité časticami indukované emisné RTG žiarenie (Particle induced X-ray emission, PIXE). Sérum pacientov s rakovinou vykazovalo zvýšené hodnoty Cu $0,97\pm 0,39 \mu\text{g ml}^{-1}$, oproti zdravým jedincom $0,73\pm 0,34 \mu\text{g ml}^{-1}$, ale nižšie koncentrácie Zn $0,39\pm 0,20 \mu\text{g ml}^{-1}$ oproti zdravým jedincom $1,16\pm 0,39 \mu\text{g ml}^{-1}$ (cit.³³). So zvyšujúcou sa hladinou Se v sére riziko rakoviny klesá. V štúdií autorov Jaworska a spol.⁵¹, ktorej sa zúčastnilo 86 pacientov z Poľska, bola metódou AAS stanovená v krvnom sére priemerná koncentrácia Se $0,063 \mu\text{g ml}^{-1}$, ktorá bola výrazne nižšia ako koncentrácia Se $0,074 \mu\text{g ml}^{-1}$ stanovená v sére zdravých dobrovoľníkov.

4. Záver

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je heterogénne ochorenie vedúce ku chronickej obštrukcii dýchacích ciest, ktoré je často ireverzibilné. Farmakologická liečba sa žiaľ opiera o symptomatickú liečbu, ktorej cieľom je len úprava klinických symptómov, funkčného stavu pacienta, prevencia a liečba komplikácií. Mnohé

Tabuľka IV

Porovnanie hladín Cu, Zn, Fe pri ľahkej až stredne ťažkej a ťažkej CHOCHP a kontrolnej skupiny⁴⁷

Prvok	Ľahká až stredne ťažká CHOCHP	Ťažká CHOCHP	Kontrola
Cu, $\mu\text{g ml}^{-1}$	1,02±0,26	1,13±0,27	0,92±0,19
Fe, $\mu\text{g ml}^{-1}$	0,79±0,42	0,84±0,32	0,92±0,41
Zn, $\mu\text{g ml}^{-1}$	0,91±0,23	0,69±0,23	1,03±0,23

$P < 0,05$

Tabuľka V

Porovnanie hladín Cu, Zn, Fe a Mg pri ľahkej až stredne ťažkej a ťažkej CHOCHP a kontrolnej skupiny³⁹

Prvok	Pacienti s CHOCHP	Kontrola
Cu, $\mu\text{g ml}^{-1}$	1,23±0,29	1,22±0,23
Fe, $\mu\text{g ml}^{-1}$	0,73±0,35	0,81±0,51
Zn, $\mu\text{g ml}^{-1}$	0,80±0,35	0,97±0,12
Mg, mg ml^{-1}	0,023±0,005	0,020±0,002

$P > 0,05$

štúdie poukazujú na význam stopových prvkov ako zinok (Zn), železo (Fe), selén (Se), meď (Cu) a mangán (Mn) pri liečbe pľúcnych ochorení, nakoľko ich zmenené koncentrácie sú spojené s poruchou imunity, čím prispievajú k patogéneze CHOCHP. Primeraný stav Cu je nevyhnutný pre normálnu funkciu imunitného systému. Ukázalo sa, že obsah Cu v krvi sa pri zápalových ochoreniach u človeka zvyšuje nad normálne hodnoty. Množstvo vedcov skúmalo túto paradoxnú úlohu Cu v procese zápalov a určili, že zvýšenie Cu v krvi je skôr fyziologickou odpoveďou než iniciátorom. Ceruloplazmín, hlavný enzým obsahujúci Cu, sa pri zápaloch značne zvýši a pôsobí protizápalovo. Deficit Zn môže vzniknúť pri jeho nedostatočnom príjme v strave, pri poruchách vstrebávania, ale i zvýšenou stratou pri zápalových ochoreniach. V prípadoch akútneho nedostatku Zn vzrastá príjem ťažkých kovov, ako napr. Cu, Cd, Hg. Naopak, konzumácia Zn môže znížiť absorpciu týchto jedovatých látok a dostatočné množstvo Zn zmiernuje príznaky ochorenia dýchacích ciest a podporuje imunitný systém. Cd napríklad tlmí aktivitu enzýmov, ktoré viažu Zn tak, že ho nahradí vo väzbe s enzýmom. Se je súčasťou dôležitých enzymatických systémov, tiež katalyzuje metabolizmus v pečeni. Pôsobí ako inhibitor toxických účinkov ťažkých kovov (Pb, Cd, Hg a.i.), reaguje s nimi, pričom vznikajú nerozpustné selenidy týchto kovov. Hodnoty Zn a Fe nedostatok Se neovplyvňuje. Štúdie ukázali, že užívanie Se v liečbe akútnych infekcií dýchacieho systému zmiernilo intenzitu príznakov, skrátilo trvanie choroby a zlepšilo parametre imunitnej odpovede. Ak v tele prebieha chronická infekcia alebo autoimunitný proces, tak paralelne prebieha chronický zápal. Zápal je ochranný mechanizmus, ktorý odoberá Fe baktériám, ktoré ho potrebujú na svoj rast. Pri dlhom trvaní chronického zápalu sa postupne prehĺbi deficit Fe. Vhodné je užívať Fe spolu so Zn, Cu a Mn, pretože podávanie vyšších dávok Fe a Zn môže spôsobiť zníženie hladiny Mn. Stopové prvky Se, Zn, Cu, Mn a Fe sú nenahraditeľné pre mnohé systémy organizmu k zabezpečeniu rovnováhy v organizme či optimálnemu fungovaniu imunitného systému. Ich komplexné účinky na zložky imunitného systému sa opakovane potvrdili a sú aj klinické štúdie pozitívne hodnotiace ich účinok pri podpornej liečbe viacerých ochorení (infekcie, ochorenia dýchacieho systému a.i.).

Táto práca vznikla za podpory grantu VEGA 1/0873/15.

LITERATÚRA

- Vondroušová J., Syslová K., Kačer P.: Chem. Listy 110, 785 (2016).
- Britto C. J., Brady V., Lee S., Cruz C. S. D.: Clin. Chest Med. 38, 87 (2017).
- Chapman, K. R., Mannino D. M., Soriano J. B., Vermeire P. A., Buist A. S., Thun M. J., Connell C., Jemal A., Lee T. A., Miravittles M., Aldington S., Beasley R.: Eur. Resp. J. 27, 188 (2006).
- Ilyina E., Zhukova V.: Procedia Soc. Behav. Sci. 166, 107 (2015).
- Silverberg D. S., Mor R., Weu M. T., Schwartz D., Schwartz I. F., Chernin G.: BMC Pulm. Med. 14, 24 (2014).
- Steiropoulos P., Archontogeorgis K., Evangelia Nena E., Bouros D.: Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 9, 1 (2014).
- Ejiofor S., Turner A. M.: Clin. Med. 7, 17 (2013).
- Vijayan V. K.: Indian J. Med. Res. 137, 251 (2013).
- <http://www.nczisk.sk/Publikacie/Pages/default.aspx>, stiahnuté 1. 3. 2017.
- Macnee W., Stephen Rennard S.: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Health Press, Ltd., Oxford 2009.
- Kant S., Gupta B.: Lung India 25, 95 (2008).
- Shaikh S., Nafees A. A., Khetpal V., Jamali A. A., Arain A. M., Yousuf A.: BMC Public Health 12, 999 (2012).
- Lai P. S., Christiani D. C.: Curr. Opin. Pulm. Med. 19, 152 (2013).
- Vaculíková E., Plachá D., Jampílek J.: Chem. Listy 109, 346 (2015).
- Jampílek J., Kráľová K.: Impact of Nanoparticles on Living Organisms and Human Health. v knihe: *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (Nalwa H. S., ed.), American Scientific Publishers, Valencia, 2017, v tlači.
- Pelclova D., Zdimal V., Kacer P., Zikova N., Komarc M., Fenclova Z., Vlckova S., Schwarz J., Makes O., Syslova K., Navratil T., Turci F., Corazzari I., Zakharov S., Bello D.: Nanotoxicology 11, 52 (2017).
- Pelclova D., Zdimal V., Kacer P., Fenclova Z., Vlckova S., Syslova K., Navratil T., Schwarz J., Zikova N., Barosova H., Turci F., Komarc M., Pelcl T., Belacek J., Kukutschova J., Zakharov S.: J. Breath Res. 10, 016004 (2016).
- Blair K. A., Evelo A. J.: J. Am. Assoc. Nurs. Pract. 26, 123 (2013).
- Jones P. W., Adamek L., Nadeau G., Banik N.: Eur. Resp. J. 42, 647 (2013).
- <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>, stiahnuté 1. 3. 2017.
- Vestbo J., Hurd S. S., Agustí A. G., Jones P. W., Vo-

- gelmeier C., Anzueto A., Barnes P. J., Fabbri L. M., Martinez F. J., Nishimura M., Robert A., Sin D. D., Rodriguez-Roisin R.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**, 347 (2013).
22. Kim S.: *BMC Pulm. Med.* **13**, 35 (2013).
23. Dindoš J.: *Farmakoterapie* **10**, 88 (2014).
24. Voekel N. F., MacNee W.: *Chronic Obstructive Lung Disease*. BC Decker, Hamilton 2008.
25. Anzueto A., Martinez F.: *Contemporary Diagnosis and Management of COPD*. Handbooks in Health Care Co., Newtown 2009.
26. Rodriguez-Roisin R.: *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2**, 253 (2005).
27. Brill S. E., Wedzicha J. A.: *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* **9**, 1241 (2014).
28. Kirkham P., Rahman I.: *Pharmacol. Ther.* **111**, 476 (2006).
29. Koç U., Karnak D., Kavas G. Ö., Kayacan O.: *Trace Elem. Electrolytes* **29**, 59 (2012).
30. Romieu I., Trenga C.: *Epidemiol. Rev.* **23**, 268 (2001).
31. Mutti A., Corradi M., Apostoli P.: *Chest* **129**, 1288 (2006).
32. Armendariz C. R., Garcia T., Soler A., Fernández Á. J. G., Glez-Weller D., González G. L., de la Torre A. H., Gironés C. R.: *Environ. Res.* **143**, 162 (2015).
33. Sarita P., Naga Raju G. J., Pradeep A. S., Rautray T. R., Seetharami R. B., Bhuloka R. S., Vijayan V.: *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **297**, 431 (2013).
34. Arnal N., de Alaniz M. J. T., Marra C. A.: *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **1820**, 931 (2012).
35. Mulware S. J.: *3 Biotech* **3**, 85 (2013).
36. Ivanenko N. B., Ganeev A. A., Solovyev N. D., Moskvina L. N.: *J. Anal. Chem.* **66**, 784 (2011).
37. El-Attar M., Said M., El-Assal G., Sabry N. A., Omar E., Ashour L.: *Respirology* **14**, 1180 (2009).
38. Prasad A. S., Bao B., Beck F. W., Kucuk O., Sarkar F. H.: *Free Radicals Biol. Med.* **37**, 1182 (2014).
39. Karul A. B., Karadag F., Yensel N., Altinisik M., Altun C.: *Biol. Trace Elem. Res.* **94**, 41 (2003).
40. Kirkil G., Hamdi M. M., Seçkin D., Sahin K., Küçük O.: *Respir. Med.* **102**, 840 (2008).
41. Hirayama F., Lee A. H., Oura A., Mitsuru Mori M., Naoko Hiramatsu N., Taniguchi H.: *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **19**, 572 (2010).
42. Silverberg D. (ed.): *Anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. InTech, Rijeka 2012.
43. Casanova L. C., Echave-Sustaeta J. M., Lujána R. G., Lozanob I. A., González P. A., Llorente Alonsod M. J.: *Arch. Bronconeumol.* **49**, 383 (2013).
44. Hussein S. H. A., Yousif A. A., Saeed A. M.: *Respir. Med.* **109**, 727 (2015).
45. Andersson I., Gronberg A., Slinde F., Bosaeus I., Larsson S.: *Clin. Respir. J.* **1**, 23 (2007).
46. Hassan F., Xu X., Nuovo G., Killilea D. W., Tyrrell J., Da Tan C., Tarran R., Diaz P., Jee J., Knoell D.: *Respir. Res.* **15**, 1 (2014).
47. Agler A. H., Crystal R. G., Mezey J. G., Fuller J., Gao C., Hansen J. G., Cassano P. A.: *COPD* **10**, 450 (2013).
48. Isik B., Ceylan A., Isik R.: *Saudi Med. J.* **26**, 1882 (2005).
49. Devrim S., Can A. M., Aydemir B.: *AIP Conference Proceedings* **899**, 824 (2007).
50. Karadag F., Cildag O., Altinisik M., Kozaci L. D., Kiter G., Altun C.: *Respirology* **9**, 33 (2004).
51. Jaworska K., Gupta S., Durda K., Muszyńska M., Sukiennicki G., Jaworowska E., Grodzki T., Sulikowski M., Woloszczyk P., Wójcik J., Lubiński J., Cybulski C., Dębniak T., Lener M., Morawski A. W., Krzystolik K., Narod S. A., Sun P., Lubiński J., Jakubowska A.: *PLoS One* **8**, e59051 (2013).

A. Planková^a, J. Jampilek^b, and P. Mikuš^a
^a*Department of Pharmaceutical Analysis and Nuclear Pharmacy,* ^b*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Slovakia):* **Importance of Trace Metals in Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a slowly progressive, largely non-reversible pulmonary disease that is characterized by airflow limitation. The disease encompasses multiple structural and functional components, but inflammation is at the core of the disease affecting both the lungs and other organs. A number of studies have shown an increased oxidant burden and consequently increased markers of oxidative stress in the airspaces, breath, blood and urine in patients with COPD. The presence of oxidative stress has important consequences for the pathogenesis of COPD. Excess reactive oxygen species (ROS) production is regarded as one of the causes of COPD, as it is known to damage tissues. As for antioxidants, there are various enzymes eliminating overproduced ROS. Superoxide dismutase (SOD) can be classified into copper/zinc-SOD (CuZn-SOD), manganese-SOD (Mn-SOD) and iron-SOD (Fe-SOD), depending on differences in metals that are necessary for the activity. Trace elements such as Zn, Se, Mn, Cu and Fe are considered to be essential for living organisms, and their supplementation effectively suppresses oxidative stress, inflammation and fibrosis, suggesting that the essential elements can potentially be used as therapeutic agents in the treatment of pulmonary inflammatory diseases. Trace elements concentrations in COPD patients are related to the role of each of the elements in the immune system.