
Účasť niektorých iónov kovov v patogenéze ochorenia Hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti

Viktorínová A., Ďuračková Z.

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK, Bratislava

SÚHRN

Hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti (ADHD) je rozšírené neurobehaviorálne ochorenie zapríčinené genetickými a biologickými faktormi a vplyvmi vonkajšieho prostredia, ktoré pretrváva do adolescencie až dospelosti. Medzi dôležitých etiologických prispievateľov patria škodlivé potravinové prísady, zvýšená vnímavosť na chemikálie v životnom prostredí, plesne a huby a tiež expozície toxických látok pre vývoj nervového systému ako sú ťažké kovy a iné faktory znečisťujúce životné prostredie. Voľné radikály zohrávajú významnú úlohu v patogenéze mnohých detských ochorení, medzi ktoré patrí aj ADHD. Viaceré štúdie uvádzajú, že kovy ako meď, železo, kadmium, ortuť, olovo sa zúčastňujú na tvorbe voľných radikálov, čo môže mať za následok poškodenie DNA, peroxidáciu lipidov, zníženie dostupnosť proteínov s tiolovými skupinami a ďalšie. Niektoré esenciálne prvky ako zinok a selén majú schopnosť účinkovať ako antioxidanty a tým redukovať oxidačný stres.

Kľúčové slová: hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti, ťažké kovy, voľné radikály, oxidačný stres.

SUMMARY

Viktorínová A., Ďuračková Z.: The Role of Some Metal Ions in the Pathogenesis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is highly prevalent neurobehavioral disorder with genetic, environmental and biologic etiologies that persist to adolescence and adulthood. Major etiologic contributors include adverse responses to food additives, sensitivities to environmental chemicals, molds and fungi and also exposure to the neurodevelopmental toxins such as heavy metals and the other toxic pollutants. Free radicals play an important role in the pathogenesis of many pediatric diseases, including also ADHD. Several studies have shown that metals like copper, iron, cadmium, chromium, mercury, lead participate in the produce of free radicals resulting in DNA damage, lipid peroxidation, depletion of protein sulphhydryls and the other effects. It is also known that some essential elements such as zinc and selenium possess the ability to act as antioxidants and reduce oxidative stress.

Key words: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, heavy metals, free radicals, oxidative stress.

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 5, pp. 240–245.

ÚVOD

V ľudskom organizme sa nepretržite tvoria voľné radikály a reaktívne metabolity, ktoré svojou reaktivitou atakujú biologicky významné molekuly a bunkové štruktúry. Účinok voľných radikálov sa pokladá na jednej strane za pozitívny, ak ide o radikály vznikajúce v organizme za fyziologických podmienok v aeróbnom metabolizme, ktoré zodpovedajú za správnu funkciu buniek a tkanív, napr. v dýchanom reťazci, v štítnej žľaze, v leukocytoch a podobne. Na druhej strane negatívny účinok voľných radikálov v organizme sa pripisuje ich tvorbe v nežiadúcich redox reakciách (Fentonova reakcia, zmena mocenstva katiónov ťažkých

kovov) a taktiež radikálom, ktoré sú generované energiou častíc vonkajšieho prostredia (UV žiarenie, Roentgenovo žiarenie), ako aj vplyvom rôznych činiteľov životného prostredia (cigaretový dym, priemyselné exhaláty, pesticídy, ťažké kovy) [3, 9, 28].

Nadprodukcia voľných radikálov alebo nedostatočná schopnosť ochrany proti ich toxicite môže byť príčinou oxidačného stresu, dôsledkom ktorého môže nastať závažné poškodenie bunkových a aj mimobunkových systémov. Organizmus si vytvára celý rad endogénnych ochranných mechanizmov proti toxickému pôsobeniu voľných radikálov, napr. rôzne enzýmové systémy. Aj mnohé antioxidanty pôsobiace prírodné látky zastúpené v potrave môžu významne ovplyvniť vznik a nadproduk-

ciu voľných radikálov, napr. selén, zinok, karotenoidy, vitamín E a C, bioflavonoidy a ďalšie [9, 10].

V metabolizme voľných radikálov hrajú významnú úlohu ióny železa, selénu, meď, zinku a olova [14, 24, 28]. Tieto prvky sa zúčastňujú na reakciách voľných radikálov v bunkách a môžu mať nielen promočný, ale aj inhibičný vplyv na reaktivitu voľných radikálov, ktorý závisí od ich oxidačného stupňa a koncentrácie, od prítomnosti chelatačných činidiel a ďalších faktorov [9, 17, 24]. Meď, zinok, selén a týmto prvkom zodpovedajúce enzýmy: Cu/Zn-superoxiddismutáza (Cu/Zn-SOD) a glutatiónpoxidáza (GPx) predstavujú významné zložky antioxidantnej ochrany buniek proti účinku voľných radikálov [8, 10, 28].

Posledné desaťročia priniesli nový pohľad na vznik mnohých ochorení. Literatúrne zdroje uvádzajú, že niektoré úplne odlišné ochorenia ako je diabetes mellitus, nádorové ochorenia, očný zákal, ateroskleróza, infarkt myokardu a ďalšie, majú podobnú príčinu – voľné radikály. Odborné štúdie overovali na molekulovej úrovni poznatky o mechanizme pôsobenia oxidačného stresu získané v experimentoch in vitro v aplikácii in vivo pri účasti oxidačného stresu na vzniku a rozvoji mnohých civilizačných chorôb. V súčasnosti je známych asi 100 rôznych ochorení alebo poškodení orgánov, v patogenéze ktorých sa pozorovala účasť voľných radikálov. Väčšinou sa presne nepozná či oxidačný stres sa spolu podieľa s inými faktormi na primárnych príčinách, alebo je dôsledkom patologického procesu. Výrazne však môže prispievať k prehĺbeniu poškodenia buniek a organizmu. Predpokladá sa, že oxidačný stres zohráva významnú úlohu aj v patogenéze viacerých pediatrických ochorení ako napr. Downov syndróm, Hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti, novorodenecké hemoragie, epilepsia, schizofrénia a iné [10, 23, 28].

Hyperkinetická porucha aktivity a pozornosti patrí v súčasnosti k najčastejšie skúmaným syndrómom v detskej psychiatrii. Výskyt tejto poruchy je v rozpätí od 3 - 9 % detskej populácie s prevahou chlapcov oproti dievčatám pri zohľadnení rôznych kultúr a geografických oblastí [20]. Ochorenie ADHD vyvoláva množstvo otázok týkajúcich sa podielu genetických, biologických a sociálnych faktorov pri svojom vzniku a priebehu [19, 23]. Podiel negenetických faktorov, ktoré prispievajú k vzniku a rozvoju hyperkinetických porúch, je asi 20-30%.

Najčastejšie uvádzané faktory sú:

- perinatálne komplikácie a úrazy – fajčenie, alkohol a drogy užívané počas gravidity, predčasný pôrod, hypoxia v skorom popôrodnom období, komplikovaný pôrod, úraz hlavy v prefrontálnej oblasti [4],

- ekologické vplyvy – ťažké kovy (toxické účinky olova, kadmia, arzénu, chrómu a ortuti), zvýše-

ná rádioaktivita, plesne, huby, potravinové prísady [6, 12, 15, 26].

Účasť iónov selénu a zinku v oxidačnom strese a v patogenéze ochorenia ADHD

Nedostatočné množstvá niektorých esenciálnych stopových prvkov v organizme môžu podstatne ovplyvniť činnosť antioxidantných systémov buniek prostredníctvom tých enzýmov, ktoré majú tieto prvky inkorporované vo svojej molekule.

Biologickým účinkom selénu je v posledných desaťročiach venovaná mimoriadna pozornosť. Predtým bol selén pokladaný za prvok jedovatý, kancerogénny, mutagénny a teratogénny, ktorým skutočne aj je vo vysokých koncentráciách. Selén je esenciálny stopový prvok, ktorý je biologicky aktívny ako selenocysteín v aktívnom centre enzýmu GPx a zodpovedá za jeho funkciu. Inkorporácia prebieha na základe genetickej expresie a selén je vlastne jediný stopový prvok s geneticou kontrolou [17]. Selenocysteín má svoju vlastnú tRNA. Proteosyntéza selenoenzýmov závisí od selénu, je regulovaná jeho stavom v organizme a pri jeho nedostatku je aktivita týchto proteínov významne znížená. Experimentálne zistená esencialita selénu na molekulovej úrovni bola potvrdená dôkazom existencie 4 atómov selénu v molekule GPx. Antioxidantný význam tohto selenoenzýmu spočíva v eliminácii peroxidov ako potenciálnych substrátov pre Fentonovú reakciu [9, 14, 28]. Expresia GPx je v podmienkach nedostatku selénu druhovo aj tkanivovo špecifická. Znížené množstvo biodispozibilného selénu v organizme sa prejavuje zníženou syntézou selenoproteínov, v prvej fáze znížením množstva GPx v krvnej plazme a pokračujúcou redukciou aj intracelulárnych foriem [24]. Selén sa pokladá za kľúčový prvok pre ochranu organizmu pred oxidačným stresom, významne ovplyvňuje tvorbu eikozanoidov, deaktiváciu toxických kovov (ortuť, olovo, kadmium, arzén) a má protektívny účinok na mutagénne látky (nitrozoamíny, dimetylamíny, bifenyly) [13, 14, 28].

Referenčné hodnoty selénu v krvi zdravých detí z rôznych krajín sveta vykazujú značné rozdiely z hľadiska geografického. Môžu byť ovplyvnené rozdielnym obsahom selénu v pôde a následne jeho zastúpením v rastlinných a živočíšnych zdrojoch potravy. Viacerí autori publikovaných prác sa zhodujú v tom, že rizikom nízkeho príjmu selénu potravou sú zvlášť ohrozené špecifické populačné skupiny, napr. deti, gravidné ženy, vyššie vekové skupiny, ktoré žijú v selénodeficitných oblastiach [13]. Z týchto dôvodov môžu v takejto geografickej oblasti určité časti obyvateľstva s nižšími koncentraciami selénu v krvi predstavovať prediagnostický znak zvýšeného rizika niektorých ochorení [17, 24, 25].

V literatúre nenachádzame informácie o účasti selénu v patogenetickom mechanizme ochorenia

ADHD. Údaje o hladinách selénu v krvi detí nielen s týmto ochorením sú nedostatočné. Štúdia zameraná na sledovanie množstva viacerých stopových prvkov v prípade 3–8-ročných detí, napr. s cerebrálnou dysfunkciou, konštatuje nález znížených hladín selénu [11].

Zinok ako významný esenciálny stopový prvok sa zúčastňuje rôznych metabolických a regulačných procesov v organizme, vrátane metabolizmu sacharidov, lipidov, aminokyselín a nukleových kyselín [5, 15]. Je nevyhnutný pre pôsobenie bielkovín, ktoré regulujú gény potrebné pre bunkovú proliferáciu a vývoj. Významne zasahuje do metabolizmu nukleových kyselín a ovplyvňuje delenie, rast, diferenciáciu a morfogenezu buniek. Veľmi komplexná je účasť zinku na funkcii imunitného systému a udržiavani integrity a správnej bariérovej funkcie kože.

Zinok sa vyskytuje len v jednom oxidačnom čísle (II), nemá nespárený elektrón, a preto nie je promótorom radikálových reakcií [9, 28]. Za určitých podmienok môže pôsobiť ako antioxidant a inhibovať oxidačný stres. Zinok má schopnosť vytesniť katalyticky redoxne aktívne kovy z ich väzieb v mieste oxidačného poškodenia, a tým zabrániť tvorbe reaktívnych metabolitov kyslíka, inhibovať lipoperoxidáciu a stabilizovať bunkové membrány. Nedostatok zinku v organizme môže určitým spôsobom zvyšovať citlivosť na peroxidáciu lipidov a tvorbu peroxidu vodíka a v konečnom dôsledku spôsobovať aj poškodenie DNA [1, 5]. Antioxidačná schopnosť zinku sa neprejavuje pri fyziologických hladinách. Ak sa však zvýši jeho príjem do organizmu, napr. farmakologicky, zinok sa naviaže na cysteínové zvyšky metalotioneínov a takto pôsobí buď ako antioxidant, alebo ako stabilizačný faktor enzýmu Cu/Zn-SOD [9, 14, 28]. Cu/Zn-SOD je významný intracelulárny antioxidačný enzým zastúpený takmer vo všetkých bunkách, katalyzuje dismutáciu superoxidu na molekulu kyslíka a peroxid vodíka a má dôležitú funkciu pri stabilizácii bunkových membrán.

Experimentálna štúdia [14] potvrdila pozitívny vplyv suplementácie zinku v ochrane pred toxickými účinkami olova. Autori uvádzajú, že protektívny účinok zinku sa môže prejavíť tým, že aktivuje enzýmy, ktoré znižujú toxické účinky olova a tiež jeho účasťou pri zníženej absorpcii olova v zažívacom trakte, ktorá je významná v prípade detí nižších vekových skupín.

Zinok môže pôsobiť ako antioxidant aj v nervovom systéme, najmä v mozgu, preto jeho nedostatok môže viesť k poruchám nervového systému, k zhoršeniu kognitívnych a mnohých psychických funkcií u detí [27, 28]. Na základe doterajších poznatkov sa dá predpokladať, že zmeny v aktivitách dopaminergného a noradrenergného systému sa môžu značnou mierou podieľať na vzniku ochorenia ADHD. Publikované práce zamerané na štúdium vzťahu

metabolizmu zinku a ochorenia ADHD prinášajú informácie o experimentálne dokázaných jeho deficitných hladinách u detí s týmto ochorením. Zinok pokladajú za významný kofaktor metabolizmu melatonínu, neurotransmitérov, esenciálnych vyšších karboxylových kyselín a prostaglandínov [4, 5, 15, 25]. Najnovšie experimentálne práce zamerané na štúdium účasti deficiencie zinku v etiopatogenéze ochorenia ADHD uvádzajú, že zinok môže zohrávať podstatnú úlohu v tvorbe a pôsobení melatonínu, ktorý zasahuje do funkcie dopamínu a môže ovplyvňovať spánkové cykly u detí s ochorením ADHD [2, 14, 16]. Vzhľadom na tieto zistenia autori pokladajú suplementáciu zinku za veľmi užitočnú súčasť liečby ochorenia ADHD [1, 5].

Účasť iónov medi a železa v oxidačnom strese a v patogenéze ochorenia ADHD

Meď je prítomná v dostatočnom množstve v pôde, vo vode, vzduchu, v rastlinnej a živočíšnej zložke potravy. Narastajúca spotreba technickej medi v ťažkom priemysle nám umožňuje konštatovať, že ľudský organizmus je skôr ohrozený nadmerným prívodom medi než jej nedostatkom [8, 28]. Meď sa v organizme vyskytuje v dvoch oxidačných stupňoch (I a II), čo jej umožňuje vstupovať do oxidačno-redukčných reakcií s následnou tvorbou reaktívnych metabolitov kyslíka. Na druhej strane môže plniť pozitívnu úlohu pri ich odstraňovaní, napr. prostredníctvom enzýmu Cu/Zn-SOD. Meď teda môže byť akceptorom, ale aj donorom elektrónov, pričom radikálový charakter má len v oxidačnom stupni II. Samotná meď môže v organizme plniť dve rôzne úlohy: negatívnu – vstupuje do tvorby reaktívnych metabolitov kyslíka a pozitívnu – účasť na ich eliminácii [7, 8, 9]. Vzhľadom na túto skutočnosť sa veľmi reálnou stáva otázka, ktorá jej úloha zohráva v patogenetických mechanizmoch ochorenia ADHD rozhodujúci podiel.

Meď je integrálnou súčasťou mnohých proteínov, ktoré sú potrebné pre funkciu nervového systému a pri udržiavaní hladín neurotransmitérov v mozgu. Úloha oxidačného stresu indukovaného meďou bola intenzívne študovaná v patogenéze neurologických ochorení ako je Alzheimerova a Parkinsonova choroba, amyotrofická laterálna skleróza a iné [7, 28]. Niektoré biochemické štúdie upozorňujú na poruchy v metabolizme neurotransmitérov a na ich účasť v etiopatogenéze ochorenia ADHD. Enzým dopamín-beta-hydroxyláza zúčastňujúci sa záverečnej fázy biosyntézy catecholamínov, premeny dopamínu na noradrenalín, vyžaduje k svojej aktivite optimálne hladiny medi. V literatúre však nenachádzame uspokojujúce informácie o hladinách a funkcii medi v patogenéze ochorenia ADHD [25]. Autori zistili zníženú koncentráciu medi v krvnom sére a v erytrocytoch

detí s ochorením ADHD v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých detí.

Chemickými vlastnosťami a účasťou v jednoelektrónových reakciách sa železo zaraďuje k dôležitým činiteľom v tvorbe a metabolizme voľných radikálov v biologických systémoch. Oxidačný stres indukovaný železom môže mať závažné dôsledky na metabolizmus mnohých významných molekúl, ako napr. oxidačné poškodenie proteínov, peroxidácia lipidov, porucha redoxnej regulácie s poškodením DNA (oxidačné poškodenie zásad, modifikácia sacharidovej zložky molekuly a pod.) [9, 18, 27]. Za fyziologických okolností sú ióny železa uskladnené v proteínových štruktúrach a týmto spôsobom je dostatočne kontrolovaná tvorba voľných radikálov a reaktívnych metabolitov bez poškodenia organizmu. Účinkom niektorých xenobiotík alebo reaktívnych metabolitov kyselika sa môže železo uvoľniť z týchto štruktúr (z hému pôsobením peroxidu vodíka, z feritínu superoxidom), čím sa zvyšuje dostupnosť železa s katalytickým účinkom na tvorbu hydroxylového radikálu a reaktívnych metabolitov [14, 24]. Samotný oxidačný stres môže teda ovplyvňovať zásobu katalytického železa v bunkách. Ióny železa sa uvoľňujú z fyziologických štruktúr aj vtedy, keď sa vyskytuje železo v organizme v extrémne vysokých množstvách a príslušné proteínové štruktúry ho už nestačia svojou kapacitou naviazať. Nadmerná kumulácia iónov železa v bunkách môže vyvolať rôzne metabolické poruchy a poškodenia tkanív a orgánov [9, 10, 28].

Ochorenia vyplývajúce z porúch homeostázy železa súvisia na jednej strane s jeho nedostatkom a na druhej strane s jeho nadmerným prívodom [14]. Železo ako esenciálny prvok je dôležitý v období rastu a vývoja detí a jeho nedostatočné množstvá zahrňujú široký rozsah ochorení od rôznych foriem anémií až po mentálnu retardáciu [16, 27]. Nedostatok železa v organizme môže zapríčiniť zmeny v aktivitách mnohých enzýmov v rôznych tkanivách, čo sprevádza rozvoj viacerých klinických príznakov. Železo je esenciálny prvok nevyhnutný pre rozvoj a funkcie mozgu. Jeho nedostatok u žien počas gravidity a u detí v kojenom období môže významne ovplyvniť telesný a duševný vývoj detí zásahom do procesov učenia a pamäti [14, 18, 22]. Zo všetkých mikroelementov mozog obsahuje v najväčšom množstve železo s prednostným zastúpením v gangliových bunkách hypotalamu. Dlhodobý nedostatok železa môže viesť k jeho zníženému obsahu v mozgu, najmä v gangliových bunkách hypotalamu, s následným poškodením dopaminergného systému a poznávacích funkcií u detí. Železo je kofaktor enzýmu tyrozínhydroxyláza, ktorý má dôležitú funkciu v syntéze dopamínu [6, 16, 27].

Epidemiologické štúdie uvádzajú výskyt znížených hladín železa v súvislosti s toxickými účinkami olova u detí z rôznych častí sveta [18]. Autori

konštatujú, že nedostatočný príjem železa môže zvyšovať vnímavosť detského organizmu na toxické pôsobenie olova a poukazujú na benefičný účinok suplementácie železa v prevencii intoxikácií olovom. U detí s ochorením ADHD boli zistené znížené hladiny železa [15] a feritínu, zvýšené hladiny olova a tiež s tým súvisiace abnormality v metabolizme dopaminergného systému [12, 16, 18, 22]. Z literatúrnych zdrojov vyplýva skutočnosť, že účasť železa v patogenéze ochorenia ADHD z hľadiska jeho podielu na oxidačnom strese, ako aj z hľadiska jeho nedostatočného príjmu, a jeho úloha v ochrane pred toxickými účinkami olova, zostáva naďalej neobjasnená.

Účasť iónov olova v oxidačnom strese a v patogenéze ochorenia ADHD

Na vzniku niektorých patologických procesov a ochorení významne participujú aj negatívne faktory životného prostredia ako je žiarenie, priemyselné exhaláty, pesticídy, ťažké kovy (olovo, ortuť, arzén, kadmium) a iné. Dlhodobé pôsobenie toxických množstiev týchto faktorov môže iniciovať vznik a rozvoj závažných poškodení organizmu [3, 15, 28].

Olovo je toxický prvok životného prostredia. Zvyšujúca sa kontaminácia životného prostredia týmto kovom z rôznych oblastí priemyslu (napr. výroba akumulátorov a farieb s obsahom olova, výfukové plyny, výroba plastov a iné) prináša so sebou veľmi závažné zdravotné dôsledky na obyvateľstve [14, 18]. Jeho vysoká afinita k -SH skupinám, ktoré sa nachádzajú v aktívnom centre enzýmov, spôsobuje inhibíciu atakovaných anti-oxidačných enzýmov, ako je napr. GPx. Toxické účinky olova na organizmus boli v minulosti predmetom veľkého počtu epidemiologických aj klinických štúdií, ktoré potvrdzujú jeho úzke prepojenie s oxidačným poškodením lipidov, proteínov a DNA [4, 12].

V posledných rokoch sa zvyšuje počet krajín, ktoré uvádzajú výskyt zvýšených hladín olova v krvi detí. Tieto zistenia začínajú byť závažným zdravotným problémom v mnohých krajinách sveta, hlavne pre také rizikové populačné skupiny ako sú gravidné ženy a deti v období vývoja a rastu [15, 18, 28]. Olovo ľahko preniká placentou, v krvi matky a plodu sa nachádza v rovnakých koncentráciách. Väzba kovu na biomolekuly tkaniva placenty a jeho kumulácia do placenty je ovplyvnená štádiom gravidity a chemickou formou kovu v krvi matky (difuzibilná frakcia kovu lepšie vstupuje do placenty). Fetus a deti v období vývoja a rastu sú vnímavejšie na pôsobenie toxických dávok olova ako dospelá populácia [3, 14]. Predstavujú vysoko rizikovú skupinu nielen z dôvodu zvýšenej resorpcie olova zažívacím traktom, ale aj faktom, že vyvíjajúce sa orgány sú citlivejšie na pôsobenie olova. Neurotoxická olova pri dlhodobej

intoxikácii môže mať za následok patologické zmeny vo funkcii mozgu. Potenciálne riziko vážneho poškodenia vyvíjajúceho sa mozgu je vysoké s možnosťou výskytu závažných problémov, ktoré zahŕňujú zmeny v správaní, poruchy pamäti a učenia u detí.

V experimentálnych štúdiách autori [15, 21] popisujú dôkazy zvýšenej peroxidácie lipidov v bunkách pečene a mozgu. Konštatujú, že vysoké dávky olova inhibujú aktivitu GPx v plazme, v pečeni a mozgu a významne sa znižuje dostupnosť proteínov s tiolovými skupinami v týchto tkanivách. Tieto tvrdenia dokumentuje aj nález zvýšených hladín olova v krvi detí s ochorením ADHD v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých detí. Zaujímavé informácie poskytujú štúdie zamerané na sledovanie vývojových zmien v mozočku a hypokampuse zvierat počas perinatálnej expozície rôznych dávok olova. Olovo má priamy účinok na cholinergný systém v oboch častiach vyvíjajúceho sa mozgu, dôsledkom ktorého je zníženie aktivity acetylcholinesterázy. Autori zdôrazňujú, že olovo má toxické účinky práve na tie oblasti mozgu, ktoré zodpovedajú za kognitívne funkcie a procesy správania u detí [4, 6, 12, 26].

Ďalšie experimentálne štúdie na zvieratách uvádzajú signifikantne vyššie hladiny olova v prípade nižšieho príjmu železa ako u zvierat s adekvátnym príjmom železa [6, 14]. Mechanizmus zvýšenej absorpcie olova je pravdepodobne založený na substitúcii iónov železa iónmi olova (oxidačný stupeň II) a jeho zvýšeným transportom v organizme. Je možné, že ióny olova môžu obsadiť voľné miesta pre ióny železa v hematopoetickom systéme, a tým znižovať exkréciu olova. Klinické štúdie zamerané na chelatačnú terapiu zhodne uvádzajú, že u detí s deficienciou železa je väčšia tendencia k zadržiavaniu olova v organizme. Autori viacerých prác potvrdzujú koreláciu medzi deficienciou železa a vyššími hladinami olova v krvi detí a tiež závislosť hladín olova od veku detí. Napriek tomu, že výsledky publikovaných štúdií na zvieratách a tiež klinických štúdií majú spoločný záver, biologické mechanizmy vzájomného pôsobenia nedostatku železa a toxicity olova zostávajú naďalej neupresnené [6, 15, 18].

ZÁVER

Viacere štúdie v posledných rokoch uvádzajú, že oxidačný stres zohráva významnú úlohu v patogenéze mnohých pediatrických ochorení, ku ktorým patrí aj ADHD. Niektoré kovy majú schopnosť zúčastňovať sa na tvorbe voľných radikálov, ktorá môže vyústiť do poškodenia DNA, peroxidácie lipidov, k vyčerpaniu SH- skupín proteínov a podobne. Kovmi indukovaný oxidačný stres sa môže pokladať za dôležitý faktor určujúci ich toxicitu. Tvorba

voľných radikálov indukovaná kovmi je najlepšie preštudovaná u železa a medi, čo môže byť významné pri posudzovaní účasti iónov týchto kovov v patogenéze ochorenia ADHD. Na druhej strane napr. niektoré biogénne prvky s antioxidantnými vlastnosťami, ako sú zinok a selén, a ich schopnosť ochraňovať dôležité biomolekuly pred poškodením voľnými radikálmi, môžu v prípade ich nedostatočných množstiev závažne ovplyvňovať priebeh ochorenia ADHD.

Sledovanie hladín uvedených stopových prvkov by mohlo významne prispieť k objasneniu existencie vzájomnej interakcie iónov kovov s činnosťou zodpovedajúcich metaloenzymov v oblasti antioxidantných systémov organizmu detí s ochorením ADHD.

Podakovanie

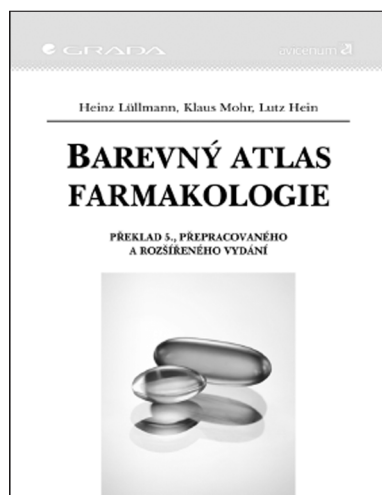
Autori ďakujú p. V. Ujlakyovej a p. L. Míkovej za technickú pomoc pri vypracovaní rukopisu. Práce s touto problematikou sú sponzorované z grantov: USA/Slov/TW-010002, VEGA grant MŠ SR 1/1157/04, MVTs grant MŠ SR TW-010002 a občianskym združením Rozum a zdravie.

LITERATÚRA

1. **Akhondzadeh, S., Mohammadi, M. R., Khademi, M.:** Zinc sulphate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children. *BMC Psychiatry* 4, 2004, pp. 9-15.
2. **Arnold, L. E., Bozzolo, H., Hollway, J. et al.:** Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Child Psychopharmacol.*, 15, 2005, 4, pp. 628-636.
3. **Bencko, V., Cikrt, M., Lener, J.:** Toxické kovy v životnóm a pracovnóm prostredí človeka. Grada Publishing, Praha, 1995, 282 s.
4. **Biederman, J.:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A selective overview. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, pp. 1215-1220.
5. **Bilici, M., Yildirim, F., Kandil, S. et al.:** Double-blind, placebo controlled study of zinc sulfate in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Prog. Neuropsych. Biol. Psychiatry*, 28, 2004, pp. 181-190.
6. **Bradman, A., Eskenazi, B., Sutton, P. et al.:** Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Envir. Health Persp.*, 109, 2001, pp. 1079-1084.
7. **Cervantes, M. P., Salinas, J. V., Sanchez, I. L.:** Copper increased the damage to DNA and proteins caused by reactive oxygen species. *Biol. Trace Elem. Res.*, 103, 2005, pp. 229-248.
8. **Dastyh, M.:** Copper - biochemistry, metabolism and physiological functions. *Čas. Lék. Čes.*, 136, 1997, pp. 670-673.
9. **Ďuračková, Z.:** Voľné radikály a antioxidanty v medicíne (I), Bratislava, Slovak Academic Press, 1998, 285 s. ISBN 80-88908-11-6.
10. **Ďuračková, Z., Bergendi, L., Čársky, J.:** Voľné radikály a antioxidanty v medicíne (II), Bratislava, Slovak Academic Press, 1999, 315 s. ISBN 80-88908-46-9.
11. **Gromova, O. A., Avdeenko, T. V., Burtsev, E. M.:** Effects of cerebrolysin on the oxidant homeostasis, the content of microelements and electrolytes in children with

- minimal brain dysfunction. Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. Kor-sakova, 98, 1998, pp. 27-30.
12. **Gupta, V., Gill, K. P.:** Lead and ethanol coexposure: implications on the dopaminergic system and associated behavioural functions. *Pharmacol. Bioch. Behav.*, 66, 2000, pp. 465-474.
 13. **Holben, D. H., Smith, A. M., Ilich, J. Z. et al.:** Selenium intakes, absorption, retention and status in adolescent girls. *J. Am. Diet. Assoc.*, 102, 2002, pp. 1082-1087.
 14. **Kalia, K., Flora, S. J.:** Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J. Occup. Health*, 47, 2005, pp. 1-27.
 15. **Kidd, P. M.:** Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children: Rationale for its integrative management. *Altern. Med. Rev.*, 5, 2000, pp. 402-428.
 16. **Konofal, E., Cortese, S., Lecendreux, M. et al.:** Effectiveness of iron supplementation in a young child with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 116, 2005, pp. 732-734.
 17. **Kvičala, J.:** Selen a organizmus. *Čas. Lék. Čes.*, 138, 1999, pp. 99-106.
 18. **Kwong, W. T., Friello, P., Semba, R. D.:** Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci. Total Environ.*, 330, 2004, pp. 21-37.
 19. **Malá, E.:** Poruchy chování a nemocí. V: Hort, V. a spol.: Dětská a adolescentní psychiatrie. Portál, Praha, 2000.
 20. **Malá, E.:** Jsou hyperkinetické poruchy mýtem? *Čes. a slov. Psychiat.*, 102, 2006, s. 142-148.
 21. **Mateo, R., Beyer, W. N., Spann, J. W. et al.:** Relationship between oxidative stress, pathology and behavioural sign of lead poisoning in mallards. *J. Toxicol. Environ. Health*. 66, 2003, pp. 1371-1379.
 22. **Millichap, J. G., Yee, M. M., Davodson, S. I.:** Serum ferritin in children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr.*, 34, 2006, pp. 200-203.
 23. **Oades, R. D.:** Dopamine may be "hyper" with respect to noradrenaline metabolism, but "hypo" with respect to serotonin metabolism in children with ADHD. *Behaviour. Brain Research*, 130, 2002, pp. 97-102.
 24. **Racek, J., Eiselt, J., Opatrný, K.:** Přejídné prvky a volné radikály. *Čas. Lék. Čes.*, 171, 2002, s. 479-482.
 25. **Starobrat-Hermelin, B.:** The effect of deficiency of selected bioelements on hyperactivity in children with certain specified mental disorders. *Ann. Acad. Med. Stetin.*, 44, 1998, pp. 297-314.
 26. **Stein, J., Schettler, T., Wallinga, D. et al.:** In harm's way: toxic threats to child development. *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 23 (Suppl.1), 2002, pp. S13-S22.
 27. **Tapiero, H., Gaté, L., Tew, K. D.:** Iron: deficiencies and requirements. *Biomed. Pharmacother.*, 55, 2001, pp. 324-332.
 28. **Valko, M., Morris, H., Cronin, M. T. D.:** Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Med. Chemistry*, 12, 2005, pp. 1161-1208.

RNDr. Alena Viktorínová
Ústav lekárskej chémie, biochémie
a klinickej biochémie LF UK
Sasinkova 2
811 08 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: alena.viktorinova@fmed.uniba.sk



BAREVNÝ ATLAS FARMAKOLOGIE

Překlad 5. přepracovaného a rozšířeného vydání

H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein

Tato vynikající a nenahraditelná didaktická pomůcka je tematicky rozdělena do tří oddílů:

1. **Obecná farmakologie,**
2. **Speciální farmakologie,**
3. **Léčba určitých onemocnění.**

Celá problematika je srozumitelně a přehledně zobrazena na 175 schematických barevných tabulích.

Publikace je určena k praktickému použití pro všechny medicínské obory, studenty medicíny a farmakologie; pro mnohé z nich je naprosto nepostradatelná. O kvalitě publikace svědčí i to, že byla přeložena do francouzštiny (3 vydání), japonštiny, španělštiny, angličtiny (2. vydání), češtiny (dosud 2

vydání – 1994, 2001), polštiny, italštiny (2 vydání), turečtiny a portugalštiny.

Z německého originálu „Taschenatlas Pharmakologie“ vydaného nakladatelstvem Thieme přeložil prof. MUDr. Max Wenke, DrSc.

Vydalo nakladatelství Grada Publishing a.s. v roce 2006, formát A5, pevná vazba, 388 stran, cena 690 Kč, 1090 Sk, ISBN 978-80-247-1672-5, kat. číslo 1198.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz