

VPLYV REAKTÍVNYCH FORIEM KYSLÍKA U FAJČIAROV V PATOGENÉZE OCHORENÍ DÝCHACIEHO SYSTÉMU

Tatiana KIMÁKOVÁ

Súhrn:

Fajčenie je drogová závislosť, ktorá postihuje na Slovensku približne 40 % dospelaj populácie. Zvyšuje nielen riziko rôznych onkologických ochorení, ale najmä skracuje dĺžku života. Pri fajčení sa cigaretový dym ako dôležitý exogénny zdroj podieľa na zvýšenej tvorbe voľných kyslíkových radikálov. V organizme sa poruší rovnováha medzi radikálmi a antioxidantami a vznikne oxidačný stres. Ten sa podieľa na poškodení tkaniva pľúc, ochorení dýchacieho systému a vzniku ďalších ochorení (ateroskleróza, diabetes mellitus, intoxikácie...).

Kľúčové slová: fajčenie, ochorenie dýchacieho systému, voľné kyslíkové radikály, oxidačný stres

Úvod

Voľné radikály sú súčasťou metabolických pochodov v organizme. Zúčastňujú sa na mnohých reakciách, často sú produktmi alebo substrátom pre rôzne enzýmy. Podieľajú sa na ochrane organizmu pred cudzorodými časticami, na reprodukčnom procese a aktivujú celý rad enzýmov. Okrem pozitívneho pôsobenia sú voľné radikály „zodpovedné“ i za mnohé patologické stavy a poškodenie buniek.

S pojmami voľné radikály sa v poslednom období stretávame často v odbornej literatúre. Záujem o stanovenie voľných radikálov stúpa, pretože ich nadmerná produkcia zohráva významnú úlohu pri pľúcnych, kardiovaskulárnych, onkologických a neurodegeneratívnych ochoreniach, ochoreniach tráviaceho traktu, centrálného nervového systému, rôznych metabolických poruchách i starnutí (Kimáková, 2002).

Fyziologické a patologické pôsobenie voľných radikálov

Kyslík je pre ľudský život nevyhnutný, ale ako väčšina chemických látok i on môže byť pre organizmus toxický. Kyslík sa v tele normálne metabolizuje, ale jeho zvýšené množstvo môže vytvárať potenciálne toxické látky. Atómy kyslíka sa obohacujú o elektróny (redukcia kyslíka) alebo strácajú jeden elektrón (oxidácia), a tým dochádza k tvorbe tzv. voľných radikálov.

Voľné radikály sú atómy, molekuly alebo ich fragmenty, ktoré majú jeden alebo viac nespárených elektrónov a sú schopné, hoci na krátky čas, samostatnej existencie. V biologických systémoch majú veľký význam, pretože môžu regulovať, urýchľovať i spomaľovať rôzne životne dôležité mechanizmy, alebo sa zúčastňovať pri deštrukčných pochodoch. Sú elektroneutrálne, alebo

majú aniónový alebo kationový charakter a ich reaktivita spočíva v tom, že dokážu so svojim nespáreným elektrónom vytvoriť elektrónový pár s elektrónom iných látok, čím ich vlastne oxidujú a preto sa nazývajú oxidanty.

Môžu reagovať s molekulami lipidov, proteínov a nukleových kyselín a tak ich poškodzovať **primárne**. Následne dochádza k tvorbe produktov, veľmi reaktívnych metabolitov, ktoré môžu byť často aj toxickejšie ako ich materské molekuly a ktoré **sekundárne** poškodzujú bunky i celý organizmus.

Voľné radikály môžu byť odvodené od kyslíka, dusíka a od organických zlúčenín:

Od kyslíka: superoxidový aniónový radikál – superoxid ($O_2^{\cdot -}$) a hydroxylový radikál (HO^{\cdot}).

Reaktívne metabolity kyslíka: neradikálové molekuly: peroxid vodíka (H_2O_2), kyselina chlórna (HClO), singletový kyslík (1O_2) a ozón (O_3).

Od dusíka: oxid dusnatý, (nitroxid) (NO^{\cdot}), nitrózoperoxylový radikál ($ONOO^{\cdot}$) a nitrózoperoxylový anión ($ONOO^-$).

K **organickým radikálom** patrí alkoxylový (RO^{\cdot}) a peroxylový (ROO^{\cdot}) radikál.

Hydroxylový radikál patrí medzi najnebezpečnejšie reaktívne formy kyslíka (Ďuračková, 1998).

Pôvod voľných radikálov môže byť rôzny. Poznáme **vnútorné a vonkajšie zdroje** voľných radikálov (Tab. 1) (Ďuračková, 1999).

Tab. 1 Vnútorné a vonkajšie zdroje voľných radikálov (Ďuračková a kol., 1999)

VNÚTORNÉ ZDROJE	VONKAJŠIE ZDROJE
Fagocyty	<i>Cigaretový dym</i>
Mitochondrie	Znečistenie životného prostredia
Peroxizómy	Radiácia
Xantínoxidáza	Chemoterapeutiká
Kaskáda kyseliny arachidónovej	Ultrafialové svetlo
Reakcie zahŕňajúce ióny prechodných prvkov	Ozón
Zápal	Niektoré lieky, pesticídy, anestetiká,
Ischemicko-reperfúzne stavy	organické rozpúšťadlá
Aterogenéza	
Hemodialýza	

Patologické účinky voľných radikálov inhibujú **antioxidanty**. Môžu medzi ne patriť všetky systémy a látky, ktoré brzdia tvorbu voľných radikálov, alebo, ak sa už vytvorili, znižujú ich účinok (Tab.2) (Rovňáková, 2001).

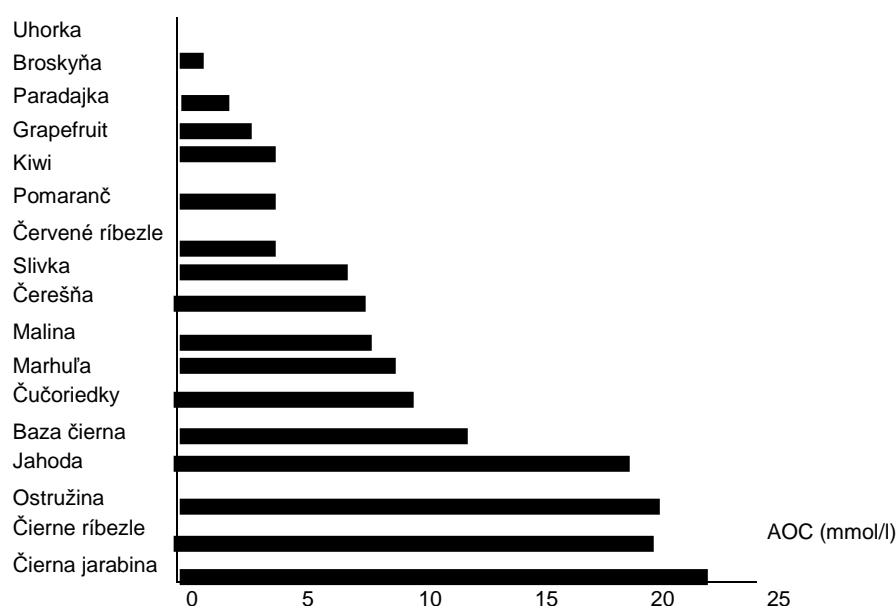
Tab. 2 Príklady prírodných antioxidantov, ich rozdelenie a hlavný detoxikačný účinok (Ďuračková, 1998)

ANTIOXIDANTY	DETOXIKAČNÝ ÚČINOK NA
ENZÝMOVÉ ANTIOXIDANTY	
Cytochrómoxidáza	95-99 % O_2 v bunkách
Superoxiddizmutáza	Superoxid
Kataláza	peroxid vodíka
Glutatiónperoxidáza	peroxid vodíka
Peroxidázy	Peroxidy

NEENZÝMOVÉ VYSOKOMOLEKULOVÉ ANTIOXIDANTY	
Ceruloplazmín Albumín Feritín	superoxid, oxiduje Fe ²⁺ , inaktivuje Cu ²⁺ Hydroperoxydy chelátor Fe ³⁺
NÍZKOMOLEKULOVÉ HYDROFILNÉ ANTIOXIDANTY	
Glutatión Kyselina askorbová Kyselina močová Tioly (cysteín) Bilirubín (viazaný na proteíny)	OH [*] a ¹ O ₂ O ₂ [*] , OH [*] , ¹ O ₂ , organické radikály O ₂ [*] , OH [*] , ¹ O ₂ , chelátor iónov kovov O ₂ [*] , ¹ O ₂ peroxylový radikál
NÍZKOMOLEKULOVÉ LIPOFILNÉ ANTIOXIDANTY	
Tokoferoly Karotenoidy Ubichinol	O [*] , ROO [*] OH [*] , ¹ O ₂ peroxylový radikál

Vrodený systém **antioxidačnej kontroly** predstavujú niektoré enzýmy. K najúčinnnejším antioxidantom patrí superoxid-dismutáza, glutatión peroxidáza a kataláza. Medzi menej poznané patria rôzne molekuly – „viazače a nosiče“ (albumín, haptoglobín, hemopexín, transferín, ceruloplazmín) alebo produkty látkovej tvorby a premeny (bilirubín, kyselina močová). K účinným antioxidantom patria i α -tokoferol, kyselina askorbová, karotenoidy, koenzým Q, prírodné flavonoidy a iné.

Najmä bioflavonoidy a polyfenolické látky, ktoré sa nachádzajú v ovocí, majú hlavný podiel na antioxidačnej kapacite ich štiav. K najúčinnnejším patrí tmavé ovocie, najmä čierna jarabina (Obr. 1).



Obr. 1 Antioxidačná kapacita štiav z niektorých druhov ovocia (vyjadrená ako ekvivalent vitamínu E rovnakej antioxidačnej účinnosti) (Racek, 2003)

Veľmi vysoký obsah antioxidantov sa nachádza v zelenom čaji a v červenom víne. Predpokladá sa, že pravidelný príjem červeného vína s vysokým obsahom antioxidačných látok je príčinou nižšieho výskytu koronárnych ochorení srdca vo Francúzsku. Je však pravdepodobné, že na tomto tzv. francúzskom paradoxe sa podieľa aj iný spôsob stravy, hlavne vysoký príjem ovocia, zeleniny a olivového oleja (Racek, 2003).

Oxidačný stres vzniká ako dôsledok negatívneho pôsobenie voľných radikálov a reaktívnych metabolitov kyslíka alebo dusíka. V živých bunkách dochádza k prevahe oxidačných častíc nad bunkovými antioxidantami, kedy sa porušuje sa rovnováha medzi tvoriacimi sa radikálmi a ich prirodzenými vychytávačmi (Ďuračková, 1998).

– Oxidačný stres môže zohrávať úlohu pri vzniku alebo rozvoji mnohých ľudských ochorení (Tab. 3) (Aruoma, 1998).

Tab. 3 Niektoré klinické podmienky, na ktorých sa podieľajú voľné radikály a iné reaktívne metabolity kyslíka (Aruoma, 1998)

MOZOG	PLÚCA
Parkinsonova choroba	Bronchopulmonárna dysplázia
Neurotoxíny	Pneumokoniózia spôsobená minerálnym prachom
Nedostatočnosť vitamínu E	Toxickosť bleomycínu
Hyperoxia	Hypoxia
Hypertenzné cerebrovaskulárne poškodenia	<i>Účinok cigaretového dymu</i>
Hyperaluminémia	Emfyzém
Alergické encefalomyelitídy	IMUNOPATIE
Traumatické poškodenia	Reumatoidná artritída
OČI	Glomerulonefritída
Fotónové retinopatie	Autoimunitné ochorenia (HIV / AIDS)
Očné krvácanie	ISCHÉMA-REPERFÚZIA
Kataraktogenéza	Infarkt myokardu
Degeneratívne poškodenia retiny	Transplantácia orgánov
Retinopatie nezrelých novorodencov	Vírusová B - hepatitída
SRDCE A KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM	NEFYZIOLOGICKÝ OBSAH IÓNOV ŽELEZA
Ateroskleróza	Nedostatočnosť železa
Adriamycínom spôsobená kardiotoxicita	Talasémia a iné chronické anémie vyžadujúce opakované transfúzie
Keshanova choroba	Dietetický nadmerný príjem iónov železa
Alkoholová kardiomyopatia	Idiopatická hemochromatóza
OBLIČKY	STARNUTIE
Iónmi kovov indukovaná nefrotoxickosť	Svalové degenerácie spojené so starnutím
Aminoglykozidová nefrotoxickosť	SYNDRÓM RESPIRÁČNEJ TIESNE DOSPELÝCH (ARDS)
Autoimunitný nefrotoxický syndróm	
ERYTROCITY	
Fankoniho anémia	Oxidanty životného prostredia

Kosáčiková anémia	(O ₃ , SO ₂ , NO ₂)
Favizmus	
Malária	RAKOVINA
Fotooxidácia protoporfyrínu	
ZAŽÍVACÍ TRAKT /GIT/	ALKOHOLIZMUS
Poškodenia GIT spôsobené nesteroidnými protizápalovými liekmi	RADIAČNÉ POŠKODENIA
Toxickosť železa užívaného per os	AMYOTROFICKÁ LATERÁLNA SKLERÓZA
Poškodenia pečene endotoxínmi	
Poškodenia pečene halogenovanými uhlíkovými	
Diabetogénny účinok aloxanu	
Pankreatitidy indukované voľnými vyššími karboxylovými kyselinami	

Reaktívne formy kyslíka v patogenéze pľúcnych ochorení

Pľúca sú jediným vnútorným orgánom, ktorý je v priamom kontakte s vonkajším prostredím s plochou veľkou približne 100 m². Z toho asi 4 m² tvoria dýchacie cesty, zvyšok predstavuje povrch alveol. Obrovská kontaktná plocha spôsobuje fakt, že dýchacia sústava je veľmi citlivá na kyslík a ku všetkým škodlivinám vonkajšieho prostredia (cigaretový dym, azbest a pod.). Tieto látky sú radikály alebo reagenty, ktoré môžu v tkanivách indukovať tvorbu reaktívnych foriem kyslíka.

Zdrojom superoxidu a peroxidu v pľúcach je xantínoxidáza, ktorá môže mať patogénny význam hlavne v počiatočných fázach oxidačného poškodenia. Reaktívne formy kyslíka (ROS – reactive oxygen species) poškadzujú biomolekuly pľúcneho tkaniva, najmä membránové lipidy, endotelové bunky (bunky, vystielajúce vnútorný povrch ciev) a ovplyvňujú regulačné bunčné mechanizmy.

Z poškodených štruktúr sa uvoľňujú látky, ktoré prilákovávajú makrofágy a leukocyty a tie aktivujú endogénne mediátory. ROS vyvolajú zápalové zmeny, kedy leukocyty, najmä neutrofile a alveolárne makrofágy začnú tvoriť obrovské množstvo superoxidu, ktorý sa premieňa na reaktívnejšie formy kyslíka. Tie oxidujú lipidy bunčných membrán, inaktivujú niektoré proteíny, poškadzujú nukleové kyseliny. V pľúcach sa rozvíja oxidačný stres, ktorý sa prejaví ako napr. chronická bronchitída, astma, syndróm dychovej tiesne dospelých a pod.

Proti účinkom voľných kyslíkových radikálov sú pľúca vybavené špecifickými antioxidantnými mechanizmami, napr. glutatiónovým systémom, superoxididizmutázou, katalázou. Vitamíny A, C a E a albumín a taurín tlmia poškodenie pľúcneho poškodenia kyslíkovými radikálmi (Štípek, 2000).

Fajčenie a kyslíkové radikály

V cigaretovom dyme sa doteraz identifikovalo viac než 4 000 zlúčenín, z ktorých je minimálne 50 dokázaných karcinogénov. Fajčenie cigariet je hlavným etiologickým faktorom chronickej bronchitídy, chronického obštrukčného pľúcneho ochorenia a karcinómu pľúc (Štípek, 2000).

Jediným vdychom sa do organizmu dostane 10¹⁴ voľných radikálov a bioreaktívnych metabolitov kyslíka. Medzi nimi je možné nájsť všetko, čo je škodlivé. Koncentrácia NO v dyme dosahuje 500-1000 ppm. K radikálom z dymu sa ešte pridávajú voľné radikály produkované fagocytmi (fagocyty sú biele krvinky pohlcujúce mikroorganizmy a voľné radikály využívajú na ich ničenie v dýchacích cestách, ktoré sú aktivované dráždivým účinkom dymu a nikotínu na sliznice). U pasívnych fajčiarov je

ich produkcia dvoj až štvornásobne zvýšená oproti norme. Po vyfajčení jednej alebo dvoch cigariet už o hodinu klesne antioxidačná kapacita plazmy. Chronickí fajčiari majú obyčajne nízke hladiny vitamínov C a E, beta-karoténu ako aj hladinu selénu. Narastá u nich koncentrácia lipoperoxidov a karbonylov bielkovín, čo je dôkazom ich poškodenia (Internetový zdroj 1).

Nefajčiari majú v oblasti alveol do 1 % neutrofilných leukocytov, u fajčiarov je ich počet zvýšený na 5-7 %. Aktivované neutrofilné leukocyty produkujú a uvoľňujú voľné kyslíkové radikály a proteázy, týmto spôsobom zvyšujú oxidačný stres v oblasti pľúcnej periférie a navodzujú poškodenie v oblasti bronchiol, deštrukciu alveol a produkciu zvýšeného množstva bronchiálneho sekrétu so zmenenými viskoelastickými vlastnosťami. Čierna pigmentácia pľúc u fajčiarov je asi spôsobená deponovaním železa, pochádzajúceho z drobných krvácaní (Obr. 2) (Štípek, 2000; Repine a kol., 1997).



Obr. 2 Vyobrazenie chorých pľúc – fajčiara (Internetový zdroj 1)

Fajčenie a oxidačný stres

Fajčenie je samostatným rizikovým faktorom i aterosklerózy, pretože poškodzuje endotel, stimuluje prokoagulačné faktory, zosilňuje inzulínovú rezistenciu a indukuje dyslipidémiu. Fajčenie cigariet vedie k oxidačnej modifikácii LDL [(low density lipoproteid) - lipoproteín s nízkou hustotou], spôsobenej superoxidom. U fajčiarov bola popísaná zvýšená tvorba voľných kyslíkových radikálov v neutrofilných leukocytoch, pokles celkovej antioxidačnej kapacity séra a zvýšenie koncentrácie nízkomolekulových uhl'ovodíkov vo vydychovanom vzduchu. Pri fajčení cigaret sa zvyšuje

vylučovanie izoprostanoidov močom.

Záver

Voľné radikály sa podieľajú na vzniku a rozvoji mnohých ochorení a chorobných stavov. Niekedy voľné radikály vyvolávajú priamo vznik ochorení, inokedy zhoršujú či komplikujú ich priebeh. Choroby, v ktorých etiopatogenéze hrajú voľné radikály rozhodujúcu úlohu, sú niekedy nazývané „ochorenia z radikálov“ („free radicals diseases“). Medzi tieto ochorenia popri ateroskleróze, diabetes mellitus, intoxikácii a mnohých iných radíme aj fajčenie (Racek, 2003).

Fajčiar je pri fajčení cigariet neustále atakovaný mimo iného aj vysokým množstvom voľných radikálov, ktoré vznikajú pri fajčení a výrazným spôsobom sa podieľajú na vzniku najmä rakoviny, zápalových ochorení a pod.

Fajčiar stráca priemerne 8 rokov z očakávanej dĺžky života nefajčiara a celkovo ich v dôsledku tejto závislosti zomiera približne 50 %. Je tragédia, že na následky nedobrovoľného fajčenia zomierajú aj nefajčiari (Kavcová, 2006).

Ak nebudú prijaté adekvátne opatrenia na úrovni ponuky poradensko-liečebnej starostlivosti u dospelých, alebo nenastane podstatná redukcia fajčenia u mládeže, celosvetový počet úmrtí sa v roku 2030 minimálne zdvojnásobí zo 4 000 000 na 10 000 000 ročne (Ochaba, 2003).

Literatúra

1. ARUOMA, O. I. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *JAOCS* 75, 1998, č. 2, s. 199-212.
2. ĎURAČKOVÁ, Z. *Voľné radikály a antioxidanty v medicíne I. (Definícia, rozdelenie a biologický význam voľných radikálov a antioxidantov)*. Bratislava: Slovak Academic Press, 1998. 285 s.
3. ĎURAČKOVÁ, Z. *Voľné radikály a antioxidanty v medicíne II. (Význam voľných radikálov v etiológii niektorých ochorení)*. Bratislava: Slovak Academic Press 1999. 315 s. ISBN 80-88908-46-9
4. KAVCOVÁ, E. Závislosť od nikotínu zvyšuje riziko vzniku rakoviny. *Nový Čas*, 20.1.2006.
5. KIMÁKOVÁ, T. *Histochemická detekcia radikálového poškodenia mozgu po jeho ischemickom a reperfúznom poškodení. Projekt dizertačnej práce*. Košice: Univerzita veterinárskeho lekárstva, 2002. 35 s.
6. OCHABA, R. *Kontrola tabaku v Slovenskej republike. Zborník príspevkov z vedeckej konferencie*. Bratislava: Štátny fakultný zdravotný ústav SR, 2003108 s. ISBN 80-7159-142-4
7. RACEK, J. *Oxidační stres a možnosti jeho ovlivnění*. Praha: Galén. 2003, 90 s. ISBN 80-7262-231-5
8. REPINE, J.; BAST, A.; LANKHORST, I. Oxidative stress study group. State of the art. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Amer. J. Respir. crit. Care Med.* 156, 1997, s. 341-357.
9. Rovňáková, D.; Šašíka, M.; Podracká, E. Voľné radikály a ich pôsobenie v organizme. *Lek. Obz.* 50, 2001, 143-148 s.
10. ŠTÍPEK, S. a kol. *Antioxidanty a voľné radikály ve zdraví a v nemoci*. Praha: Grada Publishing, 2000, 326 s. ISBN 80-7169-704-4

Internetové zdroje

<http://www.ronnie.cz/c-547-Fajcenie.html>

Práca bola realizovaná s finančnou podporou grantu VEGA MŠ SR č.1/1177/04.

Kontakt na autory:

MVDr. Tatiana KIMÁKOVÁ, PhD.

Ústav hygieny, Lekárska fakulta UPJŠ

Šrobárova 2

041 80 Košice

E-mail: kimakova@lf.upjs.sk

prof. MUDr. Kamila BERNASOVSKÁ, CSc.

Ústav hygieny, Lekárska fakulta UPJŠ

Šrobárova 2

041 80 Košice

E-mail: kbernas@lf.upjs.sk