

## Oxidační stres v průběhu akutní pankreatitidy

Vávrová L.<sup>1</sup>, Kodydková J.<sup>1</sup>, Macášek J.<sup>1</sup>, Ulrych J.<sup>2</sup>, Žák A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> IV. Interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, Praha 2, 128 01

<sup>2</sup> I. Chirurgická klinika hrudní, břišní a úrazové chirurgie, 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, Praha 2

### SOUHRN

*Cíl studie:* stanovení parametrů oxidačního stresu a statusu antioxidačního systému v průběhu akutní pankreatitidy

*Typ studie:* observační, strukturálně vyvážená studie případů a kontrol

*Materiál a metody:* Do studie bylo zařazeno 13 pacientů s akutní pankreatitidou (AP) a dále na základě věku a pohlaví spárované dvě kontrolní skupiny, a to skupina zdravých osob (KON) a osob, které proděly v minulých 2-3 letech akutní pankreatitidu (PAP). Pacientům s AP byly odebrány vzorky celkem 4, nejprve během prvních 24 hodin od objevení příznaků, poté po 72 hodinách, třetí odběr byl prováděn 5. den a poslední odběr 10. den onemocnění. U všech pacientů byly stanovovány kromě základních klinických a biochemických parametrů aktivity antioxidačních enzymů, koncentrace některých antioxidantů (redukovaný glutation (GSH), vitamin A a E) a parametry oxidačního stresu (konjugované dieny v precipitovaných LDL (CD/LDL) a oxidované LDL(ox-LDL)). Ke statistickému zpracování výsledků byl použit program STATISTICA (Stat Soft, CZ).

*Výsledky:* Výsledky naší studie potvrzují zvýšený oxidační stres u pacientů s AP, a to zvýšenými hladinami CD/LDL u všech odběrů AP ve srovnání s KON ( $p < 0,05$ ) a vzrůstajícími hladinami ox-LDL v průběhu AP s maximem 5. den AP. Pozorovali jsme rovněž změny v antioxidačním systému u AP pacientů; u těchto pacientů jsme zjistili snížené aktivity glutationperoxidázy a arylesterázové i laktonázové paraoxonázy během všech odběrů a dále pak snížené hladiny sérových antioxidantů – albuminu, vitaminu A a vitaminu E při porovnání s kontrolní skupinou.

*Závěr:* Ve studii byl pozorován zvýšený oxidační stres a porušený antioxidační systém v časně fázi AP s gradací mezi třetím a pátým dnem AP.

*Klíčová slova:* akutní pankreatitida, oxidační stres, antioxidační enzymy

### SUMMARY

**Vávrová L., Kodydková J., Macášek J., Ulrych J., Žák A.: Oxidative stress in the course of acute pancreatitis**

*Objective:* to assess oxidative stress and antioxidant status in acute pancreatitis and their natural course over the 10-day period.

*Design:* observation, matched case-control study

*Material and methods:* Into our study 13 patients with acute pancreatitis (AP) were included together with 13 sex- and age-healthy controls (CON) and 13 sex- and age- matched controls enrolled from persons that suffered from AP 2 – 3 years ago (PAP). We observed the antioxidant status of AP patients during the disease and the samplings were taken four times – on the first 24 hours of disease (AP1), after 72 hours from disease onset (AP3), on the 5<sup>th</sup> (AP5) and on the 10<sup>th</sup> day (AP10). In all studied groups markers of oxidative stress (level of conjugated dienes in precipitated LDL, oxidized LDL) and levels of antioxidants were assessed. We measured activities of superoxide dismutase (CuZnSOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase 1 (GPX1) and glutathione reductase (GR) in erythrocytes and arylesterase (PON1-A) and lactonase (PON1-L) activities of paraoxonase in serum and concentrations of reduced glutathione (GSH) in erythrocytes and concentrations of vitamins E and A in serum.

*Results:* In our study we confirmed increased oxidative stress in AP, with higher levels of CD/LDL in all AP samplings compared to CON ( $p < 0.05$ ) and with increasing levels of ox-LDL during the AP with the maximum on the 5<sup>th</sup> day. We have shown altered status of antioxidant system; the activities of both PON1 activities as well as activity of GPX1 were depressed in all AP samplings in comparison to CON. We have also observed decreased levels of serum antioxidants – albumin, vitamin A and vitamin E in AP

*Conclusion:* High oxidative stress and impaired antioxidant status was observed during early phase of AP with the gradation between 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day of AP.

*Key words:* acute pancreatitis, oxidative stress, antioxidant enzymes

## Úvod

V patogenezi všech akutních zánětlivých procesů hrají důležitou roli reaktivní formy kyslíku (ROS), které se uplatňují v časně fázi zánětu, jako vysoce aktivní metabolity vedoucí k poruše buněčné homeostázy, k poškození DNA a k peroxidaci membránových lipidů s následným zvýšením permeability a k buněčné smrti [1]. Udržení oxidační rovnováhy organismů zajišťuje antioxidační systém, tvořený antioxidačními enzymy – su-

peroxididismutáza (SOD), kataláza (CAT), glutationperoxidáza (GPX), glutationreduktáza GR) a paraoxonáza (PON) – a neenzymovými antioxidanty, kde nejdůležitějším je redukovaný glutation (GSH) [2].

Cílem naší práce bylo sledovat změny antioxidačního systému v průběhu akutní pankreatitidy (AP), která představuje rychle se rozvíjející zánětlivý proces spojený s významnými metabolickými změnami a významnou klinickou odezvou. Klíčovými patogenetickými pochody, které probíhají během rozvoje AP, jsou autodiges-

ce, patologická stimulace zánětlivých buněk, ischemie, reperfuze a hemoragie. Významným faktorem, který se uplatňuje v patogenezi AP je oxidační stres (OS), [1]. Mezi nejčastější etiologické faktory vedoucí k rozvoji AP se řadí alkohol a cholelitiáza [3].

## Materiál a metody

Do pilotní observační studie bylo celkem zařazeno 13 pacientů s AP a dále pak na základě věku a pohlaví spárované dvě kontrolní skupiny – skupina 13 zdravých osob (CON) a skupina 13 osob, jež během 2-3 let před odběrem prodělaly akutní pankreatitidu a v době studie byly bez obtíží (PAP). U pacientů s AP byly prováděny celkem 4 náběry krevních vzorků: první náběr byl proveden během prvních 24 hodin od objevení prvních příznaků (AP1), druhý odběr po 72 hodinách (AP3), třetí náběr byl uskutečněn 5. den (AP5) a poslední náběr pak 10. den onemocnění (AP10). Pacienti s AP byli vybíráni na JIP IV. Interní kliniky a JIP I. chirurgické kliniky hrudní, břišní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze. U těchto pacientů probíhala diagnostika a zařazení do studie na základě následujících kritérií: aktivita AMS, APACHE II skóre, Ransonova kritéria, koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP), CTSI skóre, kontrastního CT vyšetření. Na základě nové klasifikace závažnosti AP dle Petrova et al. (2010) [4] se v jednom případě jednalo o kritickou AP (pacient v průběhu studie zemřel), ve 4 případech o středně těžkou a v 8 případech o lehkou formu AP. U 8 pacientů byla AP biliárního původu, u 2 pacientů se jednalo o etylickou AP a u 2 o idiopatickou AP, v jednom případě byla AP vyvolána endoskopickou retrográdní cholangio-pankreatografií (ERCP).

Do kontrolní skupiny CON byli zařazeni zdraví dobrovolníci, do druhé kontrolní skupiny PAP byli zařazeni dobrovolníci vybíraní z pacientů, kteří byli před 2-3 roky hospitalizováni na IV. Interní klinice s diagnózou akutní pankreatitidy a v době studie netrpěli žádným chronickým onemocněním pankreatu. Z těchto 13 osob, 6 prodělalo v minulosti těžkou formu AP a 7 lehkou formu AP, v 5 případech se jednalo o biliární, ve 4 případech o etylickou a ve 3 případech o idiopatickou pankreatitidu, v jednom případě byla AP vyvolána vyšetřením ERCP. Pro všechny osoby platila stejná vylučovací kritéria: zavedená terapie antioxidanty (farmakologické dávky vitamínu C a E, allopurinol, N-acetylcystein), chronická dialýza, imunosuprese, manifestní diabetes mellitus, generalizace tumoru a chemoterapie. Studie byla schválena Etickou komisí VFN Praha. Všechny osoby zařazené do studie podepsaly informovaný souhlas.

U všech osob zařazených do studie byly prováděny odběry krevních vzorků po celonočním lačnění (min. 10 hodin). Odebrané krevní vzorky byly zpracovány do 1 hodiny od náběru a materiál pro další analýzy byl uchováván při  $-80^{\circ}\text{C}$ . U pacientů byly sledovány základní klinické, antropometrické a biochemické parametry, dále pak byly stanovovány aktivity antioxidantních enzymů CAT, GPX1, GR, CuZnSOD v erythrocytech a arylesterázové a laktonázové aktivity PON1 v séru, koncentrace

antioxidantů jako je redukovaný glutation (GSH) v erythrocytech, či vitaminy E a A, albumin a bilirubin v séru. Jako parametr oxidačního stresu byla měřena koncentrace konjugovaných dienu v precipitovaných LDL (CD/LDL) a hladina oxidovaných LDL (ox-LDL) v séru. Speciální vyšetření (hladiny antioxidantů, markery oxidačního stresu) byla prováděna v laboratořích IV. Interní kliniky, rutinní biochemické parametry a stanovení hladin vitaminů bylo provedeno v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN Praha. Metody ke stanovení aktivity antioxidantních enzymů a koncentrací GSH a CD/LDL byly podrobně popsány v publikaci Kodydkové et al. (2009) [5], ke stanovení ox-LDL byl využit komerčně dodávaný ELISA kit od firmy Merco-dia. Ke stanovení hladin selenu byla využita atomová absorpční spektrometrie s elektrotermickou atomizací (ETAAS) na Varian Spectra A220 FS. Koncentrace vitaminů A a E byla stanovena pomocí diagnostických kitů (Radanal s. r. o., ČR) a metody vysokoúčinné kapalino-vé chromatografie (HPLC) s UV detektorem (Ecom).

Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr  $\pm$  S. D. pro parametrické veličiny a jako medián (0,25-0,75 percentil) pro neparametrické veličiny. Normalita byla testována prostřednictvím Shapiro-Wilkova W testu. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami AP vs. kontrolní soubory byly zkoumány pomocí jedno-faktorové ANOVY s Neuman-Keulsovým post-testem. Pro neparametrickou analýzu byla použita Kruskal-Wallisova ANOVA. Při testování rozdílů mezi jednotlivými odběry pacientů s AP byla použita ANOVA pro závislé vzorky. Pro všechny statistické analýzy byl používán program STATISTICA 10.0 (Stat Soft, CZ). Za statisticky signifikantní byly považovány výsledky s  $p < 0,05$ .

## Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 13 pacientů s diagnostikovanou AP s průměrným APACHE II skóre (APACHE II =  $5,7 \pm 3,8$ ) při vstupu do studie. Základní biochemické charakteristiky jednotlivých skupin jsou shrnuty v Tabulce 1.

Hlavními sledovanými parametry byly antioxidanty a markery OS. Jako markery OS byly měřeny hladiny CD/LDL a ox-LDL. V koncentraci CD/LDL nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi jednotlivými odběry AP, ale vyšší hladiny CD/LDL byly pozorovány u pacientů s AP během všech odběrů ve srovnání s CON ( $p < 0,05$ ). Hladina ox-LDL se v průběhu AP zvyšovala a svého maxima dosáhla 5. den onemocnění (obr. 1).

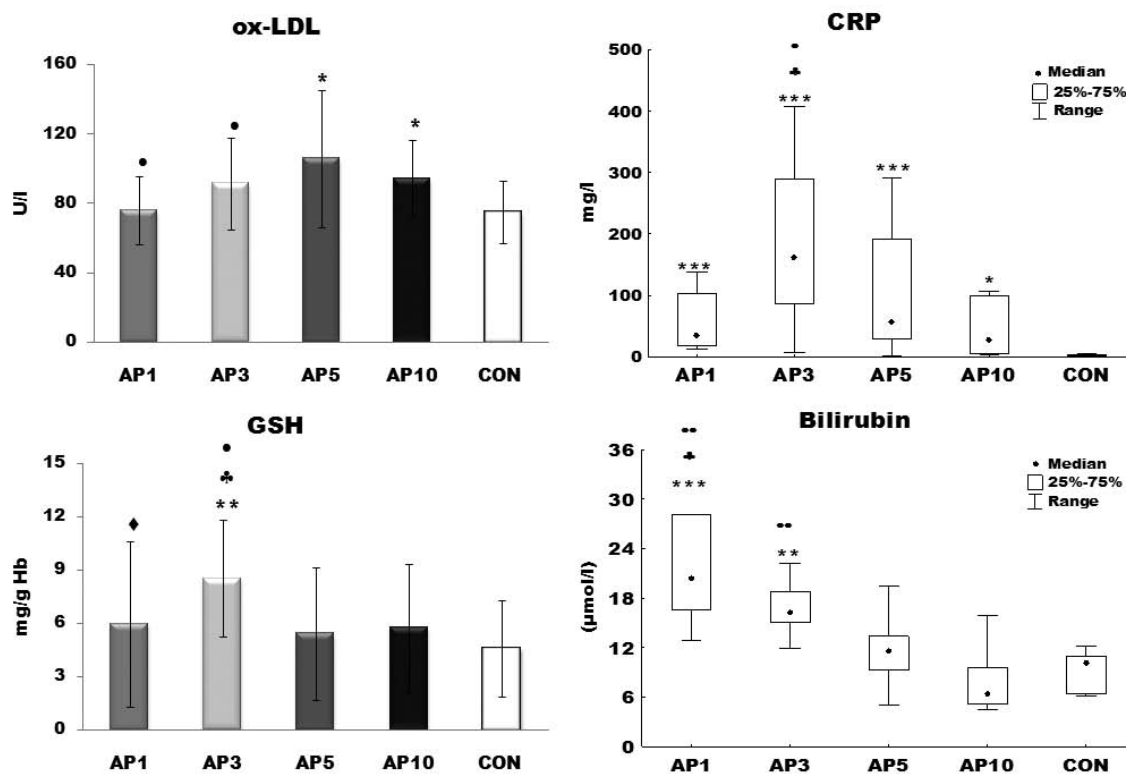
Ze sledovaných antioxidantních enzymů docházelo k největším změnám aktivit v průběhu AP u obou sledovaných aktivit PON1. Obě PON1 aktivity byly ve všech odběrech AP signifikantně sniženy při srovnání s CON. Nejnižší aktivita u PON1-A byla pozorována 5. den AP (obr. 2). V aktivitách GPX1, GR a CuZnSOD nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi jednotlivými odběry u AP. Aktivita CAT byla signifikantně zvýšená v AP1 oproti AP10 ( $231,7 \pm 21,2$  vs.  $219,8 \pm 26,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Při srovnání aktivit těchto enzymů u AP s kontrolními skupinami, byla pozorována snížená aktivita

**Table 1:** Basic biochemical characteristics of the studied groups

	AP1	PAP	CON
<b>N (M/F)</b>	13 (9/4)	13 (9/4)	13 (9/4)
<b>Age (years)</b>	56.1 ± 21.5	54.8 ± 20.8	55.8 ± 19.4
<b>Glucose (mmol/l)</b>	6.6 ± 2.9**	6.1 ± 1.4**	5.2 ± 0.4
<b>TC (mM)</b>	4.9 ± 3.3	4.9 ± 1.3	5.2 ± 1.2
<b>α-AMS (μkat/l)</b>	10.5 (7.0 – 19.4)*****	0.4 (0.3 - 0.4)	0.5 (0.3 - 0.6)
<b>ALT (μkat/l)</b>	1.7 (0.7 – 4.6)***	0.4 (0.3 - 0.6)	0.5 (0.4 - 0.6)
<b>AST (μkat/l)</b>	1.8 (0.7 – 3.9)***	0.5 (0.4 - 0.6)	0.4 (0.4 - 0.5)
<b>GGT (μkat/l)</b>	4.3 (1.9 – 8.5)*****	0.6 (0.4 - 0.7)	0.4 (0.3 - 0.5)
<b>WBC (*10<sup>9</sup>/l)</b>	13,2 ± 5,5*****	6.6 ± 1.0	6.6 ± 1.5
<b>PCT (μg/l)</b>	0.16 (0.13 – 0.84)****	0.05 (0.05 - 0.05)*	0.03 (0.02 - 0.03)
<b>Albumin (g/l)</b>	36.5 ± 7.8*****	48.4 ± 4.1	47.1 ± 3.1

AP1: acute pankreatitis- first sampling, CON: healthy controls, PAP: controls 2-3 years after AP; M: male, F: female, TC: total cholesterol, TG: triacylglycerols, α-AMS: pancreatic α-amylase, ALT: alanin-amino-transferase, AST: Aspartat-amino-transferase, GGT: γ-glutamyl-transferase, PCT: procalcitonin, WBC: white blood cells; \* AP or PAP vs. CON, \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001; + AP vs. PAP, + p < 0.05; ++ p < 0.01, +++ p < 0.001

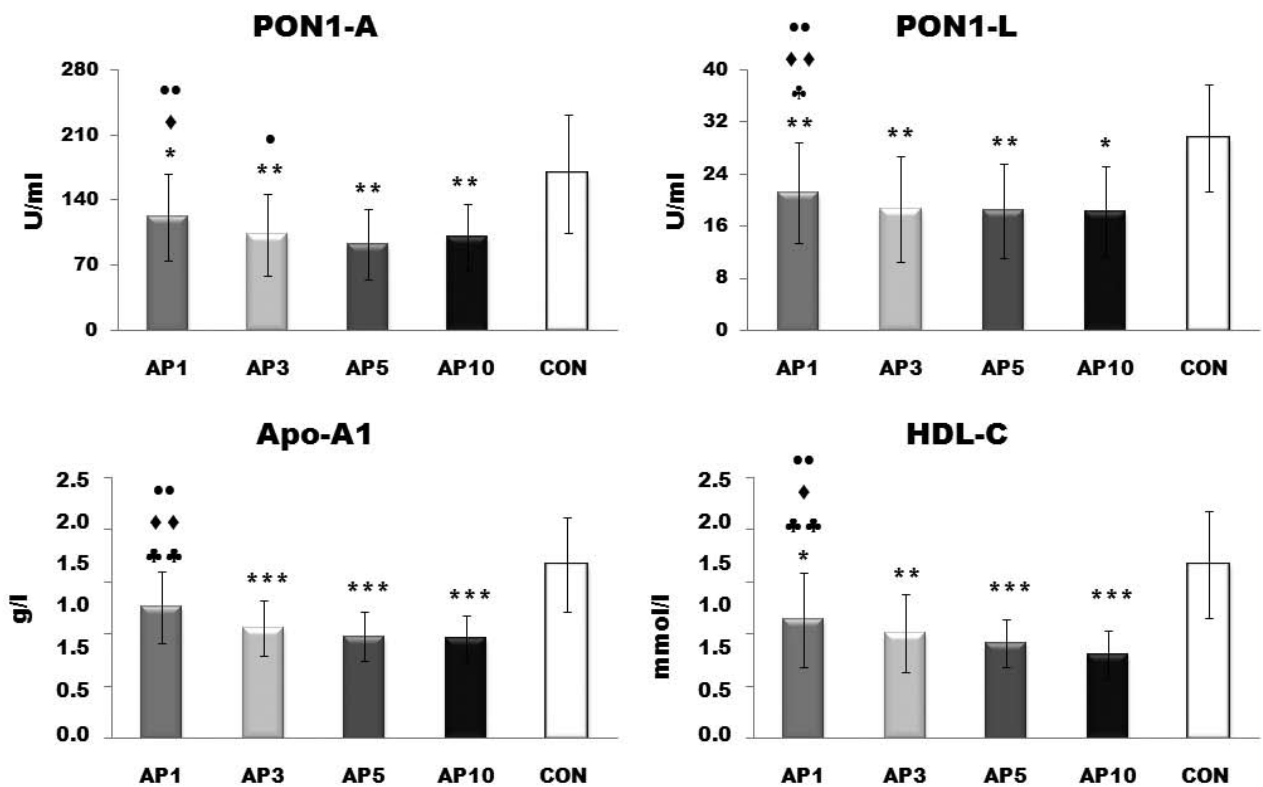


**Fig. 1.** Parameters of oxidative stress and antioxidant status in course of acute pancreatitis

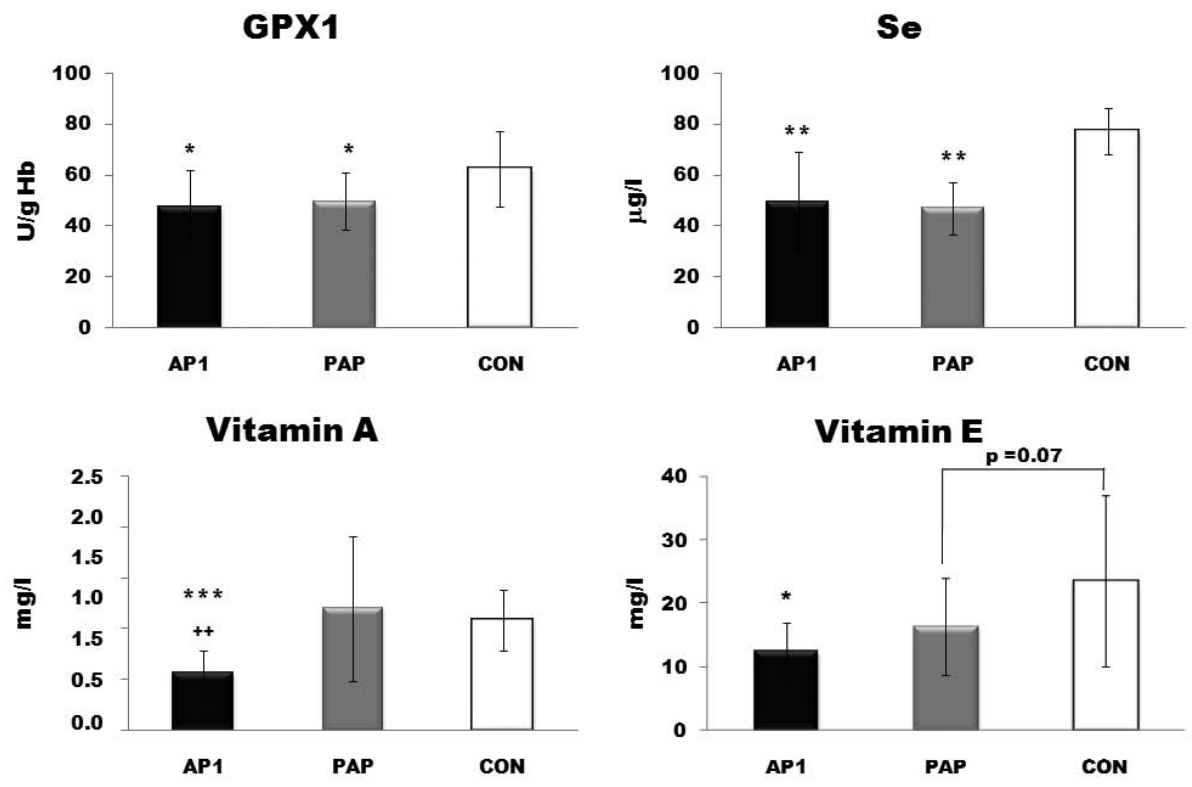
ox-LDL: oxidized LDL, CRP: C-reactive protein, GSH: reduced glutathione; AP: patients with acute pancreatitis (1, 3, 5, 10: days of sampling), CON: healthy controls; \* AP group vs. CON, \* p < 0.05, \*\* p < 0.01; ♣ AP1 or AP3 or AP5 vs. AP10, ♣ p < 0.05; ♣♣ p < 0.01 • AP1 or AP3 vs. AP5, • p < 0.05, •• p < 0.01; ♦ AP1 vs. AP3, ♦ p < 0.05, ♦♦ p < 0.01;

GPX1 během všech AP odběrů v porovnání s CON, a dále pak snížená hodnota GPX1 u PAP ku CON (obr. 3). U CAT byla pozorována zvýšená aktivita u pacientů s AP během 1., 3. a 5. dne při srovnání s PAP (p < 0,05). Aktivita CAT při AP10 se již signifikantně nelišila od PAP, ale zato byl pozorován trend ke sníženým hodnotám vůči CON (p = 0,06). Při ostatních odběrech byla CAT u AP srovnatelná s hodnotami CON. Pro aktivity GR a CuZnSOD nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi kontrolními skupinami a AP.

Z neenzymatických antioxidantů byla sledována koncentrace GSH, která byla signifikantně nejvyšší 3. den AP (obr. 1) a hladiny sérového albuminu (Tabulka 1) a bilirubinu. Hladiny albuminu byly u všech AP odběrů signifikantně snížené oproti oběma kontrolním skupinám a mezi sebou se nelišily. Koncentrace bilirubinu byly nejvyšší při záchytu AP a postupně docházelo k jejich poklesu (obr. 1). Dále pak byla stanovována koncentrace vitaminů E a A při AP1 a srovnávána s oběma kontrolními skupinami (obr. 3), koncentrace obou vitaminů byla snížená u AP1 ve srovnání s CON.



**Fig. 2.** Paraoxonase and its associate parameters in course of acute pancreatitis  
 PON1-A: arylesterase activity of paraoxonase 1, PON1-L: lactonase activity of paraoxonase 1, HDL-C: high density lipoprotein, Apo-A1: apolipoprotein A1; AP: patients with acute pancreatitis (1, 3, 5, 10: days of sampling), CON: healthy controls; \* AP group vs. CON, \* p < 0.05, \*\* p < 0.01; ♣ AP1 or AP3 or AP5 vs. AP10, ♣ p < 0.05; ♣♣ p < 0.01 • AP1 or AP3 vs. AP5, • p < 0.05, •• p < 0.01; ♦ AP1 vs. AP3, ♦ p < 0.05, ♦♦ p < 0.01;



**Fig. 3.** Antioxidants in acute pancreatitis  
 GPX1: glutathione peroxidase 1, AP1: patients with acute pancreatitis, CON: healthy controls, PAP controls 2-3 years after AP; \* AP or PAP vs. CON, \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001; + AP or R vs. CON, ++ p < 0.01

## Diskuse

V naší studii jsme se zaměřili na sledování jednotlivých komponent antioxidačního systému a měření markerů peroxidace v průběhu AP. Naše výsledky ukazují na zvýšený oxidační stres u tohoto onemocnění, který je doprovázen změnou ve fungování některých složek antioxidačního systému. Největší změny je možno pozorovat v arylesterázové a laktonázové aktivitě PON1 a v aktivitě GPX1, dále pak v koncentraci vitamínů A a E.

U některých antioxidačních enzymů jsme však nepozorovali žádné změny spojené s onemocněním AP. K těmto enzymům se řadí CuZnSOD, u které byly hodnoty aktivit téměř konstantní v průběhu AP. Nepozorovali jsme ani rozdíl mezi aktivitou CuZnSOD u AP a u kontrolních skupin. Dosud publikované výsledky aktivit CuZnSOD v erythrocytech u pacientů s AP jsou nejednotné. Byly publikovány jak snížené [6, 7], tak zvýšené [8] aktivity CuZnSOD u pacientů s těžkou i lehkou formou AP. Zvýšená aktivita extracelulární SOD (EC-SOD) byla pozorována v průběhu AP (1., 3., 7. den) v porovnání s kontrolami [9], kdy 1. den byla významně vyšší než 3. a 7. den. Zvýšenou EC-SOD u AP při srovnání s kontrolami pozorovali ve svých studiích i Góth (1982, 1989) [10, 11] a Szuster-Czielska (2001a) [12]. CuZnSOD má v organismu za úkol odbourávat superoxidový radikál, ze kterého při této reakci vzniká peroxid vodíku, za jehož degradaci jsou zodpovědné CAT, GPX1 a peroxiredoxiny. Při nízkých – fyziologických – koncentracích je  $H_2O_2$  odbouráván GPX1 a peroxiredoxiny, naopak při zvýšeném oxidačním stresu a vyšších koncentracích je za odbourávání odpovědná CAT [13].

V naší studii byly aktivity CAT 1., 3. a 5. den srovnatelné s hodnotami zdravých kontrol, ale významně se lišily od hodnot získaných u skupiny osob, které AP prodělaly před 2-3 lety. Při odběru prováděném desátý den (AP10) byl pozorován významný pokles v aktivitách CAT ve srovnání s AP1 a i se zdravými kontrolami, i když zde je možno mluvit pouze o trendu. Tyto výsledky ukazují, že při dlouhodobém vystavení CAT působení oxidačního stresu, může dojít k poklesu její aktivity. Kirkman a Gaetani (1987) ve své studii ukázali, že dlouhodobé vystavení CAT působení  $H_2O_2$  může vést k oxidaci NADPH na  $NADP^+$  a následnému snížení aktivity CAT až na 1/3 její původní aktivity [14]. Ve studii, která se zabývala erythrocytární aktivitou CAT nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi pacienty s AP a kontrolami [8]. Doposud získané výsledky aktivity CAT v séru ukazují zvýšené aktivity u pacientů s AP ve srovnání s kontrolní skupinou [10 – 12, 15].

Degradace  $H_2O_2$  není jedinou funkcí GPX1, dále je také zodpovědná za odbourávání lipidových peroxidů. Glutathionperoxidáza 1 je selenoprotein, jehož aktivita je závislá nejen na dostatku selenu, ale ke své funkci potřebuje GSH jako druhý substrát. U pacientů s AP jsme pozorovali snížené koncentrace selenu a snížené aktivity GPX1 ve srovnání s CON. Aktivita GPX1 byla snížená u všech odběrů AP a také u skupiny PAP. Ve studii, kde se zabývali aktivitou GPX1 v erythrocytech

v průběhu AP, pozorovali sníženou hladinu GPX1 u AP až při odběru 9. den AP [16]. V séru byly pozorovány snížené hladiny GPX1 u pacientů s AP vzhledem ke kontrolám již v několika dřívějších studiích [17 – 19], i když existuje i studie, kde nenašli žádný rozdíl mezi pacienty a kontrolami [12]. U koncentrací GPX1 v séru nebyl nalezen rozdíl mezi AP a ambulantními kontrolami [20]. Také snížené koncentrace Se v séru u pacientů s AP byly již dříve publikovány [16, 19], i když opět ne ve všech pracích [21].

Koncentrace GSH byla u našich pacientů s AP srovnatelná s koncentracemi u CON, pouze při odběru 3. den nemoci (AP3) bylo pozorováno zvýšení koncentrace GSH oproti ostatním odběrům AP i oproti CON. Na rozdíl od naší studie Rahman et al. (2004, 2009) [22, 23] ve svých studiích pozoroval snížené hladiny GSH v erythrocytech u lehké i těžké formy AP ve srovnání s kontrolní skupinou, stejně tak pro GSH v séru byly pozorovány významně snížené koncentrace u AP v porovnání s CON [17]. Možným vysvětlením zvýšených hladin GSH u AP3 je obranná reakce organismu na aktuálně vzniklý oxidační stres, ale i možná desynchronizace aktivit GPX1 a GR v období 2. odběru (AP3).

S GPX1 spolupracuje v organismu GR, která udržuje hladinu GSH zpětnou redukcí oxidovaného glutathionu vzniklého působením GPX1. V naší studii jsme nepozorovali žádné významné změny v aktivitě GR v průběhu akutní pankreatitidy a nezjistili jsme ani žádný rozdíl při srovnání pacientů s AP s kontrolními skupinami, tento výsledek je ve shodě s již dříve publikovanou studií [17].

Dalšími sledovanými antioxidanty byly vitamíny A a E. Koncentrace obou vitamínů byla významně snížená u pacientů s AP ve srovnání s CON. Snížené hladiny vitamínu A byly pozorovány též ve studii Musil et al. (2005) [12], zatímco u koncentrace vitamínu E nebyl nalezen žádný rozdíl [12, 21].

Posledním sledovaným antioxidačním enzymem byla s HDL asociovaná paraoxonáza, u níž byly měřeny dvě její různé aktivity, a to arylesterázová a laktonázová. Obě tyto aktivity byly v celém průběhu AP významně snížené oproti zdravým kontrolám. U obou aktivit též došlo k dalšímu snížení v rámci odběrů AP3 a AP5, kdy arylesterázová aktivita dosáhla svého minima u odběru 5. den AP. V tento den byly naměřeny též nejvyšší koncentrace oxidovaných-LDL, jako markeru lipidové peroxidace. Kinetika změn aktivit PON v průběhu AP odpovídá změnám aktivit PON1, které byly pozorovány v průběhu sepse a během jejího zotavování, a které mají zřejmě obecnější zákonitosti [24].

## Literatura

1. **Špičák, J.**, Kyslíkové radikály v patogenezi akutní a chronické pankreatitidy. In Štípek, S. a kol., *Antioxidanty a volné radikály ve zdraví a v nemoci*. Grada, Praha, 2000; p. 159-163.
2. **Racek, J., Holeček, V.**, Vznik volných radikálů a enzymy. *Klin. Biochem. Metab.*, 1999, 7, p. 158-163.
3. **Špičák, J.**, *Akutní pankreatitida*. Grada, Praha, 2005, 216S, ISBN: 80-247-0942-2.

4. **Petrov, M. S., Windsor, J. A.**, Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105, p. 74–76.
5. **Kodydková, J., Vávrová, L., Zeman, M. et al.**, Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin. Biochem.* 2009, 42, p. 1368-1374.
6. **Abu-Hilal, M., McPhail, M. J., Marchand, L., Johnson, C. D.**, Malondialdehyde and superoxide dismutase as potential markers of severity in acute pancreatitis. *JOP*, 2006, 7(2), p. 185-192.
7. **Park, B. K., Chung, J. B., Lee, J. H. et al.**, Role of oxygen free radicals in patients with acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2003, 9(10), p. 2266-2269.
8. **Chmiel, B., Grabowska-Bochenek, R. et al.**, Red blood cells deformability and oxidative stress in acute pancreatitis. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2002, 27(3-4), p. 155-62.
9. **Thareja, S., Bhardwaj, P., Sateesh, J., Saraya, A.**, Variations in the levels of oxidative stress and antioxidants during early acute pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.*, 2009, 30(1), p. 26-31.
10. **Góth, L., Mészáros, I., Németh, H.**, Serum catalase enzyme activity in acute pancreatitis. *Clin. Chem.*, 1982, 28(9), p. 1999-2000.
11. **Góth, L.**, Origin of serum catalase activity in acute pancreatitis. *Clin. Chim. Acta*, 1989, 186(1), p. 39-44.
12. **Szuster-Ciesielska, A., Daniluk, J., Kandfer-Szerszeń, M.**, Oxidative stress in blood of patients with alcohol-related pancreatitis. *Pancreas*, 2001a; 22, p. 261-266.
13. **Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C.**, Free radicals in biology and medicine. 4<sup>th</sup> ed. *Oxford University Press*, 2008.
14. **Kirkman, H. N., Galiano, S., Gaetani, G. F.**, The function of Catalase-bound NADPH. *J. Biol. Chem.*, 1987, 262(2), p. 660-666.
15. **Fukui, M., Kanoh, M., Takamatsu, Y., Arakawa, Y.**, Analysis of serum catalase activities in pancreatic diseases. *J. Gastroenterol.* 2004, 39, p. 469-474.
16. **Musil, F., Zadák, Z., Solichová, D., Hyspler, R., Kaska, M., Sobotka, L., Manák, J.**, Dynamics of antioxidants in patients with acute pancreatitis and in patients operated for colorectal cancer: a clinical study. *Nutrition*, 2005, 21(2), p. 118-124.
17. **Czeczot, H., Majewska, M., Skrzycki, M. et al.**, Activity of GSH-dependent enzymes in blood serum of patients with acute and chronic pancreatitis. *Wiad. Lek.*, 2009, 62, p. 87-92.
18. **Modzelewski, B.**, Serum anti-oxidative barrier in acute pancreatitis. *Pol. Merkur Lekarski*. 2005, 18(106), p. 418-420.
19. **Wereszczynska-Siemiatkowska, U., Mroczko, B., Siemiatkowski, A., Szmitkowski, M., Borawska, M., Kosel, J.**, The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase, and selenium concentration changes in acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 2004, 49, p. 642-650.
20. **Szuster-Ciesielska, A., Daniluk, J., Kandfer-Szerszeń, M.**, Alcohol-related cirrhosis with pancreatitis. The role of oxidative stress in the progression of the disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2001b, 49(2), p. 139-146.
21. **Morris-Stiff, G. J., Bowrey, D. J., Oleesky, D., Davies, M., Clark, G. W., Puntis, M.C.**, The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(8), p. 2135-2140.
22. **Rahman, S. H., Ibrahim, K., Larvin, M., Kingsnorth, A., McMahon, M. J.**, Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2004, 126(5), p. 1312-1322.
23. **Rahman, S. H., Srinivasan, A. R., Nicolaou, A.**, Trans sulfuration pathway defects and increased glutathione degradation in severe acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 2009, 54(3), p. 675-682.
24. **Novak, F., Vavrova, L., Kodydkova, J. et al.**, Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin. Exp. Med.*, 2010, 10(1), p. 21-25.

*Studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NS 9769-4.*

Do redakce došlo 22. 2. 2012

*Adresa pro korespondenci:  
Mgr. Lucie Vávrová  
IV. interní klinika, 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2  
128 01 Praha 2  
e-mail: vavrova3@seznam.cz*