

## САДРЖАЈ БАКРА И ЦИНКА У ХУМАНОМ УЛЦЕРИСАНОМ КАРОТИДНОМ ПЛАКУ

Ђорђе РАДАК<sup>1</sup>, Зоран ЦВЕТКОВИЋ<sup>2</sup>, Небојша ТАСИЋ<sup>1</sup>, Бранко ПЕТРОВИЋ<sup>1</sup>,  
Весна ЛАЧКОВИЋ<sup>2</sup>, Гордана ЂОРЂЕВИЋ-ДЕНИЋ<sup>3</sup>

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд; 2. Институт за хистологију,  
Медицински факултет, Београд; 3. Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

У патогенези атеросклерозе описано је више од 30 олигоелемената чији је метаболизам антагонистички или синергистички повезан са неорганским или органским састојцима хране различитог порекла. Циљ нашег истраживања је компарација концентрације бакра и цинка у ткиву каротидне артерије без значајних атеросклеротских промена и у улцерисаном хуманом каротидном плаку. Истраживањем је обухваћено 66 болесника. Код 54 болесника (81,8%) извршена је каротидна ендартеректомија због изражене атеросклерозе каротидних артерија, праћених клинички манифестним цереброваскуларним поремећајима. Контролну групу је чинило 12 болесника (18,2%) без знакова атеросклерозе каротидних артерија оперисаних због тзв. кинкинга (*kinking*) или коилинга (*coiling*) каротидне артерије. Концентрације бакра и цинка у улцерисаном атерому каротидне артерије и елонгираном сегменту каротидне артерије без морфолошких знакова атеросклерозе одређиване су методом атомске апсорпционе спектрофотометрије у пламену на инструменту *Varian AA-5*. Наше истраживање је показало статистички значајно ниже вредности укупног садржаја бакра у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ( $p < 0,05$ ). Такође су нађене статистички значајно ниже вредности укупног садржаја цинка у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ( $p < 0,05$ ). Наша студија је показала значајну разлику у концентрацији есенцијалних олигоелемената – бакра и цинка – у улцерисаном плаку и нормалном каротидном ткиву. Имајући у виду значај ових елемената у процесу атеросклерозе, неопходно је наставити истраживања о ближој повезаности ових елемената и ендотелне дисфункције.

**Кључне речи:** атеросклероза, олигоелементи, улцерисани плак.

### УВОД

У патогенези атеросклерозе описано је више од 30 олигоелемената чији је метаболизам антагонистички или синергистички повезан са неорганским или органским састојцима хране различитог порекла. Сматра се да је најмање 18 олигоелемената од виталног значаја за живе организме.

Концентрације бакра и цинка у серуму здравих особа износе  $15,6 \pm 2,3$ , односно  $14,7 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$  [1]. Данас је познато да су бакар и цинк есенцијални олигоелементи кардиоваскуларног система [2].

Баку се као састојку антиоксидантних ензима приписује протективан кардиоваскуларни ефекат. Анке (*Anke*) и сарадници [3] су показали да у услови дефицита бакра долази до поремећаја синтезе еластина крвних судова. Ниске вредности бакра и цинка у децидуалним зубима без каријеса код 125 финске деце од 6 до 10 година доводе се у везу са патогенезом атеросклерозе [4].

Повишени кардиоваскуларни ризик удружен је како са сниженим, тако и са повишеним вредностима бакра у плазми [5]. Код оболелих од облитерантне атеросклерозе у серуму су нађене повишене концентрације бакра и цинка, као и повишена активност церулоплазмина. Активност бакар/цинк супероксид-дизмутаза (*SOD*) у еритроцитима позитивно корелира са концентрацијом бакра код здравих особа, док код особа са атеросклерозом није утврђена позитивна корелација. Ови налази сутеришу поремећај односа између концентрације бакра и бакар/цинк супероксид-дизмутаза у патолошкој динамици атеросклерозе [1]. Исти аутори су показали да су код болесника са атероскле-

розом концентрације бакра и цинка веће у плаковима него у околном ткиву. Оксидација липопротеина ниске густине (*LDL*) игра важну улогу у патогенези атеросклерозе. Активност антиоксидантних ензима (глутатион-пероксидазе и супероксид-дизмутаза) у зависности је од олигоелемената, првенствено бакра, цинка и селена [6]. Оксидација *LDL* у субендотелном простору агравира процес атеросклерозе. Ендотелне ћелије производе супероксидне анјоне ( $O_2^-$ ), чија улога у процесу оксидације *LDL in vivo* није довољно јасна. *In vitro*, повећава се оксидација хуманог *LDL* у условима инкубације са аортним ендотелним ћелијама говеда (четири пута) или свиње (пет пута). Егзогена бакар/цинк супероксид-дизмутаза снижава оксидацију *LDL* за око 80%. Инфекцијом ендотелних ћелија аденовирусним вектором који садржи ДНК хумане бакар/цинк супероксид-дизмутаза (*AdCu/ZnSOD*) или манган супероксид-дизмутаза (*MnSOD*) повећавају се интраћелијски садржај и активност ових ензима, што има за последицу смањено ослобађање ћелијског  $O_2^-$  за две трећине. У култури инфицираних ендотелних ћелија оксидација *LDL* је смањена за 77% (*AdCu/ZnSOD*), односно 32% (*MnSOD*) [7].

Дефицит бакра доводи до поремећаја више ензима који поседују антиоксидантну активност (бакар/цинк супероксид-дизмутаза и цитохром *c*-оксидаза) и учествују у стварању *ATP*. Активност ових ензима се у различитој мери снижава у лимфоцитима, неутрофилним леукоцитима и моноцитима периферне крви. Количина интраћелијског бакра снижава се за 40-70%, а активност серумског церулоплазмина је преполовљена. Ови ефекти доводе до слабења ћелијског имунитета [8].

Цинк је есенцијални састојак биомембрана неопходан за њихово одржавање и функцију. Доказано је његово антиатерогено дејство превенцијом метаболских поремећаја ендотела. Антиоксидантним својствима и стабилизацијом мембрана цинк штити од дестабилизујућих агенса, првенствено полинезасићених масних киселина и инфламаторних цитокина. Цинк има протективно дејство у одржавању интегритета ендотела. Сматра се да је овај ефекат у вези са активацијом цитокина у условима оксидативног стреса. Спречавањем дисфункције ендотелних ћелија у ланцу усходне регулације инфламаторних цитокина објашњава се значај цинка у атерогенези [9].

Значајни део антиатерогеног ефекта цинк остварује утицајем на механизам апоптозе. Цинк штити од активације тзв. транскрипционих фактора оксидативног стреса: нуклеарног фактора *karpa B* и *AP-1*. Одређени липиди и недостатак цинка могу да потенцирају инфламаторни одговор условљен цитокинима и дисфункцију ендотела у процесу атеросклерозе. Антиатерогеност цинка се састоји у могућности инхибиције настанка ендотелне дисфункције под утицајем фактора који настају у току оксидативног стреса. Ово је потврдио и Адис (*Addis*) [10], који је цинк сврстао у групу антиатерогених фактора, са бакром, манганом и селеном. Снижене вредности цинка у атеросклерози су познате одраније, а последице су везане за смањење митогене функције ендотелних ћелија, као и *bFGF* смањену миграцију неутрофила и осталих полиморфонуклеарних ћелија [11, 12].

Улогу цинка у атерогенези потврђују и резултати експеримента којим је доказана његова улога у индукцији агрегације тромбоцита *in vitro*. Агрегациони ефекат цинк остварује преко мембранских рецептора тромбоцита за фибриноген (гликопротеини *IIb* и *IIIa*). Агрегациони ефекат изостаје код тромбостеничних и нормалних тромбоцита претходно третираних моноклоналним антителима која блокирају мембранске рецепторе [13].

## ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања је компарација концентрације бакра и цинка у ткиву каротидне артерије без значајних атеросклеротских промена и у улцерисаном хуманом каротидном плаку (одмакли стадијум атерогенезе).

**ТАБЕЛА 2.** Дистрибуција болесника у групи оперисаних болесника и контролној групи у односу на присуство фактора ризика (хипертензија, шећерна болест, гојазност, укупни липиди, холестерол, триглицериди, пушење).

**TABLE 2.** Distribution of subjects in operated and control group according to risk factors (hypertension, diabetes mellitus, obesity, total lipids, cholesterol, triglycerids, smoking).

Фактор ризика Risk factors	HTA	DM	OB	LIPID	HOL	TG	Пушење Smoking
Укупно – број (%) Total – number (%)	6 (13.34)	3 (18.75)	4 (28.57)	4 (28.57)	0	0	9 (29.05)
Мушкарци – број (%) Male – number (%)	4 (66.67)	1 (33.33)	2 (50.00)	2 (50.00)	0	0	4 (44.44)
Жене – број (%) Female – number (%)	2 (33.33)	2 (66.67)	2 (50.00)	2 (50.00)	0	0	5 (55.56)

HTA – hipertenzija, DM – šećerna bolest, OB – gojaznost, LIPID – ukupni lipidi, HOL – holesterol, TG – trigliceridi;

HTA – hypertension, DM – diabetes mellitus, OB – obesity, LIPID – total lipids, HOL – cholesterol, TG – triglycerids

## МЕТОД РАДА

Истраживањем је обухваћено 66 болесника хоспитализованих на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у периоду од децембра 1996. до децембра 1999. године (Табела 1). Код 54 болесника (81,8%) извршена је каротидна ендартеректомија због изражене атеросклерозе каротидних артерија праћених клинички манифестним цереброваскуларним и неуролошким поремећајима. Контролну групу је сачињавало 12 болесника (18,2%) који су били без знакова атеросклерозе каротидних артерија, са уредним неуролошким налазом, оперисани због посуврнуте (*kinking*) или изувијане (*coiling*) каротидне артерије. Група болесника са каротидном ендартеректомијом имала је 38 мушкараца (62,96%) и 16 жена (37,04%). Контролна група болесника имала је исти број испитаника: шест мушкараца (50%) и шест жена (50%).

**ТАБЕЛА 1.** Демографски подаци о испитаним болесницима.

**TABLE 1.** Demographic figures of examined subjects.

Група Group	Пол (мушки) Sex (male)	Пол (женски) Sex (female)
Оперисани болесници Patients undergoing carotid surgery	38 (62.96%)	16 (37.04%)
Контролна група Control group	6 (50%)	6 (50%)
Укупно Total	44	22

Код свих болесника испитивана је присутност најзначајнијих фактора ризика за кардиоваскуларне болести: повишени крвни притисак, пушење, дијабетес мелитус, гојазност и хиперхолестеролемија (Табела 2).

Све болеснике су преоперационо клинички испитали васкуларни хирург, неуролог и кардиолог. Коришћене су следеће неинвазивне дијагностичке методе: офталмоскопија и фундоскопија, неуропсихолошко испитивање, компјутеризована томографија мозга, електрокардиографија, ехокардиографија и дуплекс сонографија артерија врата. Дуплекс сонографија каротидних и вертебралних артерија вршена је уз помоћ апарата *Aloca DSD 630* са механичком и

линеарном сондом фреквенције од 7,7 MHz уз *Doppler Aloca UGR-38*. Индикација за хируршко лечење постављена је на основу неинвазивног дијагностичког протокола и неуролошке симптоматологије.

Каротидна ендартеректомија рађена је у општој ендотрахеалној анестезији уз системску хепаринизацију са 5.000 IU. Каротидни плакови су процењивани макроскопски и патохистолошки, уз бојење хематоксилин еозином (HE) и оптичку микроскопију са увеличањем од 12 и 66 пута.

Интраоперационо, налаз улцерације каротидног плака био је критеријум за укључивање болесника у студију. Контролну групу сачињавали су налази одстрањеног ткива оперисаних елонгираних каротидних артерија без знакова атеросклерозе са посуврнутом (*kinking*) или изувијаном (*coiling*) каротидном артеријом.

Одстрањени делови каротидне артерије са улцерисаним атеромом и елонгирани сегменти без знакова атеросклерозе коришћени су за одређивање концентрација бакра и цинка у ткиву. Концентрације бакра и цинка одређиване су методом атомске апсорпционе спектрофотометрије у пламену на инструменту *Varian AA-5*.

Статистичка анализа добијених резултата вршена је коришћењем параметарске и непараметарске статистике, као и методама параметарске регресије и корелације.

## РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост болесника износила је 59,8±8,1 годину. За мушки пол просечна старост испитиваних болесника износила је 76,1±9,8 година, а за женски 42,4±5,8 година. У групи болесника са каротидном ендартеректомијом жене су значајно млађе у односу на просечну старост болесника ( $p<0,01$ ).

У групи болесника са каротидном ендартеректомијом клинички утврђене неуролошке поремећаје имало је 47 болесника (87,03%), и то 35 болесника мушког (74,47%) и 12 болесника женског пола (25,53%).

Од испитиваних фактора ризика за кардиоваскуларне болести није нађена статистички значајна разлика између група по питању високог крвног притиска и пушења. Међутим, болесници са каротидном ендартеректомијом имали су значајно чешће дијабетес мелитус ( $p<0,05$ ), гојазност ( $p<0,01$ ) и хиперхолестеролемију ( $p<0,01$ ). Укупни садржај бакра и цинка у групи са улцерисаним плаком и у контролној групи приказан је у табели 3.

Наше истраживање је показало статистички значајно ниже вредности укупног садржаја бакра у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ( $p<0,05$ ). Такође су нађене статистички значајно ниже вредности укупног садржаја цинка у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ( $p<0,05$ ).

## ДИСКУСИЈА

Наша студија је показала статистички значајно ниже вредности укупног садржаја бакра у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ( $p<0,05$ ).

Високе дозе дијететског холестерола могу да доведу до дефицита бакра. Резултати су сагласни са теоријским моделом улоге метаболизма бакра и његовог дефицита у етиопатогенези исхемијске болести срца. Код особа исте старости оболелих од атеросклерозе феморалних артерија испитивани су нивои олигоелемената и холестерола у серуму. Утврђени су статистички значајно виши нивои олигоелемената и укупног холестерола и нижи нивои HDL холестерола, док разлике није било у концентрацији LDL холестерола у односу на контролну групу. Нађене разлике указују на могућу везу олигоелемената и поремећеног метаболизма холестерола [14].

Цитотоксични ефекти бакра испитивани су применом бакар-сулфата у културама хуманих ендотелних ћелија и фибробласта. Резултати су показали да је цитотоксичност већа код ендотелних ћелија и да зависи од концентрације бакра. Бакар може да доведе до оштећења ендотела, те у том смислу игра важну улогу у патогенези кардиоваскуларних болести [15].

Наша студија је показала статистички значајно ниже вредности укупног садржаја цинка у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ( $p<0,05$ ).

Испитивањем локализације и концентрације елемената у различитим слојевима зида крвног суда (метода протон-узроковане емисије рендгенских зракова) показано је да *tunica media* поплитеалне артерије садржи највећу концентрацију цинка [16]. Доказано је да су потребе за цинком ендотелних ћелија увећане у току инфламаторних процеса у којима су процеси апоптозе превалентни. Апоптоза представља својствен механизам програмиране смрти ћелија који подразумева активацију ћелијског суицидног програма инфламаторних цитокина и продуката оксида-

ТАБЕЛА 3. Ткивни садржај бакра и цинка у контролној групи и групи са улцерисаним каротидним плаковима.

TABLE 3. Tissue content of copper and zinc in the control group and the group with ulcerated carotid plaques.

		Укупно Total	Мушкарци Male	Жене Female
Бакар (mg/l) Copper (mg/l)	Контроле Control group	2.73±3.60	2.15±2.36	3.31±4.76
	ULC	1.2±0.47*	1.12±0.26	1.43±1.25
Цинк (mg/l) Zink (mg/l)	Контроле Control group	50.95±81.52	44.98±92.02	58.99±76.67
	ULC	30.2±20.21*	30.43±21.14	29.64±23.80

\* $p<0,05$

ције липида. Због сталне експозиције дејству састојка крви, ендотелне ћелије су веома подложне утицају оксидативног стреса. Недостатак цинка повећава ефекте деловања специфичних масних киселина и инфламаторних цитокина (*TNF*) на васкуларне ендотелне ћелије. Верује се да се заштитно деловање цинка на интегритет ендотелне баријере у патолошким условима остварује механизмом инхибиције деловања сигнала на активацију ћелијског суицидног програма и усходне регулације инфламаторних цитокина [17].

Испитивање садржаја различитих олигоелемената у крви и органима здравих особа са атеросклерозом показало је тенденцију снижавања садржаја цинка и повећања концентрације бабра код старијих испитаника са развијеним атеросклеротским променама. Овај налаз је био најзначајнији у ткивима аорте и јетре. Оксидација липопротеина ниске густине (*LDL*) представља важну карику у процесу атеросклерозе. Утврђено је да примена флувастатина доводи до снижења укупног холестерола (24%), триглицерида (26%) и цинка (8%) у плазми [18].

Цинк је есенцијални олигоелемент антиоксидантних својстава значајан за стабилизацију мембрана и активност цинк-металоензима. Постмортално испитивање садржаја олигоелемената у аорти код акцидентално погинулих особа показало је да је њихов ниво виши у фиброзним плаковима него у зиду здраве аорте. Разлика концентрације цинка била је високо статистички значајна [19].

Методом протон-узроковане емисије рендген зрака (*PIXE*) посмртно су испитани калцификовани атеросклерозни плакови и узорци зида каротидне рачве без плакова. У свим узорцима откривен је цинк, док је бакар откривен у узорцима без плакова [20].

Унос великих количина цинка може да стимулише атерогенезу повећањем агрегационих својстава тромбоцита и посредством индуковане секундарне хипокупремије, чији ефекти су поремећај липида (снижење *HDL*, повећање укупног и *LDL* холестерола) и биохемијска модификација конституенса артеријског зида. Наведена непожељна дејства могу да анулирају антиоксидантна својства цинка. Код особа са доказаном коронарном атеросклерозом није утврђена корелација нивоа цинка и бабра у плазми са серумским концентрацијама липида и липопротеина. Стога неки аутори сматрају да се вредности ових олигоелемената не могу сматрати поузданим маркером коронарне болести [21].

Код обдукованих особа које су умрле од исхемијске болести срца утврђене су ниже вредности цинка и бабра у плаковима трбушне аорте, за разлику од контролне групе умрлих из других разлога са здравом аортом [22].

Односу цинк–бакар у дијети и у организму придаје се посебан значај у патогенези атеросклерозе. Испитивањем бабра и цинка у коси особа после инфаркта миокарда нађена су значајна повећања концентрације цинка и односа цинк–бакар [23].

## ЗАКЉУЧАК

Наша студија је показала значајну разлику у концентрацији есенцијалних олигоелемената бабра и цинка у улцерисаном плаку и нормалном каротидном ткиву. Имајући у виду значај ових елемената у процесу атеросклерозе, неопходно је наставити истраживања о ближој повезаности ових елемената и ендотелне дисфункције. Када су у питању стратегија профилаксе и лечење атеросклерозе, треба водити рачуна о оптималном уносу цинка и бабра у организам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Iskra M, Majewski W. Copper and Zinc concentration and the activities of ceruloplasmin and superoxide dismutase in atherosclerosis obliterans. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73(1):55-65.
2. Hamilton IM, Gilmore WS, Strain JJ. Marginal copper deficiency and atherosclerosis. *Biol Trace Elem Res* 2000; 78(1-3):179-89.
3. Anke M. Role of trace elements in the dynamics of arteriosclerosis. *Z Gesamte Inn Med* 1986; 41(4):105-11.
4. Haavikko K, Antilla A, Helle A, Pesonen E. Atherosclerosis precursor in Finnish children and adolescents. XIV. Zinc and copper concentrations in deciduous teeth. *Acta Paediatr Scand suppl* 1985; 318:213-9.
5. Albala C, Salazar G, Vio F, Araya F, Feurhacker W, Olivars S, Alvarez G. Copper intake and blood levels as risk factors for atheromatous disease. *Rev Med Chil* 1997; 125(8):887-92.
6. Delattre J, Lepage S, Jaudon MC, Bruckert E, Assogba U, Bonnenfont-rousset D. The plasma antioxidant status and trace elements in patients with familial hypercholesterolemia treated with LDL-apheresis. *Ann Pharm Fr* 1998; 56(1):18-25.
7. Fang X, Weintraub NL, Rios CD, Chappell DA, Zwacka RM, Engelhardt JF, Oberley LW, Yan T, Heistadd DD, Spector AA. Overexpression of human superoxide dismutase inhibits oxidation of low-density lipoprotein by endothelial cells. *Circ Res* 1998; 82(12):1289-97.
8. Cerone SI, Sansinanea AS, Streitenberg SA, Garcia MC, Auza NJ. Cytochrome c oxidase Cu, Zn-superoxide dismutase, and ceruloplasmin activities in copper-deficient bovines. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73(3):269-78.
9. Conell P, Young VM, Toborek M, Cohn DA, Barve S, McClain CJ, Henning B. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1997; 16(5):411-7.
10. Addis PB, Carr TP, Hassel CA, Huang ZZ, Warner GJ. Atherogenic and anti-atherogenic factors in the human diet. *Biochem Soc Symp* 1995; 61:259-71.
11. Strain WH, Pories WJ. Zinc content of the blood. In: *Zinc metabolism*. Ed: Prasad AS, Thomas CC, Springfield 1966; 363.
12. McClain C, Morris P, Hennig B. Zinc and endothelial function. *Nutrition* 1995; 11(1 Suppl):117-20.
13. Heys Adu P, Eldor A, Yarom R, Marx G. Zinc-induced platelet aggregation is mediated by the fibrinogen receptor and is not accompanied by release or by thromboxane synthesis. *Blood* 1985; 66(1):213-9.
14. Mielcarz G, Majewski W, Patelski J, Uryszek W. Calcium, magnesium, copper and zinc in blood serum in men with femoral atherosclerosis. *Rocz Panstw Zakl Hig* 1995; 46(1):59-65.
15. Kishimoto T, Fukuzawa Y, Abe M, Hashimoto M, Ohno M, Tada M. Injury to cultured human vascular endothelial cell proliferation by thrombospondin is potentiated by zinc. *Biol Pharm Bull* 1995; 18(9):1264-6.
16. Cichocki T, Heck D, Jarczyk L, Rokita E, Stralowski A, Sych M. Elemental composition of the human atherosclerotic artery wall. *Histochemistry* 1985; 83(1):87-92.

17. Merarani P, Ramadase P, Toborek M, Bauer HC, Bauer H, Henning B. Zinc protects against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid tumor necrosis factor alpha. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):81-7.
18. Leonhardt W, Kurktschiev T, Meissner D, Lattke P, Abletshauer C, Weidinger G, Jaross W, Hanefeld M. Effects of fluvastatin therapy on lipids, antioxidants, oxidation of low density lipoproteins and trace metals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53(1):65-9.
19. Mendis S. magnesium, zinc and manganese in atherosclerosis of the aorta. *Biol Trace Elem Res* 1989; 23(3):251-6.
20. Peltomaa M, Mattila K, Wolf J, Hyvonen-Dabek M. Proton-induced X-ray emission analysis of atherosclerotic plaques of the carotid bifurcation. *Biol Trace Elem Res* 1992; 34(3):249-55.
21. Tiber AM, Sakhaii M, Jofe CD, Ratnaparkhi V. Relative value of plasma copper, zinc, lipids and lipoproteins as markers for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1986; 62(2):105-10.
22. Vlad M, Caseanu E, Uza G, Petrescu M. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994; 8(2):11-4.
23. Bialkowska M, Hoser A, Szostak WB, Dybczynski R, Sterlinski S, Nowicka G, Majchrzak J, Kaczorowski J, Danko B. Hair zinc and copper concentration in survivors of myocardial infarction. *Ann Nutr Metab* 1987; 31(5):327-32.

## THE CONTENT OF COPPER AND ZINC IN HUMAN ULCERED ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

Djordje RADAK<sup>1</sup>, Zoran CVETKOVIC<sup>2</sup>, Nebojsa TASIC<sup>1</sup>, Branko PETROVIC<sup>1</sup>, Vesna LACKOVIC<sup>2</sup>, Gordana DJORDJEVIC-DENIC<sup>3</sup>

1. Institute of Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade; 2. Institute of Histology, University Medical School, Belgrade;  
3. Institute for Pathophysiology, University Medical School, Belgrade

### INTRODUCTION

Copper and zinc have significant antiatherogenic effect influencing activity of antioxidant enzymes (glutathion-peroxidase i superoxid-dismutase), mechanism of apoptosis and other mechanisms. Few studies showed increased copper and zinc concentration in atherosclerotic plaque in comparison to normal vascular tissue.

### AIM

The aim of the study was to compare copper and zinc concentrations in carotid artery tissue without significant atherosclerotic changes and human ulcerated atherosclerotic plaque.

### MATERIAL AND METHODS

Study was conducted on 66 patients. Carotid endarterectomy due to the significant carotid atherosclerotic changes with cerebrovascular disorders was performed in 54 patients (81.8%). Control group consisted of 12 patients (18.2%) without carotid atherosclerotic changes operated due to the symptomatic kinking and coiling of carotid artery. Operated group consisted of 38 man (62.96%) and 16 woman (37.04%). Control group had the same number of patients: six men (50%) and six women (50%). Preoperatively, all patients were examined by vascular surgeon, neurologist and cardiologist. Duplex sonography of carotid and vertebral arteries was performed by Aloca DSD 630 ultrasound with mechanical and linear transducer 7.7 MHz. Indication for surgical treatment was obtained according to non-invasive diagnostic protocol and neurological symptoms. Copper and zinc concentration in human ulcerated atherosclerotic plaque and carotid artery segment were estimated by spectrophotometry (Varian AA-5).

### RESULTS

Average age of our patients was 59.8±8.1 years. For males average age was 76.1±9.8 years. And for females 42.4±5.8 years. In group with

carotid endarterectomy female patients were significantly younger than male patients ( $p < 0.01$ ). In group with carotid endarterectomy clinically determined neurological disorders were found in 47 patients (87.03%) – 35 male (74.47%) and 12 female patients (25.53%). Regarding risk factors for cardiovascular diseases, no significant difference among groups was found for blood pressure and smoking. However, patients with carotid endarterectomy had significantly more diabetes mellitus ( $p < 0.05$ ), obesity ( $p < 0.01$ ) and hypercholesterolemia ( $p < 0.01$ ).

### DISCUSSION

Our study showed significantly lower total copper value in the group with human ulcerated atherosclerotic plaque in comparison with the control group ( $p < 0.05$ ). We also found significantly lower total zinc value in the group with human ulcerated atherosclerotic plaque in comparison with the control group ( $p < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Our study revealed significant difference in copper and zinc content between human ulcerated atherosclerotic plaque and normal carotid tissue. Closer correlation of these oligoelements and endothelial dysfunction will be established in future investigations.

**Key words:** atherosclerosis, oligoelements, ulcerated plaque.

Đorđe RADAK  
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“  
Heroja Milana Tepića 1, 11040 Beograd  
Tel: 011 360 16 31

\* Ручкопис је достављен Уредништву 25. 3. 2003. године.